

## IS ANEMIA A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF VENOUS THROMBOSIS?

## ESTE ANEMIA UN FACTOR DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA TROMBOZEI VENOASE?

Larisa Tudose<sup>1,2</sup>, Nicoleta Cojocar<sup>1,2</sup>, Elena Bobescu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea Transilvania Braşov, Facultatea de Medicina

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Braşov

*Autor corespondent: Tudose Larisa, email larivladau@yahoo.com*

### Abstract

*Introduction:* The diagnosis of pulmonary embolism associated with anemia is rare. There should be a high index of suspicion for venous thromboembolism in anemic patients.

*Objective:* We aimed to review published data about anemia and thrombosis, its pathophysiology, and its role in patient outcomes.

*Materials and Methods:* MEDLINE/PubMed database, Google Scholar, ScienceDirect, were searched to identify the most relevant data on identify anemia as a risk factor for venous thromboembolism.

*Results:* The thromboprophylaxis of anemic patients with risk factors for thrombosis has proven to be effective. VTE patients with anemia have a higher risk of adverse events. Treatment of Fe deficiency reduced blood coagulability. Fe deficiency is common in patients with idiopathic pulmonary hypertension (PH).

*Conclusion:* Anemia produces a poor prognosis. Hemoglobin levels can be used to assess the risk of thrombosis. Hypoxia, alteration of mitochondrial function and inflammation, are all involved in Fe manipulation and the occurrence of PH.

### Rezumat

*Introducere:* Diagnosticul de trombembolism venos (TEV) asociat cu anemie este rar. Ar trebui să existe un indice de suspiciune ridicat pentru TEV la pacienţii anemici.

*Obiectiv principal al studiului:* Ne-am propus să revizuiim datele publicate despre TEV asociată cu anemia, fiziopatologia și rolul acesteia în evoluția bolnavilor.

*Material și metodă:* Bazele de date MEDLINE/PubMed, Google Scholar, ScienceDirect au fost folosite pentru identificarea celor mai relevante lucrări despre anemie ca factor de risc pentru TEV.

*Rezultate:* Tromboprofilaxia pacienților anemici cu factori de risc pentru tromboză s-a dovedit a fi eficientă. Pacienții cu TEV cu anemice au risc mare de evenimente clinice adverse. Tratarea deficitului de Fe a redus coagulabilitatea sângelui. Deficitul de Fe este frecvent în hipertensiunea pulmonară (HTP) idiopatică.

*Concluzii:* Anemia determină un prognostic rezervat. Nivelul de hemoglobină poate fi utilizat pentru evaluarea riscului de tromboză. Hipoxia, alterarea funcției mitocondriale, inflamația, sunt implicate în manipularea Fe și în apariția HTP.

**Key-words:** *venous thrombosis, anemia, hyperviscosity, endothelial dysfunction, pulmonary hypertension*

**Cuvinte cheie:** *tromboză venoasă, anemie, hiperviscozitate, disfuncție endotelială, hipertensiune pulmonară*

### Introducere

Anemia, definită în mod obișnuit ca o concentrație de hemoglobină <12.0g/dl la femei și <13.0g/dl la bărbați, este o afecțiune asociată cu un prognostic nefavorabil în rândul pacienților spitalizați. Studiile raportează că nivelul scăzut al hemoglobinei este asociat cu diferite tulburări trombotice, inclusiv infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și TEV. Scăderea concentrației de hemoglobină a fost asociată cu un risc de două ori mai mare de tromboză venoasă profundă (TVP) simptomatică

că sau EP non-fatală, în ciuda asigurării tromboprofilaxiei farmacologice. În plus, măsurarea valorii hemoglobinei a îmbunătățit discriminarea riscului prin folosirea unui instrument de evaluare a riscului de TEV bine validat, cum este scorul de risc IMPROVE bazat pe Registrul Internațional de Prevenire a Tromboembolismului Venos. (Chi et al., 2018)

TEV a fost bine documentată în asociere cu hiperviscozitatea sângelui. Trebuie să existe un indice ridicat de suspiciune, mai ales că

simptomele respiratorii din EP pot fi superpozabile cu simptomele anemiei.

Conform definiției Organizației Mondiale a Sănătății, anemia este o afecțiune în care numărul de globule roșii (și, în consecință, capacitatea lor de a transporta oxigen) este insuficient pentru a satisface nevoile fiziologice ale organismului. (WHO, 2011)

Atunci când se evaluează pacienții spitalizați, măsurarea nivelului de hemoglobină are un cost redus, este disponibilă pe scară largă și este utilizată în mod uzual în practica clinică făcând parte din hemograma completă. Anemia este o afecțiune ce predomină în rândul pacienților vârstnici și a fost asociată cu un prognostic nefavorabil, cum ar fi scăderea performanței fizice, spitalizări frecvente și creșterea mortalității. (Chi et al., 2018) Mai mult, dovezile acumulate sugerează că pacienții anemici prezintă un risc substanțial pe termen lung de tulburări trombotice arteriale și venoase. (Lin CL et al., 2017)

### Rezultatele studiilor

Recent, o analiză din studiul APEX (Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban Trial) a evaluat relația dintre hemoglobină și riscul de TEV în rândul pacienților spitalizați pentru o patologie medicală acută (Chi G et al., 2018). În studiul APEX, un total de 7.513 pacienți spitalizați au fost randomizați pentru a primi tromboprofilaxie fie cu betrixaban timp de 35 până la 42 de zile, fie cu enoxaparină timp de  $10 \pm 4$  zile. Aceste grupuri au fost urmărite timp de 77 de zile. Chiar dacă utilizarea betrixaban pe durată prelungită pentru tromboprofilaxia trombozei la pacienții cu patologii acute poate să nu reducă mortalitatea de orice cauză, aceasta a fost asociată cu o rată mai mică a mortalității asociate TEV în comparație cu enoxaparina (Gibson CM et al., 2017). Dozarea inițială a hemoglobinei a fost efectuată la 6.861 de pacienți la un laborator central, cu intervalul de referință normal de 12,5 până la 17,0g/dl pentru bărbați și 11,0 până la 15,5g/dl pentru femei. Într-o subanaliză a acestui studiu, obiectivul final a fost diagnosticarea TEV simptomatic, definit ca un compus de TVP simptomatică, EP non-fatală sau mortalitate legată de TEV. Relația dintre anemie și evenimentele TEV a fost evaluată atât prin adaptarea unui model de

regresie logistică univariabil, cât și multivariabil compus din tromboprofilaxie și factori de risc pentru TEV. Pentru a evalua în continuare asocierea dintre anemie și evenimentele TEV simptomatice, nivelurile de hemoglobină au fost codificate ca o variabilă ordinală, iar frecvența evenimentelor TEV raportate la nivelul de hemoglobină a fost efectuată utilizând testul Cochran-Armitage pentru a obiectiva trendul. În plus, a fost aplicată o corecție prin regresie lineară pentru a evalua relația dependentă de doză dintre concentrația de hemoglobină (ca variabilă continuă) și riscul de TEV, cu ajustare pentru variabilele identificate în analiza multivariabilă (D-dimeri, tromboprofilaxie, istoric de TEV și durata spitalizării în unitatea de terapie intensivă sau în secția de terapie intensivă coronarieni). Comparativ cu pacienții fără anemie, bolnavii anemici au avut un risc de două ori mai mare de TEV simptomatic (RR=1,94 [95% CI: 1,27–2,98]; p=0,002), TVP simptomatică (RR=2,29 [1,12–4,68]); p=0,019) și EP non-fatală (RR=2,63 [1,22–5,65]; p=0,010). După analizarea tromboprofilaxiei și a altor factori de risc de TEV (antecedente de TEV, pareza membrilor inferioare, cancer activ, spitalizarea în unitatea de terapie intensivă sau coronariană și vârsta mai mare de 60 de ani), anemia a rămas asociată cu TEV simptomatic (OR ajustat = 1,71 [1,09–2,69]; p=0,020). A existat o relație inversă doză-evoluție între concentrația inițială a hemoglobinei și probabilitatea estimată de TEV. Mai mult, anemia a ajutat semnificativ la discriminarea și la reclasificarea riscului de TEV atunci când a fost încorporată în scorul de risc IMPROVE pentru TEV. (Chi G et al., 2018)

Deși cauzele anemiei nu au fost determinate în studiul APEX, nivelul scăzut al hemoglobinei poate reflecta o afecțiune de bază (cum ar fi deficiența nutrițională, inflamația cronică sau cancerul și chimioterapia asociată) care contribuie la creșterea incidenței TEV. Prin urmare, nivelul hemoglobinei poate fi considerat o referință a multiplelor procese patologice la pacienții spitalizați (Chi et al., 2018). Un alt mecanism plauzibil se referă la faptul că pacienții anemici pot avea un risc mai mare de disfuncție endotelială, stază sanguină și/sau hipercoagulabilitate – întrunind triada lui Virchow – și, astfel, un risc crescut de tromboză. Cu toate acestea, este de remarcat faptul că, având în vedere natura

exploratorie a studiului, rezultatele indică mai degrabă corelația decât cauzalitatea dintre anemie și TEV (Stone J *et al.*, 2017).

Întrucât caracteristicile clinice și evoluția pacienților cu TEV care asociază anemie sunt neclare, Goto *et. al.*, a publicat în 2021 studiul GARFIELD-VTE (*ClinicalTrials.gov:NCT02155491*) în care compară caracteristicile clinice și biologice uzuale, modelele de tratament și rezultatele obținute la 24 de luni la pacienții cu și fără anemie. Acesta este un registru global, prospectiv, non-intervențional al practicilor de tratament din lumea reală. Din cei 10.679 de pacienți înscriși în GARFIELD-VTE, 7.698 au fost eligibili pentru analiză. Obiectivele primare au fost mortalitatea de toate cauzele, TEV recurent și sângerarea majoră la pacienții cu TEV cu sau fără anemie concomitentă la peste 24 de luni de la diagnostic. Frecvența evenimentelor și intervalele de încredere (CI) de 95% au fost estimate folosind regresia Poisson. Raportul cotelor (OR) a fost calculat folosind modelul Cox de risc proporțional. Distribuția evenimentelor TEV la 2.771 de pacienți cu anemie și 4.927 de pacienți fără anemie a fost similară (doar TVP: 61,1% vs. 55,9%, respectiv EP ± TVP: 38,9% vs. 44,0%). Pacienții cu anemie au fost mai în vârstă (62,6 ani) decât cei fără anemie (58,9 ani). În momentul evaluării inițiale, factorii de risc pentru TEV care au fost mai frecvenți la pacienții cu anemie au inclus spitalizarea (22,0% vs. 6,8%), intervenția chirurgicală (19,2% vs. 8,2%), cancerul (20,1% vs. 5,6%) și boli medicale acute (8,3% vs. 4,2%). Pacienții cu anemie au primit în cele mai multe cazuri tratament anticoagulant parenteral decât cei fără anemie (26,6% vs. 11,7%) față de anticoagulant oral direct (38,5% față de 53,5%). Pe parcursul a 24 de luni de urmărire, pacienții cu anemie au avut un risc mai mare (raportul de risc ajustat [CI 95%]) de mortalitate de orice cauză (1,84 [1,56–2,18]) și sângerare majoră (2,83 [2,14–3,75]). În rândul pacienților cu anemie, riscul de mortalitate de orice cauză și de sângerare majoră a rămas mai mare la pacienții cu anemie severă decât la cei cu anemie ușoară/moderată, mortalitate de toate cauzele: OR 1,43 [CI 95%: 1,21–1,77]; sângerare majoră: OR 2,08 [95%CI: 1,52–2,86]). Concluzia studiului a fost că pacienții TEV cu anemie concomitentă au un risc

mai mare de evenimente clinice adverse în comparație cu cei fără anemie (Goto S *et al.*, 2020).

Lărgimea de distribuție a globulelor roșii (RDW) este asociată cu TEV, dar mecanismul de bază este neclar. Deficitul de Fe este asociat cu RDW ridicat, iar studiile din literatură sugerează o asociere între deficitul de Fe și TEV. Pentru a evalua dacă deficitul de Fe este un factor de risc pentru TEV care explică asocierea dintre RDW și TEV, Ellingsen T. S. *et. al.* au publicat în 2018 un studiu caz-control efectuat pe 390 de pacienți cu TEV și 802 martori corespondenți în funcție de vârstă și sex, selectați din cohorta de populație din studiul Tromso. Modelele de regresie logistică au fost utilizate pentru a calcula OR cu CI de 95% pentru TEV prin RDW, hepcidină și lanțul ușor de feritină (LUF). RDW a fost asociat invers proporțional cu hepcidină, LUF și cu hemoglobina. Riscul de TEV a crescut liniar între categoriile de niveluri plasmatiche mai mari de hepcidină. Subiecții cu nivelul de hepcidină în cea mai înaltă quartilă au avut un OR pentru TEV de 1,32 (CI 95%, 1,00-2,42), iar cei din percentila > 90% au avut un OR pentru TEV de 1,66 (CI 95%, 1,14-2,42) comparativ cu grupul de referință (quartilele 2 și 3). Estimările de risc au rămas similare după corecția proteinei C reactive. Riscul de TEV a crescut în lotul cu RDW mai mari și a fost consolidat după includerea hepcidinei și a LUF în modelul multivariabil. Rezultatele acestui studiu resping ipoteza că deficitul de Fe explică asocierea dintre RDW și TEV și sugerează, în schimb, faptul că nivelurile ridicate de Fe din organism ar putea crește riscul de TEV (Ellingsen T. S *et al.*, 2018).

Nashashibi, J. *et.al.* în 2019 au examinat modificarea coagulabilității la pacienții care primesc tratament pentru deficitul de Fe. Pacienții adulți cu deficit de Fe au fost recrutați în studiu și tratați cu Fe intravenos. Modificarea coagulabilității a fost evaluată prin generarea de trombină folosind metoda trombografeii calibrate automat. Modificarea activității factorului VIII a fost examinată ulterior ca o posibilă legătură. 48 de participanți au primit Fe intravenos și au fost incluși în acest studiu. După tratament, potențialul de trombină endogenă și concentrația maximă au scăzut la pacienții cu deficit de Fe cu o medie de 122,4nmol/l/min (CI 95%: 17,9–227, p=0.023) și 51,9 (CI 95%: 26,6–77,2,

respectiv  $p < 0.001$ ). Activitatea factorului VIII a fost redusă cu o medie de 9,6% (CI 95%: 2,54–16,7,  $p = 0.009$ ). În concluzie, tratarea deficitului de Fe a redus coagulabilitatea sângelui, evidențiată de modificarea generării de trombină și a nivelurilor de activitate ale factorului VIII. Nu a fost găsită nicio corelație între gradul de corecție a deficitului de Fe și parametrii trombogrammei. (Nashashibi et al., 2019)

Rhodes CJ et al. au căutat să înțeleagă prevalența și relevanța clinică a deficitului de Fe la pacienții cu HTP idiopatică. Deficitul de Fe definit de niveluri crescute ale receptorului solubil al transferinei, a fost investigată la 98 de pacienți cu HTP idiopatică. Au fost, de asemenea, măsurate nivelurile de hepcidină și de eritropoietină. Au fost analizate relațiile dintre saturația transferinei și capacitatea de efort, clasa funcțională și mortalitatea de orice cauză. Nivelurile circulante ale receptorului solubil al transferinei au fost crescute la 63% dintre pacienții cu HTP idiopatică, indicând un deficit semnificativ de Fe. În concordanță cu aceasta, nivelurile sideremiei, ale feritinei și ale transferinei au fost reduse și RDW a fost crescută, fără anemie evidentă. Nivelul de hepcidină a avut o relație invers proporțională cu nivelul receptorului transferinei și o relație direct proporțională cu creșterea feritinei. Hecpidina a fost crescută la pacienții cu HTP idiopatică, independent de markerul inflamator IL-6. Nivelurile de eritropoietină au fost, de asemenea, crescute și corelate invers proporțional cu hepcidina. Receptorul solubil al transferinei a crescut cu clasa funcțională a Organizației Mondiale a Sănătății ( $p < 0.05$ ), corelat negativ cu capacitatea de efort ( $p = 0.027$ ) și valorile  $> 28,1 \text{ nmol/l}$  au prezis independent supraviețuirea ( $p = 0.011$ ). Concluzia studiului a fost că deficitul de Fe este frecvent la pacienții cu HTP idiopatică și este asociat cu severitatea bolii și cu o performanță clinică slabă. Nivelurile crescute inadecvat de hepcidină, care afectează absorbția Fe din intestin, pot fi un factor determinant (Rhodes CJ et al., 2011).

### Discuții

Majoritatea cazurilor de anemie sunt cauzate de dezechilibre ale homeostaziei fierului (Fe). Fe este necesar pentru formarea hemoglobinei, iar deficitul acestuia (absolut sau relativ)

determină afectarea eritropoezei. Deficitul absolut de Fe determină anemia prin deficit de Fe, cea mai frecventă formă de anemie, în timp ce anemia funcțională este întâlnită în bolile cronice (Sonnweber et al., 2020). Recent, asocierea dintre anemie, dezechilibrul homeostaziei Fe și diferite forme de hipertensiune pulmonară (HTP) au atras atenția, deoarece tratamentul deficitului de Fe cu sau fără anemie în HTP la pacienții care asociază și insuficiență cardiacă congestivă (ICC) duce la îmbunătățirea toleranței la efort, a calității vieții, scăderea ratei de spitalizare și scăderea mortalității. (Sonnweber et al., 2020)

Au fost descrise mai multe mecanisme pentru asocierea defectelor eritrocitare cantitative și calitative cu apariția trombozei. În primul rând, în stare anemică, modificările induse de hipoxie în expresia genelor pot afecta interacțiunea dintre eritrocite și endoteliu și, prin urmare, pot crește riscul de tromboză. (Sergueeva A et al., 2017). În al doilea rând, deficitul de fier, cel mai frecvent tip de anemie la nivel global, a fost legat de tromboza secundară inhibării trombopoiezei și trombocitoză reactivă ulterioară (Franchini M et al., 2008). În al treilea rând, anemia poate fi însoțită de alterarea morfologiei eritrocitelor (de exemplu, siclemie sau sferocitoză ereditară) care crește vâscozitatea sângelui (Chi et al., 2018). Expunerea crescută la fosfatidilserina eritrocitară observată în siclemie a fost corelată cu un fragment de protrombină circulant crescut, ceea ce indică faptul că eritrocitele în anumite situații pot potența generarea de trombină (Whelihan M et al., 2016). De asemenea, hemoglobina și adenosin-difosfatul eliberate de eritrocitele hemolizate pot crește riscul de tromboză prin promovarea activării și agregării trombocitelor (Chi et al., 2018). În anemia aplastică, mielosupresia mediată de celulele T și de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF) alfa, interleukina (IL)-6 și IL-2 pot media dezvoltarea TEV posibil prin producerea speciilor reactive de oxigen, care activează procesele inflamatorii și diverși factori de transcripție (Lin CL et al., 2017).

### Modificarea homeostaziei fierului în anemie

Anemia este cauzată în principal de tulburări ale homeostaziei fierului. Fe participă la numeroase procese fiziologice, inclusiv apă-

rarea imună, transferul de oxigen, proliferarea celulară și diferite activități metabolice celulare, cum ar fi respirația mitocondrială (Muckenthaler MU et al., 2017).

În timp ce fierul nelegat are efecte toxice prin oxidoreductază care determină apariția speciilor reactive de oxigen (ROS) și de nitrogen (RNS), deficitul de Fe este asociat cu efecte nocive, cum ar fi afectarea sintezei de hemoglobină și disfuncția mitocondrială. Din aceste motive, homeostazia Fe necesită un sistem strict de funcționare care implică transportul, reutilizarea și depozitarea acestuia. (Volani C et al., 2017).

În situațiile în care crește necesarul de Fe, de exemplu în hemoragii sau hematopoeză accelerată secundară hipoxiei, mecanisme complexe gestionează fierul; aici își găsește rolul și hepcidina. Creșterea hepcidinei duce la sechestrarea Fe intracelular și la scăderea absorbției la nivel duodenal, astfel încât scade sideremia. Acest mecanism are un rol central în imunitate, acționând prin împiedicarea asimilării Fe de către bacterii, fungi, protozoare, pentru care acest metal este esențial în patogenitate și în proliferare. Pe de altă parte, inflamația cronică în absența infecției este asociată creșterii nivelului de hepcidină, care determină astfel deficit de Fe (Sonnweber et al., 2020).

Deficitul de Fe funcțional este corelat cu supraexpresia hepcidinei, iar prin relația mai sus descrisă a acesteia cu inflamația, se întâlnește frecvent în bolile inflamatorii cronice (Weiss G et al., 2019).

*Conexiunea între HTP, homeostazia Fe și anemie*

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie și ale Societății Europene de Respirație definesc HTP prin creșterea presiunii medii în artera pulmonară  $\geq 25$ mmHg, măsurată în repaus prin cateterism cardiac drept. (Galie N et al., 2016)

Descoperiri recente sugerează un rol semnificativ al Fe în evoluția pacienților cu HTP atât pre cât și postcapilară (Van Empel et al., 2014). Modificări fiziopatologice complexe determină remodelare vasculară ce implică o acumulare de celule musculare netede, celule endoteliale, fibroblaste, miofibroblaste, pericite. Remodelarea progresivă a vaselor pulmonare are ca rezultat o pierdere a funcționalității arteriolelor precapilare cu apariția rarefierii vaselor pulmo-

nare, dezvoltarea HTP și disfuncția progresivă a cordului drept (Humbert M et al., 2019).

Dezechilibrul homeostaziei Fe contribuie la disfuncția endotelială vasculară pulmonară. Disfuncția endotelială este caracterizată prin reducerea vasodilatației pulmonare, mediată prin supraexpresia endotelinei-1 (ET1) și supresia oxidului nitric (NO) / calea NO sintetazei (NOS). De remarcat, fierul afectează această cale prin reducerea expresiei transcripției NOS. Supraîncărcarea pacienților cu Fe este legată de agravarea disfuncției diastolice și scăderea concentrației de NO circulant, Fe acționează pe NOS reducând transcripția acestei căi. În plus, recrutarea perivasculară de limfocite (Ly) T și B, macrofage, macrocite, celule dendritice și dezechilibrul reglării funcției Ly T și T-helper, sunt implicate în fiziopatologia HTP. Inflamația perivasculară este caracterizată de o supraexpresie de chemokine, citokine (IL1, IL6, IL10 și TNF alfa) și factori de creștere (inclusiv factori de creștere trombocitari). În consecință, vasoconstricția, activitatea protrombotică și afectarea angiogenezei, respectiv a regenerării celulare contribuie la fenotipurile vasculare distincte ale pacienților cu HTP (Le Hir M et al., 2015).

Interesant este faptul că aproape toate aceste mecanisme menționate asociate cu HTP și cu disfuncția endotelială sunt legate de homeostazia Fe, deoarece Fe exercită efecte imunomodulatoare esențiale (controlul producției de citokine, generarea ROS/RNS de către celulele imune, reglarea Ly T, funcționalitatea căii NO/NOS, precum și a expresiei ET1 (Lakhal-Littleton S et al., 2019).

Expresia IL6 (celulă proinflamatoare multifuncțională) este indusă de către depleția de Fe. În mod contrar însă, IL6 stimulează expresia hepcidinei prin calea factorului de activare a transcripției 3, provocând sechestrarea intracelulară a Fe (Nairz M et al., 2017), apărând astfel un cerc vicios.

Hipoxemia acută sau cronică poate determina HTP și secundar remodelare vasculară, crește secreția renală de eritropoetină ce determină eritropoeză accelerată. De asemenea, stimulează factorul de creștere plachetară. Hipoxia crește absorbția duodenală a Fe, facilitând un aport suficient pentru eritropoieza de stres declanșată de hipoxie (Muckenthaler MU

et al., 2017). În consecință, deficitul de Fe, administrarea chelatorilor de Fe sau drenarea iatrogenă a sângelui au exacerbât HTP determinată de hipoxie.

#### *Diagnosticul și tratamentul deficitului de Fe și al anemiei în HTP*

Conform literaturii, s-a evidențiat o interconexiune frecventă între deficitul de Fe/anemie și HTP, evoluția fiind grevată de o creștere a mortalității și morbidității la pacienții cu HTP atât pre- cât și post-capilară. Din acest motiv a fost investigat impactul corecției deficitului de Fe și/sau anemiei asupra evoluției HTP (Niihori M et al., 2019).

Cele mai multe evidențe în acest sens sunt stabilite la pacienții cu ICC care au HTP predominant post-capilară, la care s-a observat creșterea capacității funcționale, a calității vieții și ameliorarea simptomatologiei după corecția deficitului de Fe. S-a constatat că atât pacienții cu ICC anemici, cât și cei non-anemici dar cu deficit de Fe, au avut o ameliorare similară a simptomelor după corectarea deficitului, întrucât suplimentarea cu Fe ameliorează răspunsul normal vasoconstrictor la hipoxie și îmbunătățește anumiți parametri funcționali ai HTP. (Frise MC et al., 2016)

#### **Concluzii**

1. Prezența anemiei la momentul internării în spital poate avea un impact negativ atât asupra evoluției clinice pe perioada spitalizării, cât și pe termen lung, predispunând pacienții la evenimente trombotice.
2. Indiferent dacă anemia este un determinant al trombozei sau este doar o patologie asociată, aceste rezultate din literatură susțin utilizarea nivelului de hemoglobină în perfecționarea evaluării riscului în rândul pacienților spitalizați, în ciuda tromboprolaxiei.
3. Aceste constatări întăresc valoarea prognostică a măsurării hemoglobinei, singură sau în combinație cu modelul de evaluare a riscului de TEV.
4. Hipoxia, alterarea funcției mitocondriale, producerea de ROS/RNS, afectarea căii de semnalizare NO/NOS, inflamația, sunt implicate toate în manipularea Fe și în apariția HTP.
5. Evaluarea cohortelor de pacienți cu HTP evidențiază o incidență crescută a anemiei. Interesant este faptul că atât deficitul de Fe

cât și anemia afectează semnificativ morbiditatea și mortalitatea pacienților cu HTP.

6. În ciuda numeroaselor legături între homeostazia Fe și HTP, alături de relația dintre deficitul de Fe cu sau fără anemie și prognosticul nefavorabil al HTP la acești pacienți, nu este clar dacă deficitul de Fe și anemia sunt o consecință a prognosticului prost la pacienții cu HTP sau dacă acestea sunt implicate în apariția și progresia HTP ca factori cauzali.

#### **Abrevieri**

- EP = embolie pulmonară
- TEV = tromboembolism venos
- Fe = fier
- TVP = tromboza venoasă profundă
- HTP = hipertensiune pulmonară
- ICC = insuficiență cardiacă congestivă
- IL = interleukina
- ROS = specii reactive de oxigen
- RNS = specii reactive de nitrogen
- ET1 = endotelina 1
- NO = oxid nitric
- NOS = sintetaza oxidului nitric
- Ly = limfocite
- TNF = factorul de necroza tumorală
- RDW = lărgimea de distribuție a globulelor roșii
- OR = raportul cotelor
- CI = interval de încredere
- LUF = lanțul ușor de feritină

#### **Bibliografie**

- [1] Chi G et al. *Association of Anemia with Venous Thromboembolism in Acutely Ill Hospitalized Patients: An Apex Trial Substudy*. The American Journal of Medicine, [online], 2018, 131(8): 972.e1–972.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660351/> [accessed 10 December 2022].
- [2] Chi G et al. *Extended-Duration Betrixaban Reduces the Risk of Rehospitalization Associated with Venous Thromboembolism Among Acutely Ill Hospitalized Medical Patients: Findings from the APEX Trial* (Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention). The American Journal of Medicine, [online], 2018: 137(1): 91-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29279341/> [accessed 12 December 2022].
- [3] Ellingsen TS et al. *Plasma hepcidin is associated with future risk of venous thromboembolism*. Blood Advances [online], 2018: 2(11): 1191–1197. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844204/> [accessed 14 December 2022].

- [4] Franchini M et al. *Iron and thrombosis. Annals of Hematologic* [online], 2008: 87(3): 167-173. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18066546/> [accessed 12 December 2022].
- [5] Frise MC et al. *Clinical iron deficiency disturbs normal human responses to hypoxia. The Journal of Clinical Investigation* [online], 2016: 126(6): 2139–2150. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27140401/> [accessed 10 December 2022].
- [6] Galie N et al. *ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [online], 2016: 69(2): 177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837729/> [accessed 12 December 2022].
- [7] Gibson CM et al. *Full-Dose Betrixaban Reduces Venous Thromboembolism - Related Mortality - An APEX Trial Substudy. Circulation* [online], 2018: 136(1). Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl\\_1.20393](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.20393) [accessed 12 December 2022].
- [8] Goto S et al. *The influence of anaemia on clinical outcomes in venous thromboembolism: Results from GARFIELD-VTE. Thrombosis Research* [online], 2020: 155(62): 203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023735/> [accessed 10 December 2022].
- [9] Humbert M et al. *Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. European Respiratory Journal* [online], 2019: 137(1): 22-31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545970/> [accessed 12 December 2022].
- [10] Katabi A, Khan I & Khawaja I. *Iron deficiency anemia as a rare risk factor for recurrent pulmonary embolism and DVT. Chest* [online], 2020: 158(4): 2107. Available from: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(20\)34005-8/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(20)34005-8/fulltext) [accessed 10 December 2022].
- [11] Lakhali-Littleton S et al. *Intracellular iron deficiency in pulmonary arterial smooth muscle cells induces pulmonary arterial hypertension in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online], 2019: 116(26): 13122–13130. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1822010116> [accessed 14 December 2022].
- [12] Le Hiress M et al. *Proinflammatory Signature of the Dysfunctional Endothelium in Pulmonary Hypertension. Role of the Macrophage Migration Inhibitory Factor/CD74 Complex. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online], 2015: 983(97): 192-8. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0322oc> [accessed 12 December 2022].
- [13] Lin CL et al. *Aplastic anemia and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A nationwide cohort study. Thrombosis research* [online], 2017: 149: 70-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923178/> [accessed 10 December 2022].
- [14] Muckenthaler MU et al. *A Red Carpet for Iron Metabolism. Cell* [online], 2017: 168(3): 344-361. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129536/> [accessed 14 December 2022].
- [15] Nairz M et al. *Pumping iron - how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* [online], 2017: 469(3-4): 397–418. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1944-8> [accessed 14 December 2022].
- [16] Nashashibi J et al. *Intravenous iron treatment reduces coagulability in patients with iron deficiency anaemia: a longitudinal study. British Journal of Haematology* [online], 2019: 185(1): 93-101. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15765> [accessed 10 December 2022].
- [17] Niihori M et al. *Rats with human mutation of NFU1 develop pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* [online], 2020: 62(2): 231-242. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993542/> [accessed 12 December 2022].
- [18] World Health Organization. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System Geneva. World Health Organization* [online], 2011: 11(1), 1-5. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839> [accessed 12 December 2022].
- [19] Rhodes CJ et al. *Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. Journal of the American College of Cardiology* [online], 2011: 58(3): 300–309. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.057> [accessed 10 December 2022].
- [20] Sergueeva A et al. *Prospective study of thrombosis and thrombospondin-1 expression in Chuvash polycythemia. Haematologica* [online], 2017: 102(5): 166-169. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104701/> [accessed 12 December 2022].
- [21] Sonnweber T et al. *Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. Internal and Emergency Medicine* [online], 2020: 15(4): 573-585. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11739-020-02288-1> [accessed 12 December 2022].
- [22] Stone J et al. *Deep vein thrombosis: pathogenesis,*

- diagnosis, and medical management.* Cardiovascular Diagnosis and Therapy [online], 2017: 7(3): 276-284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29399531/> [accessed 10 December 2022].
- [23] van Empel VP et al. *Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Heart, Lung and Circulation [online], 2014: 23(3): 287-92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1443950613011426> [accessed 14 December 2022].
- [24] Volani C et al. *Dietary iron loading negatively affects liver mitochondrial function.* Metallomics [online], 2017: 9(11): 1634–1644. Available from: <https://doi.org/10.1039/c7mt00177k> [accessed 10 December 2022].
- [25] Weiss G, Ganz T & Goodnough LT. *Anemia of inflammation.* Blood [online], 2019: 133(1): 40–50. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500> [accessed 10 December 2022].
- [26] Whelihan M et al. *Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease.* Journal of Thrombosis and Haemostasis [online], 2016: 14(10): 1941-1952. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.13416> [accessed 14 December 2022].

**Contribuția autorilor:** Conceptualizare: EB, NC, LT; validarea metodologiei: EB; colectarea datelor: NC, LT; analiza și interpretarea datelor: EB, NC, LT; scrierea și pregătirea textului original: NC, LT; revizuire și editare: EB

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interes:** autorii nu au conflicte de interes relevante pentru acest articol.