

# Anemia inflamatoria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Una asociación a veces olvidada

MANUEL MÉNDEZ BAILÓN<sup>1</sup>

NURIA MUÑOZ RIVAS<sup>1</sup>

JAVIER DE MIGUEL DÍEZ<sup>2</sup>

JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Leonor. Madrid

<sup>2</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>3</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

Correspondencia: Dr. J.de Miguel Díez. Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo 46. Madrid 28007.

e-mail: jmiguel.hgugm@salud.madrid.org

## RESUMEN

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes que padecen una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este hallazgo, que se observa hasta en un tercio de los casos, contrasta con la idea habitual que relaciona la EPOC con la poliglobulia secundaria. Entre los factores de riesgo que se asocian con una reducción en la tasa de hemoglobina de estos enfermos se encuentran la edad avanzada, la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la disminución del índice de masa corporal. La anemia no es sólo un hecho frecuente en la EPOC, sino que también tiene importantes implicaciones pronósticas al determinar una mayor morbilidad en estos individuos.

Uno de los aspectos más relevantes de la anemia de la EPOC es el que se refiere a su carácter potencialmente reversible y tratable. Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios clínicos que podrían derivarse del tratamiento de la anemia en estos casos, las evidencias científicas que avalan la conveniencia de este tratamiento y de su efecto sobre el pronóstico de la EPOC son aún escasas.

## Introducción

La anemia de los trastornos crónicos, también llamada anemia secundaria y anemia normocítica-normocrómica, es muy frecuente y suele aparecer en las enfermedades de larga evolución, sobre todo cuando son de naturaleza inflamatoria o neoplásica. En concreto, después de la ferropénica, es la segunda causa de anemia en la población general<sup>1</sup>. Su relación patogénica con las interleucinas, los factores de necrosis tumoral y los mediadores celulares ha llevado a que algunos autores hayan comenzado a denominarla anemia inflamatoria<sup>2</sup>.

La anemia inflamatoria se ha asociado tradicionalmente con muy diversos trastornos crónicos, tanto infecciosos y neoplásicos como sistémicos o autoinmunes. También con los trasplantes de un órgano sólido, más aún si se produce un rechazo, y con la insuficiencia renal crónica, aunque en este caso el origen y los mecanismos patogénicos de la anemia pueden ser mucho más complejos (tabla 1)<sup>3</sup>. En los últimos años ha aumentado el interés por la anemia inflamatoria que se observa en los pacientes que padecen otro tipo de enfermedades crónicas, generalmente progresivas e invalidantes por su morbilidad, por empeorar la

TABLA I. Posibles causas de una anemia inflamatoria

Enfermedades asociadas	Prevalencia estimada (%)
<b>Infecciones</b> - víricas - bacterianas - fúngicas	18-95
<b>Neoplasias</b> - de órgano sólido - hematológicas	30-77
<b>Enfermedades autoinmunes</b> - artritis reumatoide - lupus eritematoso diseminado - sarcoidosis - vasculitis	8-71
<b>Rechazo de trasplantes de un órgano sólido</b>	8-70
<b>Insuficiencia renal y procesos inflamatorios crónicos (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).</b>	23-50

calidad de vida o por la disnea que producen. Entre dichas enfermedades se encuentra, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, en la que se ha observado que la prevalencia de la anemia se correlaciona con la clase funcional de la clasificación de la "New York Heart Association" (NYHA), con el número y la frecuencia de los ingresos hospitalarios y con la tasa de mortalidad<sup>4</sup>.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) comparte con la insuficiencia cardíaca algunos de los mecanismos patogénicos implicados en el origen de la anemia inflamatoria. Numerosos estudios han mostrado un aumento en los niveles séricos de algunos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible e interleucinas) en los pacientes que sufren una agudización de su EPOC<sup>5</sup>. Es más, aunque la poliglobulia secundaria hipóxica se ha considerado siempre como la alteración hematológica más característica de la EPOC<sup>6</sup>, estudios epidemiológicos recientes, basados en el seguimiento de cohortes de enfermos, han hallado que la anemia también es una alteración muy frecuente y digna de

ser tomada en cuenta. A continuación se revisan los aspectos epidemiológicos y patogénicos de la anemia de la EPOC, así como las posibilidades terapéuticas actuales y las que se sugieren para un futuro próximo.

## Prevalencia de la anemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Los trabajos que han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre la anemia y la disnea crónica son numerosos. Así, entre el 17 y el 50% de los enfermos que padecen una insuficiencia cardíaca sufren, según algunas series publicadas, algún tipo de anemia. En estos individuos la anemia aumenta el riesgo de ingreso hospitalario y la mortalidad, y disminuye la calidad de vida<sup>7</sup>. En este sentido se ha señalado, por ejemplo, que el descenso de 1 g/dl en la tasa de hemoglobina se asocia con un incremento en la mortalidad de un 20%<sup>8</sup>.

En el caso de la EPOC los estudios epidemiológicos no son tan abundantes. No obstante, en algunos trabajos se observó que la anemia puede comprobarse hasta en un 13% de los enfermos<sup>9</sup>. En publicaciones más recientes se ha insistido, incluso, en que esta frecuencia es aún mayor y próxima a la que se detecta en otros procesos crónicos, como la insuficiencia cardíaca (alrededor de un 23%), y sólo inferior a la que se aprecia en la insuficiencia renal crónica o en el cáncer en general. Estas observaciones contrastan marcadamente con la idea clásica, ya mencionada, que siempre ha puesto a la EPOC en relación con la policitemia secundaria. En el momento actual, por el contrario, conviene tener en cuenta que la anemia es, no sólo un hallazgo bastante habitual en estos casos, también un hecho de importantes implicaciones pronósticas, como se detalla más adelante<sup>10</sup>.

En el estudio observacional Antadir, efectuado sobre una población de 2.524 pacientes que padecían EPOC y que estaban en régimen de oxigenoterapia continua domiciliaria, se observó que una prevalencia de anemia del 12,6% en los varones y del 8,2% en las mujeres<sup>11</sup>. En el mismo sentido, un trabajo norteamericano reciente incluyó una cohorte retrospectiva de 2.404 individuos diagnosticados de EPOC [en atención al sistema internacional de clasificación de las enfermedades CIE-9 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)] y valorados desde el año 1995 hasta el 2005, demostró la existencia de anemia en el 33%<sup>11</sup> de los casos<sup>12</sup>. Un estudio realizado en un hospital español de tercer nivel a partir de 177 pacientes que padecían EPOC, encontró una anemia clínicamente significativa en el 33% de los enfermos. Cabe afirmar, por tanto, en atención a las publicaciones mencionadas, que la anemia tiene en la EPOC una frecuencia no despreciable y es posible, incluso, que su impacto en la historia natural de la enfermedad sea también relevante. Desde un punto de vista patogénico, parece que los mecanismos habitualmente implicados en el origen del síndrome anémico de estos enfermos son la ferropenia y la inflamación secundaria, que explicarían hasta un 65% de los casos<sup>13</sup>.

Parece claro también, de acuerdo con los estudios epidemiológicos antes referidos y con otros aparecidos en la li-

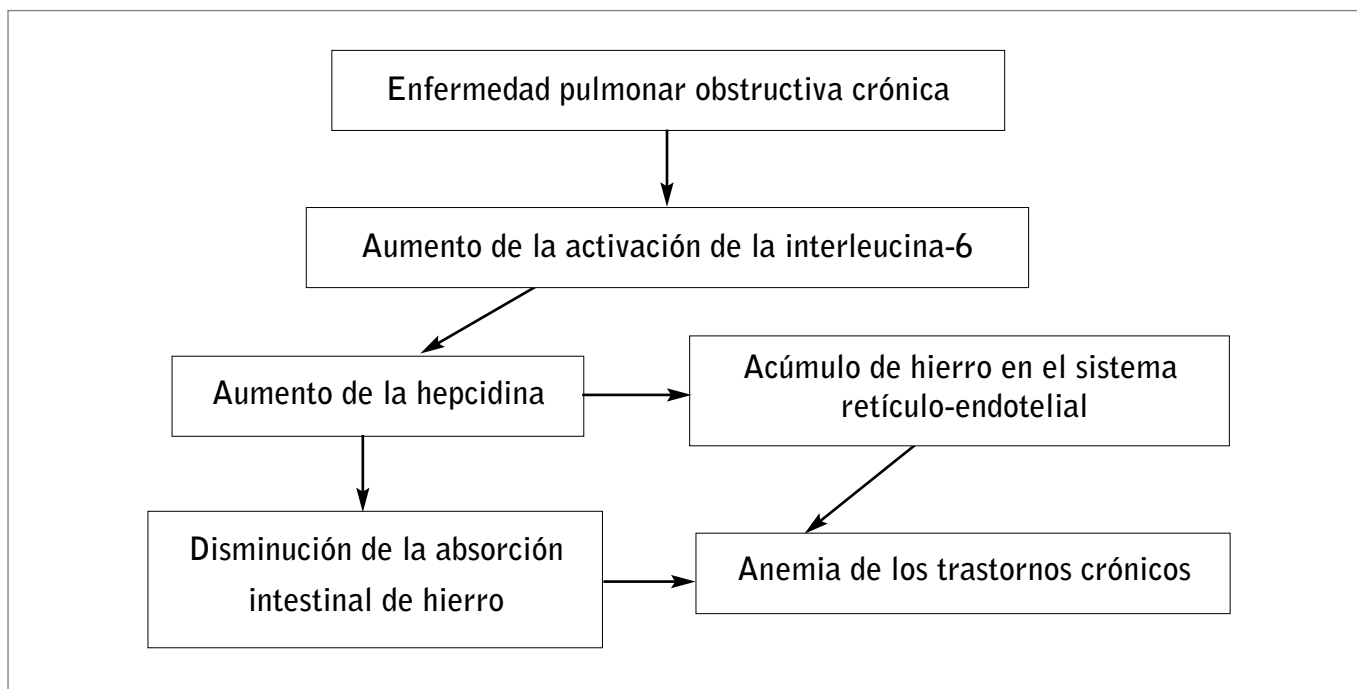
teratura, que la prevalencia de la anemia en la EPOC es variable y oscila, según la población analizada, entre un 8% y un 33%. Esta disparidad en la prevalencia, ciertamente llamativa, pudiera deberse a varios factores, entre los que puede citarse a los siguientes:

- a) casi todos los trabajos realizados hasta la fecha tienen un carácter retrospectivo, lo que limita su validez;
- b) los puntos de corte utilizados para definir la anemia han sido muy desiguales y sólo en algunas series se ha tenido en cuenta la definición establecida por la OMS al respecto. Es decir, en los trabajos publicados el diagnóstico de anemia se ha hecho fijando distintos puntos de corte, tanto para el índice hematocrito como para la tasa de hemoglobina, y en ninguno se ha medido la auténtica masa roja circulante;
- c) la gravedad de la EPOC y el estado evolutivo de los enfermos incluidos en los trabajos han sido diferentes, sin tenerse en cuenta que ambas circunstancias pueden ser factores determinantes en la aparición de la anemia; y
- d) la comorbilidad asociada a la EPOC, como la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca, que por sí mismas pueden ser causa de anemia, no siempre se han tenido en cuenta como factores de confusión en los enfermos estudiados.

De estos datos se desprende la conveniencia de efectuar nuevos trabajos prospectivos, metodológicamente bien diseñados y que incluyan a poblaciones homogéneas, al objeto de establecer la verdadera prevalencia de la anemia en la EPOC y en sus diferentes estadios de gravedad.

## Patogenia de la anemia de los trastornos crónicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo producidos en la EPOC incrementan la actividad celular (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T) y la liberación de diversos me-



**FIGURA 1.** Papel de la hepcidina en la alteración del metabolismo del hierro en la anemia inflamatoria asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

diadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR), entre otros. Como consecuencia, estas sustancias aumentan en el suero y aparecen en las secreciones respiratorias de estos pacientes. Además, el grado de elevación de los marcadores mencionados se correlaciona bien con el número de agudizaciones y se asocia también, de forma independiente, con la gravedad y la progresión de la enfermedad<sup>14,15</sup>.

De este modo, los mediadores referidos intervienen en la patogenia de la anemia inflamatoria que se asocia a la EPOC al interferir en la eritropoyesis medular normal. Y esto lo hacen a través de varios mecanismos, entre los que cabe destacar los siguientes<sup>16</sup>:

a) Una alteración en el metabolismo del hierro. Algunos mediadores proinflamatorios, como la IL-6 y la hepcidina, reducen la absorción del hierro en el intestino y favorecen el acúmulo de este elemento en el sistema reticuloendotelial. Disminuye así la disponibilidad del metal en la eritrona, con lo que se afecta la maduración de los precursores eritroides (Fig.1).

b) Una alteración en el eje renina-angiotensina-aldosterona. La taquicardia y la vasoconstricción secundarias a la hipoxemia propia de la EPOC aumentan la secreción de aldosterona al activar el eje renina-angiotensina-aldosterona. El consiguiente hiperaldosteronismo secundario altera la hemopoyesis medular, además de producir una anemia hemodilucional, por retención hidrosalina, en los enfermos que padecen un "cor pulmonale" crónico.

c) La aparición de una resistencia a la acción de la eritropoyetina sobre los eritroblastos medulares. En algunos enfermos, sobre todo en los que coexiste una insuficiencia renal, la tasa de eritropoyetina circulante se encuentra disminuida, con la consiguiente falta de activación de la serie roja. En otros, por el contrario, está aumentada, lo que sugiere la existencia de una menor capacidad de respuesta de la médula ósea al estímulo eritropoyético. Esta resistencia se ha atribuido a la acción directa de algunas citocinas. Finalmente, la IL-1 y el TNF-alfa alteran "in vitro" la expresión genética de la hormona, lo que podría traducirse en la EPOC por una secreción eritropoyética anómala.

## Impacto pronóstico de la anemia de los trastornos crónicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La anemia es, además de un trastorno frecuente en la EPOC, un índice de mal pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, hasta el momento actual sólo se han publicado algunos estudios epidemiológicos al respecto. De los pocos trabajos aparecidos hasta ahora parece deducirse que la anemia desempeña un papel pronóstico importante en la EPOC. Así, Celli et al<sup>17</sup> han señalado recientemente, al analizar el índice BODE ("índice de masa corporal, obstrucción al flujo aéreo, grado de disnea y test de la marcha de los seis minutos"), que la disminución del hematocrito se asocia con una mayor mortalidad en la EPOC.

En el estudio epidemiológico Antadir, antes citado, se ha señalado que la aparición de una anemia en los individuos que padecen EPOC y que siguen un tratamiento con oxígeno continuo domiciliario determina, en comparación con los que no tienen anemia, una mayor tasa de reingresos, un aumento de la estancia media hospitalaria, un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y, lo que es más importante aún, una mayor mortalidad<sup>10</sup>. Además, la caída del hematocrito se asocia con otros factores de mal pronóstico, como una edad avanzada, una disminución marcada de la función pulmonar (descenso del cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada) y una reducción del índice de masa corporal<sup>10</sup>.

Uno de los aspectos relevantes de la anemia es el que se refiere a su carácter potencialmente reversible y tratable, incluso en el caso de los pacientes crónicos como son los que padecen una EPOC. Sin embargo, a pesar de pruebas científicas del efecto de esta corrección sobre el pronóstico de la EPOC son aún escasas.

## Tratamiento de la anemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: futuras dianas terapéuticas

Diversos estudios preliminares sugieren que el tratamiento de la anemia en la EPOC repercute favorablemente en la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Así, por ejemplo, Schonhofer et al<sup>18</sup> han llevado a cabo, en el ámbito de unidades de cuidados intensivos, dos estudios en pacientes anémicos con una EPOC en los que, tras la transfusión de varios concentrados de hematíes, el aumento de la tasa de hemoglobina se asoció con una reducción significativa del trabajo respiratorio, el esfuerzo muscular y la ventilación/minuto. Sin embargo, es cierto que las pruebas científicas en este sentido son escasas, por lo que, a fecha de hoy, existen pocos datos en cuanto a cuál es la mejor opción terapéutica para corregir la anemia de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con fármacos orientados al tratamiento de la anemia en estos enfermos y toda la información disponible al respecto deriva de estudios llevados a cabo en otros procesos crónicos, sobre todo en la insuficiencia cardíaca. En general, la corrección de la ferropenia puede conseguirse con hierro administrado por vía oral o intravenosa. Si la absorción intestinal es normal, los suplementos orales suelen ser suficientes siempre que se mantengan por tiempo suficiente (meses), preferiblemente a dosis bajas para favorecer la tolerancia digestiva. Sin embargo, en la insuficiencia cardíaca y en la EPOC que cursa con un "cor pulmonale" crónico y, por tanto, con un estasis intestinal importante parece ser más eficaz el hierro administrado por vía parenteral. Últimamente se ha sugerido que el aumento de los niveles séricos de la hepcidina podría ser un buen marcador de la respuesta al tratamiento marcial en estos casos. Estas recomendaciones, quizás aún algo aventuradas, encuentran cierto respaldo científico, además de en la experiencia clínica de algunos grupos, en trabajos publicados recientemente<sup>19</sup>.

En el momento actual se encuentra en marcha el ensayo clínico multicéntrico denominado "Iron-Hf", cuyo objetivo se cifra en aportar nuevas pruebas sobre la seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la corrección de la anemia de los pacientes con una insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo<sup>20</sup>. En este sentido, la relevancia del tratamiento parenteral con hierro en la EPOC es aún una incógnita, por lo que es obvia la necesidad de ensayos clínicos encaminados a demostrar su utilidad y seguridad en estos pacientes.

En los individuos que padecen una EPOC o una insuficiencia cardíaca y que tienen, además, un síndrome anémico la administración de eritropoyetina es otra posibilidad terapéutica aún por explorar. Los resultados del estudio "Red-Hf", uno de los ensayos clínicos más esperados en este campo, en el que se han incluido más de 3.400 enfermos, quizás aporten nuevas perspectivas en el tratamiento de la anemia en estos enfermos. Por el momento no cabe sino esperar, aunque quizás ya no mucho tiempo, los hallazgos de estos y de otros trabajos actualmente en marcha.

## BIBLIOGRAFÍA

- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
- Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. The prevalence of anemia in persons age 65 and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-8.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
- Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl 46):5s-13s.
- Álvarez-Sala Walther JL. Poliglobulias secundarias hipóxicas. *Arch Bronconeumol* 1989;25:282-94.
- Smebye ML, Iversen EK, Hoieggren A, Flaa A, Os I, Kjeldsen SE et al. Effect of hemoglobin levels on cardiovascular outcomes in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy (from the LIFE study). *Am J Cardiol* 2007;100:855-9.
- Tang WHW, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-76.
- John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-9.
- John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006;111:365-70.
- Chambellan A, Chailleux E, Similowski T and the Antadir observational group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005;128:1201-8.
- Shorr AF. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1123-30.
- Portillo K, Belda J, Anton P, Casan P. Alta frecuencia de anemia en pacientes de EPOC admitidos en un hospital terciario. *Rev Clin Esp* 2007;207:383-7.
- Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:26-33.
- Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:71-8.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1998;26:1824-8.
- Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Katrielien R et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-7.
- Beck da Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F et al. Rationale and design of the Iron-Hf study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Card Fail* 2007;13:14-7.