



Original

Prevalencia de anemia asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Estudio de las variables asociadas

Lorena Comeche Casanova^{a,*}, Jose María Echave-Sustaeta^a, Ricardo García Luján^a, Irene Albarrán Lozano^b, Pablo Alonso González^c y María Jesús Llorente Alonso^d

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Quirón Madrid, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^b Departamento de Estadística, Universidad Carlos III, Madrid, España

^c Departamento de Estadística, Estructura Económica y Organización Económica Internacional, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

^d Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Móstoles, Móstoles, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2013

Aceptado el 30 de abril de 2013

On-line el 20 de junio de 2013

Palabras clave:

Anemia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Prevalencia
Interleucinas
Eritropoyetina

Keywords:

Anaemia
Chronic obstructive pulmonary disease
Prevalence
Interleukin
Erythropoietin

RESUMEN

Introducción: La anemia es una de las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su prevalencia, su fisiopatología y su repercusión clínica son desconocidas. Los objetivos de nuestro estudio son determinar la prevalencia de la anemia en pacientes con EPOC en fase estable no atribuible a otras causas y establecer la relación de la anemia con variables clínicas, pronósticas y marcadores inflamatorios con un papel relevante en la EPOC.

Métodos: Se incluyeron pacientes con EPOC en fase estable sin otras causas conocidas de anemia. Se realizaron pruebas de función respiratoria, determinación de eritropoyetina y marcadores inflamatorios séricos: PCR ultrasensible (PCR), fibrinógeno, interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se registró el índice de masa corporal (IMC), el índice de Charlson y el BODE, el número de exacerbaciones en el año previo, la escala de disnea y la calidad de vida.

Resultados: Se incluyeron 130 pacientes. La prevalencia de anemia fue del 6,2%. El valor de hemoglobina en los pacientes con anemia fue de $11,9 \pm 0,95$ g/dl. Los pacientes con anemia tenían un IMC más bajo ($p=0,03$), un índice de Charlson mayor ($p=0,002$), niveles de eritropoyetina más elevados ($p=0,016$), una tendencia a presentar niveles más bajos de FEV₁% ($p=0,08$) y valores significativamente más bajos de IL-6 ($p=0,003$) cuando se comparan con los pacientes no anémicos.

Conclusiones: En nuestra serie, la anemia asociada a la EPOC es menos prevalente de lo publicado hasta la actualidad y guarda relación con determinados factores clínicos y marcadores inflamatorios.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence of Anaemia Associated With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Study of Associated Variables

ABSTRACT

Background: Anaemia is one of the extrapulmonary manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Its real prevalence, physiopathology and clinical repercussion are unknown. The objectives of our study were: to determine the prevalence of anaemia in patients with stable COPD not attributable to other causes and to establish the relationship of anaemia with clinical, prognostic and inflammatory markers with an important role in COPD.

Methods: The study included stable COPD patients with no other known causes of anaemia. The following tests were carried out: respiratory function tests; serum determination of erythropoietin and inflammatory markers: high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen, interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and tumour necrosis factor α (TNF- α). Body mass index (BMI), Charlson and BODE indices, the number of exacerbations in the previous year, dyspnoea and quality of life were also calculated.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcomeche.mad@quiron.es (L. Comeche Casanova).

Results: One hundred and thirty patients were included. Anaemia prevalence was 6.2%. Mean haemoglobin value in anaemic patients was 11.9 ± 0.95 g/dL. Patients with anaemia had a lower BMI ($P = .03$), higher Charlson index ($P = .002$), more elevated erythropoietin levels ($P = .016$), a tendency to present a lower FEV₁% value ($P = .08$) and significantly lower IL-6 values when compared to non-anaemic patients ($P = .003$).

Conclusions: In our series, the anaemia associated with COPD was less prevalent than that published in the literature to date, and was related to certain clinical and inflammatory markers.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza fundamentalmente por la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible¹. En los últimos años se ha dado gran importancia al papel de la inflamación en esta enfermedad. Esta inflamación podría explicar algunas de las manifestaciones extrapulmonares de la EPOC descritas en los últimos años²⁻⁴, tales como la pérdida de peso, la atrofia muscular, el incremento de la morbimortalidad cardiovascular, la alteración del metabolismo óseo, la anemia y la depresión.

La prevalencia de anemia en la EPOC es muy variable según los estudios, y oscila entre el 4,9 y el 33%⁵⁻¹². Esta disparidad en los datos podría deberse a diversos factores, como el carácter retrospectivo de algunos estudios, el empleo de poblaciones heterogéneas (EPOC en fase estable o exacerbada; pacientes ambulatorios u hospitalizados), el uso de diferentes puntos de corte para definir la anemia y la existencia de factores de confusión como son la presencia de otras causas conocidas de anemia, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, las neoplasias, etc.

Por ello, diseñamos un estudio epidemiológico, observacional y prospectivo que nos permitiera, por un lado, conocer la prevalencia de anemia en una muestra de pacientes con EPOC en fase estable no atribuible a otras causas, y por otro, analizar la relación de la anemia con variables clínicas, pronósticas y marcadores inflamatorios con un papel relevante en la EPOC.

Métodos

Se incluyeron pacientes diagnosticados de EPOC, según los criterios de la GOLD¹, en seguimiento en la consulta externa de neumología, que no habían presentado agudizaciones en los 2 últimos meses. El estudio tuvo lugar entre julio de 2008 y junio de 2010.

Para evitar un posible sesgo de selección se excluyeron todos los pacientes con diagnóstico de asma bronquial y los que tuvieran alguna patología o comorbilidad que pudiera afectar a los niveles de hemoglobina y/o a los marcadores inflamatorios (patología tiroidea, historia de cáncer en los últimos 5 años, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedades reumatológicas inflamatorias crónicas, historia previa de hemorragia digestiva o pérdidas de sangre, déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo a la realización de cualquier procedimiento del estudio. Se revisó la historia clínica del paciente y se realizó una entrevista personal para comprobar la ausencia de criterios de exclusión.

Se registraron los siguientes datos epidemiológicos: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), grado de disnea según la escala modificada *Medical Research Council* (mMRC), calidad de vida medida mediante el EQ-5D¹³, historia de tabaquismo, tratamiento farmacológico habitual, comorbilidad mediante el índice de Charlson y número de exacerbaciones moderadas y graves en los últimos 12 meses. A todos los pacientes se les realizó una espirometría forzada con test broncodilatador utilizando el equipo Masterlab

Screen Body Jaeger, test de la marcha de 6 min, una gasometría arterial basal y se calculó el índice BODE (índice de masa corporal [B], obstrucción al flujo aéreo medido por el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) [O], disnea medida por la escala mMRC [D] y capacidad de ejercicio medida por la prueba de la marcha en 6 min [E])¹⁴.

Se obtuvo una muestra de sangre venosa periférica para el análisis del hemograma, fibrinógeno, bioquímica sérica y eritropoyetina (método inmunométrico con detección quimioluminiscente: Inmulite 2000, Siemens). Una de las muestras de sangre periférica se centrifugó y se distribuyó en alícuotas que se congelaron a -70°C para el análisis posterior de los marcadores inflamatorios (IL-6, IL-8, TNF- α , PCR ultrasensible). El análisis de las interleucinas y del TNF- α se realizó mediante técnica de enzoinmunoanálisis (DRG diagnostic, GmbH, Alemania) con unos límites de detección de 2 pg/ml para IL-6, 1,1 pg/ml para IL-8 y 0,7 pg/ml para TNF- α . La PCR ultrasensible se analizó por nefelometría automatizada (BNprospect, Siemens).

Los pacientes que aunque fueron incluidos inicialmente en el estudio presentaban una alteración de los valores de las hormonas tiroideas (tanto elevados como disminuidos), déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico, filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min¹⁵ y elevación de las enzimas hepáticas 2 veces por encima del límite alto de la normalidad se excluyeron del análisis final.

Se definió anemia, siguiendo los criterios de la OMS, por la presencia de niveles de hemoglobina < 13 g/dl en los hombres y < 12 g/dl en las mujeres¹⁶.

Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se tuvieron en cuenta los siguientes datos: el 80% de los pacientes con EPOC y anemia tienen marcadores inflamatorios elevados y el 20% de los pacientes con EPOC sin anemia también los tienen; con un intervalo de confianza del 95% y para un poder estadístico del 90% habría que incluir en cada grupo 17 pacientes. Teniendo en cuenta las últimas publicaciones que estiman que la prevalencia de anemia en la EPOC estable es del 13%⁵, para alcanzar ese número de pacientes en el grupo de EPOC y anemia habría que incluir en el estudio un total de 130 pacientes.

Análisis estadístico

La contrastación de igualdad de medias en las variables entre los pacientes con y sin anemia se ha realizado utilizando *bootstrap*, dado que las muestras de individuos con anemia tienen una n de entre 6 y 8 individuos y, por tanto, no es correcto contrastar y/o asumir la hipótesis de normalidad. Por ello se seleccionó este método, que no exige la asunción de determinados patrones de comportamiento. El número máximo de muestras regeneradas no repetidas no es arbitrario sino que depende del tamaño muestral^{17,18}. En este estudio ha variado desde 300 a 5.000 réplicas, dependiendo del número de pacientes.

Para estudiar la correlación entre las variables empleamos los coeficientes Tau-b de Kendall y Rho de Spearman, medidas no

Tabla 1
Características generales de los pacientes incluidos en el estudio. Diferencias entre grupos

	Pacientes sin anemia (n = 122)	Pacientes con anemia(n = 8)	p
Años	63,9 ± 8,4	66,9 ± 8,4	0,32
Sexo (hombres: n y %)	110 (90,1)	6 (75)	0,27
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 5,4	25,8 ± 3,9	0,03
Tabaquismo (paquetes-año)	57,8 ± 33,6	63,1 ± 39,2	0,69
FEV ₁ post BD (% predicho)	50,2 ± 15,6	41,9 ± 13,8	0,08
FEV ₁ /FVC post BD	56,6 ± 8,9	53,4 ± 11,1	0,40
PaO ₂ (mmHg)	65,9 ± 8,6	67,3 ± 9,9	0,69
PaCO ₂ (mmHg)	40,4 ± 5	41,6 ± 2,4	0,18
Disnea (mMRC)	1,3 ± 0,9	1 ± 1,1	0,43
EQ-5D	0,88 ± 0,19	0,84 ± 0,26	0,72
EQ5VAS	57,87 ± 19,24	63,75 ± 19,23	0,38
Índice de Charlson	1,9 ± 0,9	2,8 ± 0,9	0,002
BODE	2,26 ± 1,8	3 ± 1,7	0,19
Distancia recorrida en el test de la marcha (metros)	418,3 ± 97	375,13 ± 112,5	0,25
Exacerbaciones en el año previo (n)	1,3 ± 1,5	1,75 ± 1,6	0,44
Tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina II (número de pacientes y %)	14 (11,5)	4 (50)	0,03

Los valores se muestran en media ± desviación estándar (DE), salvo para el género y tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina II, que se expresan en número de pacientes y porcentaje.

paramétricas basadas en rangos, que permite contrastar relaciones bivariadas¹⁹. Se consideró como significativo el nivel de significación $p < 0,05$.

Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS versión 19 y, para el *bootstrap*, el @RISK 4.5.

Resultados

Se incluyeron inicialmente 147 pacientes diagnosticados de EPOC y en seguimiento en la consulta externa, de los cuales 17 fueron excluidos del análisis final porque mostraron alguno de los criterios de exclusión descritos previamente. La causa más frecuente de exclusión fue la insuficiencia renal en 6 casos (35%), seguida de ausencia de diagnóstico de EPOC (5 casos, 29,4%), alteración en el perfil tiroideo (2 casos), alteración en los niveles de ácido fólico/vitamina B₁₂ (2 casos: uno por alteración en el perfil hepático y otro por insuficiencia cardíaca crónica). La prevalencia de anemia en los pacientes con EPOC que fueron excluidos (12) fue del 16,6%.

De los 130 pacientes incluidos finalmente en el estudio, 8 presentaron anemia, lo que representa una prevalencia del 6,2%. En todos los casos se trató de una anemia normocrómica normocítica con un coeficiente de variación del volumen globular elevado con ferropenia y niveles de transferrina y ferritina normales. Todos estos datos son compatibles con una anemia de trastornos crónicos.

La anemia fue leve en la gran mayoría de casos, con un valor medio de hemoglobina de 11,9 ± 0,95 g/dl. Las principales características de los pacientes de nuestra serie y las diferencias de las características epidemiológicas y datos analíticos entre el grupo de casos con anemia y sin anemia se muestran en las tablas 1 y 2.

Los pacientes del grupo con anemia presentaron un IMC más bajo ($p = 0,03$) y un índice de Charlson más elevado ($p = 0,002$) y niveles de eritropoyetina más elevados ($p = 0,016$). Los pacientes con anemia tenían una mayor gravedad de su EPOC en términos de FEV₁% post-broncodilatador, aunque sin obtener significación estadística ($p = 0,08$). No existieron diferencias en la edad, el sexo, la historia de tabaquismo, la disnea, la calidad de vida (medida mediante el EQ-5D), las cifras de PaO₂ o de PaCO₂ arteriales en sangre, las exacerbaciones en el año previo, la puntuación en el índice BODE o los metros recorridos en la prueba de la marcha de 6 min entre los pacientes con y sin anemia.

Los niveles de hemoglobina presentaron una correlación inversa con el índice de Charlson (Tau-b de Kendall = -0,13; $p = 0,046$, y Rho de Spearman = -0,17; $p = 0,044$) y con los niveles de eritropoyetina (Tau-b de Kendall = -0,15; $p = 0,020$, y Rho de Spearman = -0,21; $p = 0,022$). Las correlaciones con el resto de parámetros analizados,

incluyendo la PaO₂, la PaCO₂, el FEV₁%, la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min, el tabaquismo acumulado (paquetes/año) o el índice de BODE no fueron significativas.

Se registró el tratamiento habitual de los pacientes de cada grupo. Cuatro pacientes con anemia estaban en tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina II vs. 14 pacientes del grupo sin anemia (50 vs. 11,5%; $p = 0,03$), y un paciente con anemia estaba en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina frente a 21 del grupo que no presentó anemia (12,5 vs. 17,2%; $p = 0,61$). La prevalencia de anemia en los pacientes con EPOC no tratados con estos fármacos fue del 3,3%. Solo 6 de los 130 pacientes estaban en tratamiento con teofilinas y ninguno de ellos presentó anemia.

En la tabla 3 se puede ver la distribución de los pacientes según el grado de obstrucción: el 8,8% de los pacientes con EPOC muy grave vs 0% en los pacientes con EPOC leve tuvieron anemia. En la tabla 4 se muestran los marcadores inflamatorios analizados. El grupo de pacientes con anemia presentó valores de IL-6 significativamente inferiores, pero no se encontraron diferencias en el resto de parámetros. Se observó una correlación directa entre los niveles de hemoglobina y los de IL-6 en suero (Tau-b de Kendall = 0,16; $p = 0,018$, y Rho de Spearman = -0,20; $p = 0,021$). Las correlaciones con el resto de parámetros inflamatorios analizados no fueron significativas.

Discusión

En nuestro estudio la prevalencia de la anemia fue del 6,2%, que es inferior a la mayoría de las cifras publicadas hasta el momento⁵⁻¹¹. Todos los estudios publicados muestran una prevalencia por encima del 10%, excepto los trabajos de Watz et al.⁸ y Nowinski et al.¹². Estas diferencias de prevalencia se deben muy probablemente a diferencias metodológicas entre los trabajos: la mayoría son trabajos retrospectivos^{6,7}; análisis de diferentes poblaciones: estables^{5,8,9} o exacerbados¹⁰⁻¹², ambulantes⁶⁻⁹ u hospitalizados^{10,11}; diferentes definiciones de anemia^{5,8}; diferentes grados de obstrucción con FEV₁ entre el 37⁵ al 56⁸; factores de confusión incluidos en el análisis, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal o las neoplasias asociadas.

Existen artículos que demuestran que la prevalencia y la gravedad de la anemia en la población general se incrementan con la edad y se correlacionan con el estado subyacente del paciente. Así, en el grupo de Guralnik et al.²⁰ la prevalencia de anemia de causa desconocida en el grupo de edad entre 50 y 64 años era del 4,4% en hombres y del 6,8% en mujeres, mientras que en el grupo de edad

Tabla 2
Características de parámetros analíticos. Diferencias entre grupos

	Pacientes sin anemia (n = 122)	Pacientes con anemia (n = 8)	p
Hemoglobina (g/dl)	15,1 ± 1,0	11,9 ± 0,95	0,00
Hematocrito (%)	44,6 ± 3,3	35,8 ± 2,13	0,00
VCM (fl)	88,76 ± 5,2	84,9 ± 8,1	0,14
CMHC (g/dl)	33,9 ± 1,0	33,2 ± 1,5	0,12
Hierro (μg/dl)	90,4 ± 29,2	56,6 ± 42,2	0,03
Ferritina (ng/ml)	154,6 ± 123,7	115,3 ± 148,7	0,42
Transferrina (mg/dl)	256,4 ± 35,5	273,1 ± 62,2	0,44
Eritropoyetina (mU/ml)	15,1 ± 13,2	31,1 ± 17,2	0,0016

CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; VCM: volumen corpuscular medio. Los valores se muestran en media ± desviación estándar (DE).

Tabla 3
Distribución de pacientes según grado de obstrucción

	Grado de obstrucción			
	Leve (n = 4)	Moderado (n = 54)	Grave (n = 38)	Muy grave (n = 34)
Pacientes sin anemia	4 (100%)	51 (94,4%)	36 (94,7%)	31 (91,2%)
Pacientes con anemia	0	3 (5,6%)	2 (5,3%)	3 (8,8%)

Los porcentajes en cada celda corresponden al porcentaje de pacientes para cada grado de obstrucción.

Tabla 4
Valores en sangre de PCR ultrasensible, IL-6, IL-8, TNF-α y fibrinógeno. Diferencias entre grupos

	Pacientes sin anemia (n = 122)	Pacientes con anemia (n = 8)	p
PCR ultrasensible (mg/l)	7,1 ± 17,1 (n = 117)	16,8 ± 26,9 (n = 8)	0,28
IL-6 (pg/ml)	23,7 ± 91,4 (n = 119)	5,3 ± 5 (n = 8)	0,003
IL-8 (pg/ml)	32,8 ± 72,8 (n = 120)	28,8 ± 21,7 (n = 8)	0,72
TNF-α (pg/ml)	5,5 ± 2 (n = 121)	6,1 ± 2,1 (n = 8)	0,41
Fibrinógeno (mg/dl)	371,4 ± 97,9 (n = 117)	424,5 ± 132,5 (n = 6)	0,18

Los valores se muestran como media ± DE.

entre 65 y 74 años fue del 7,8% en hombres y del 8,5% en mujeres. Estos valores son similares a los encontrados en nuestro estudio, donde la media de edad es de 64,2 años (DE = 8,4).

El objetivo principal de nuestro estudio era determinar la prevalencia de anemia en pacientes con EPOC no atribuible a otras causas, y por esta razón se excluyeron los casos con otras causas de anemia conocidas que se describen en los métodos del estudio. El índice de Charlson de la población incluida en nuestro estudio se sitúa alrededor de 2. De estos, el 43% de los pacientes tenían hipertensión, el 33% hipercolesterolemia y el 16% diabetes mellitus. Estos datos son muy similares a los de otros estudios que evalúan la presencia de comorbilidades en los pacientes con EPOC^{21,22}. Esto reafirma que nuestra muestra se trata de una población representativa de pacientes con EPOC y su espectro de comorbilidades más habituales, dado que solo se excluyeron las que pueden cursar con anemia.

La anemia fue generalmente leve (valores medios de hemoglobina de 11,9 ± 0,95 g/dl) y sus características eran compatibles con anemia asociada a enfermedad crónica, de forma similar a otros estudios previos^{5,7,9}. Aplicando criterios de exclusión muy estrictos, nuestro estudio sugiere que la prevalencia de la anemia no atribuible a otras causas en pacientes con EPOC en fase estable es más baja que lo que se reflejaba hasta ahora en la literatura y podría aproximarse a la prevalencia de anemia en la población general en el mismo rango de edad.

Aunque no se alcanzó la significación estadística, los pacientes con anemia presentaron una tendencia a tener una mayor gravedad de su EPOC en términos de FEV₁, con una prevalencia de anemia en los pacientes con EPOC muy grave cercana al 9%. La mayoría de trabajos previos no describen una relación entre la prevalencia de anemia y la gravedad de la EPOC, a excepción del de

Watz et al.⁸, en el que la prevalencia de anemia era mayor en los pacientes con EPOC muy grave (14%), y del de Boutou et al.⁹, en el que el grupo con anemia tenía un FEV₁ más bajo que el grupo sin anemia.

Son pocos los estudios que analizan la repercusión de la anemia en los pacientes con EPOC. La eficiencia del intercambio de gases depende de los niveles de hemoglobina; si se disminuyen estos, ese intercambio debería empeorar y, por tanto, la capacidad de ejercicio²³. En nuestro estudio no se objetivaron diferencias en cuanto a la escala de disnea, ni en metros recorridos en la prueba de la marcha de 6 min, a diferencia de 2 estudios previos que lo analizaron^{7,9}, en los que los pacientes con anemia presentaron mayor grado de disnea y recorrieron menor distancia en el test de la marcha de 6 min.

Aunque cada vez hay más datos en relación con el papel de la inflamación sistémica en la EPOC, hay pocos estudios que hagan mención a la fisiopatología de la anemia asociada a la EPOC. En teoría esta podría ser similar a la de otras enfermedades inflamatorias crónicas, donde se ha postulado que su origen estaría en una respuesta inmunológica e inflamatoria, mediada por el TNF-α, la IL-1, la IL-6 y el interferón gamma, que generaría cambios en el metabolismo del hierro, disminuyendo su absorción a nivel intestinal y alterando la hematopoyesis^{2,24}. En los pacientes con EPOC se produce una elevación de estos mediadores, que podrían considerarse como factores relacionados con la aparición de anemia asociada a esta enfermedad²⁵. En nuestro estudio la anemia presentó hallazgos compatibles con una anemia de enfermedad crónica, y al igual que en otros 2 estudios previos^{5,25}, cursó con ferropenia y con niveles de eritropoyetina significativamente más elevados, lo que iría a favor de la teoría de resistencia periférica a la acción de la

eritropoyetina mediada por un componente inflamatorio. Estos hallazgos, que son comunes a los de otras enfermedades crónicas que cursan con anemia, son importantes, ya que recientemente se han llevado a cabo estudios que sugieren que la corrección del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca podría mejorar el pronóstico de estos pacientes, lo que abre nuevas dianas terapéuticas a estudiar en un futuro²⁶.

Solo en un trabajo previo⁵ se comparan los valores de interleucinas y PCR en pacientes con EPOC con y sin anemia en relación con controles sanos. En este estudio, la IL-6 y la PCR fueron significativamente más elevadas en los pacientes con EPOC que en los controles, sin que se encontraran diferencias en el resto de interleucinas (IL-8 e IL-10). En el grupo de EPOC, los pacientes con anemia presentaron valores significativamente más elevados de PCR que los no anémicos, pero no encontraron diferencias en los valores de IL-6, IL-8 e IL-10. En nuestro estudio encontramos una elevación no significativa de los niveles de PCR, y los pacientes con anemia presentaron valores de IL-6 significativamente más bajos y una correlación directa entre los niveles de hemoglobina y de IL-6. No hemos encontrado una explicación fisiopatológica para estos hallazgos, que deberían ser confirmados en futuros estudios.

Por otra parte, existen otros factores añadidos que influyen en la respuesta eritropoyética y que también pueden estar presentes en los pacientes con EPOC²⁷. Así, es conocido que determinados fármacos pueden influir en los niveles de hemoglobina, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los inhibidores de los receptores de angiotensina II que provocan una disminución de los niveles de hemoglobina y de eritropoyetina. Estos fármacos son utilizados frecuentemente para el tratamiento de la hipertensión arterial y, según algunos trabajos, la prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes con EPOC puede estar alrededor del 50%²⁸. Otros tratamientos, como la teofilina, también pueden influir en la eritropoyesis, por un mecanismo complejo de apoptosis que está inducida por el propio fármaco²⁹. En nuestro trabajo, el 50% de los pacientes con anemia estaba en tratamiento con bloqueadores de los receptores de angiotensina II frente al 11,5% del grupo sin anemia ($p = 0,03$), sin que se encontraran diferencias en relación con el empleo de otros fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y las teofilinas.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones, en especial de las que podrían derivarse del tamaño muestral o del empleo de algunos criterios de exclusión no incluidos en estudios previos, lo que podría limitar la comparación de nuestros datos con los publicados previamente. A pesar de ello nuestros datos nos parecen de interés, pues reflejan una prevalencia de anemia asociada a la EPOC inferior a lo descrito y abren la puerta a teorías fisiopatológicas que explicarían la aparición de anemia en estos pacientes. Son necesarios estudios con poblaciones de pacientes con EPOC más amplias y criterios de inclusión más estrictos con el fin de eliminar factores de confusión y que permitan un mejor conocimiento de la aparición de anemia en estos pacientes desde el punto de vista fisiopatológico y de las implicaciones clínicas y pronósticas.

Financiación

Estudio financiado parcialmente por GlaxoSmithKline S.A. (CRT114268).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Update 2013. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
3. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
4. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-60.
5. John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker DS. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005;127:825-9.
6. Shorr AF, Doyle J, Stern L, Dolgister M, Zilberberg MD. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology and economic implications. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1123-30.
7. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29:923-9.
8. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen C, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:743-51.
9. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsioug GG, Kontakiotis T, Kyriazis G, Sichelidis L, et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2011;82:237-45.
10. Portillo K, Belda J, Antón P, Casan P. Alta frecuencia de anemia en pacientes con EPOC ingresados en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp*. 2007;207:383-7.
11. 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.
12. Nowinski A, Kaminski D, Korzybski D, Stoktosa A, Górecka D. The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79:388-96.
13. The EuroQol Group. EuroQol a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez 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.
15. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anaemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Triad National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:504-10.
16. World Health Organization. Nutritional anaemia: Report of a WHO scientific Group. WHO Technical Report Series 405. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968. p. 1-37.
17. Hall P. *The Bootstrap and the Edge worth Expansion*. Nueva York: Springer-Verlag; 1992.
18. Carpenter J, Bethell J, Swift MB. Bootstrap confidence intervals: When, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Stat Med*. 2000;19:1141-64.
19. Drouet MD, Kotz S. *Correlation and Dependence*. London: Imperial College Press; 2001.
20. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263-8.
21. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:962-9.
22. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008;63:487-92.
23. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:390-6.
24. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
25. Tassiopoulos S, Kontos A, Konstantopoulos K, Hadzistavrou C, Vaiopoulos G, Aessopos A, et al. Erythropoietic response to hypoxaemia in diffuse idiopathic pulmonary fibrosis, as opposed to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:471-5.
26. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: Understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1159-62.
27. Vlahakos D, Kosmas E, Dimopoulou I, Ikonou E, Jullien G, Vassilakos P, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1999;106:158-64.
28. Graham R, Celli B, Mannino DM, Petty T, Rennard SI, Sciruba FC, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in national sample of patients with COPD. *Am J Med*. 2009;122:348-55.
29. Tsantes AE, Tassiopoulos ST, Papadhimitriou SI, Bonovas S, Poulakis N, Vlachou A, et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:379-83.