



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA
EN INSUFICIENCIA CARDÍACA Y SU
RELACIÓN CON LA ANEMIA

Autora:

María Esther Guisado Espartero

Directores:

Óscar Aramburu Bodas José Luis Arias Jiménez

Sevilla, Marzo de 2010

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA
EN INSUFICIENCIA CARDÍACA Y SU
RELACIÓN CON LA ANEMIA

Tesis Doctoral presentada por María Esther Guisado Espartero, en satisfacción de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctora por la Universidad de Sevilla. Dirigida por los Doctores Óscar Aramburu Bodas y José Luis Arias Jiménez, de la Universidad de Sevilla.

Doctorando:

María Esther Guisado Espartero

Directores:

Óscar Aramburu Bodas

José Luis Arias Jiménez

Sevilla, Marzo de 2010

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, expresar mi agradecimiento a mis directores, Óscar y José Luis, sin los que este proyecto no se hubiera hecho realidad, por sus consejos y apoyo, guiándome en la investigación, y por toda la amistad que me han demostrado.

A mis compañeros, y amigos, en especial a Prado, por su ayuda a la hora de recoger los pacientes.

A Jordi Grau, del Hospital de Badalona, por su colaboración en el estudio.

A Juan Polo, por su apoyo en Bioestadística.

Al personal de enfermería (Mati, Salomé, Rocío, María,...) que realizaron la extracción de las muestras sanguíneas.

A mi familia, por su paciencia y comprensión durante este tiempo. A Sergio, por su ayuda y ánimo en todo momento.

Finalmente, a los pacientes, por participar desinteresadamente en este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE CONTENIDOS	I
ANEXOS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
GLOSARIO	XI
RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XV

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. IMPORTANCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA	1
1.1.1. Prevalencia.....	1
1.1.2. Incidencia	2
1.1.3. Morbimortalidad	3
1.1.4. Costes sanitarios	5
1.2. ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA	5
1.2.1. Prevalencia e incidencia de la anemia.....	5
1.2.2. Importancia de la anemia en la insuficiencia cardíaca.....	7
1.2.3. Etiología de la anemia	9
1.2.4. Tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca	13
1.2.5. Consecuencias de la anemia en la insuficiencia cardíaca: síndrome anemia-cardiorrenal	16
1.3. MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA, ANEMIA E INSUFICIENCIA CARDÍACA	20
1.3.1. Daño miocárdico	20
1.3.2. Troponina T	23
1.3.3. Creatinfosfoquinasa	26
1.3.4. Proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos	27
1.4. MARCADOR DE SOBRECARGA VENTRICULAR IZQUIERDA: PÉPTIDO NATRIURÉTICO	30
1.5. VALOR PRONÓSTICO DE LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS	35

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	43
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	43
2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:	43
3. MATERIALES Y MÉTODOS	47
3.1. SUJETOS DEL ESTUDIO	47
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	48
3.3. FUENTES DE DATOS Y RECOGIDA DE LOS MISMOS.....	49
3.4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	49
3.5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	49
3.5.1. Inclusión del paciente	49
3.5.2. Revisión al año	58
3.5.3. Finalización del estudio	60
3.6. LABORATORIO	61
3.6.1. Determinaciones analíticas	61
3.6.2. Determinación de marcadores de necrosis y NT-proBNP.....	63
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	66
3.8. CONFLICTOS DE INTERÉS	67
4. RESULTADOS	71
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS DATOS	71
4.1.1. Estudio descriptivo de la población objeto de estudio en la inclusión.	71
4.1.2. Estudio descriptivo del seguimiento de los pacientes: revisión anual..	81
4.2. ANEMIA Y MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA	91
4.2.1. Troponina T.....	91
4.2.2. Creatinquinasa	92
4.2.3. Proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos	92
4.2.4. Propéptido natriurético N-terminal de tipo B.	93
4.2.5. Influencia de la insuficiencia renal en los marcadores miocárdicos.....	94
4.3. VALOR PRONÓSTICO DE LA ANEMIA Y LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS. ...	95
4.3.1. Análisis univariante.	95
4.3.2. Análisis multivariante: regresión múltiple de Cox.	102
4.3.3. Estudio de supervivencia de Kaplan Meier	105
4.3.4. Valor pronóstico combinado de anemia y marcadores miocárdicos al año.....	109
4.3.5. Valor pronóstico en el seguimiento.....	121

5. DISCUSIÓN	125
5.1. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN	125
5.1.1. Características epidemiológicas	125
5.1.2. Anemia: prevalencia, etiología, tratamiento y evolución..	126
5.1.3. Tratamiento de los pacientes con IC y anemia.....	134
5.1.4. Tipo de disfunción cardíaca, clase funcional, ingresos previos por IC y días de estancia hospitalaria.	135
5.2. MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA Y ANEMIA.....	137
5.3. VALOR PRONÓSTICO DE LA ANEMIA Y LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS. .	141
5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	149
6. CONCLUSIONES	155
7. BIBLIOGRAFÍA	159

ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS DE FRAMINGHAM	177
ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO PARA EL PACIENTE	179
ANEXO 3. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	183
ANEXO 4. CÁLCULO DEL PESO Y DEL FILTRADO GLOMERULAR: FÓRMULAS	185
ANEXO 5. EVALUACIÓN FUNCIONAL	187
ANEXO 6. VALOR PRONÓSTICO EN EL SEGUIMIENTO	191

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de IC en estudios poblacionales transversales con ecocardiografía.....	2
Figura 2. Tendencias temporales en la incidencia ajustada por edad de IC..	2
Figura 3. A) Altas hospitalarias por IC en España en el período 1989–2007. B) Fallecimientos por IC en España en el período 1980–2007.....	4
Figura 4. Causas potenciales de anemia en IC.....	12
Figura 5. Secuencia de eventos en la patogénesis de la anemia e IC.....	18
Figura 6. Eventos que llevan al remodelado ventricular izquierdo.....	21
Figura 7. Factores que contribuyen a la liberación de BNP y NT–proBNP.....	31
Figura 8. Niveles de TnT en IC según clase de la NYHA. Setsuda et al, 2002.....	35
Figura 9. Curvas de supervivencia libre de hospitalización por IC (A) y supervivencia acumulada (B) en pacientes con TnT elevada o normal. Perna et al, 2005.....	36
Figura 10. Niveles de HFABP en IC según la clase funcional. Arimoto et al, 2005....	36
Figura 11. Niveles de HFABP y pronóstico en pacientes con IC. Curvas de supervivencia libre de eventos. Arimoto et al, 2005.	37
Figura 12. A) Asociación entre los valores de NT–proBNP al ingreso y mortalidad a corto plazo en IC descompensada. B) Asociación entre los valores de NT–proBNP y eventos a largo plazo en pacientes con IC. Januzzi, 2006..	38
Figura 13. Esquema temporal del protocolo de estudio.....	50
Figura 14. Curva standard de H–FABP obtenida en el ELISA	66
Figura 15. Etiología de la anemia en los pacientes del estudio.	79
Figura 16. Valores de hemoglobina según fallecimiento en el año.....	86
Figura 17. Valores de hemoglobina según evento combinado o en el año.	89
Figura 18. Curvas ROC de los marcadores miocárdicos según mortalidad anual....	96
Figura 19. Mortalidad al año por cuartiles según los valores de hemoglobina.	97
Figura 20. Análisis univariante de mortalidad al año..	98
Figura 21. Análisis univariante de reingresos por IC al año..	100
Figura 22. Eventos combinados al año por cuartiles según los valores de hemoglobina.	101
Figura 23. Análisis univariante de evento combinado al año.....	102
Figura 24. Análisis multivariante de mortalidad al año..	103
Figura 25. Análisis multivariante de reingresos por IC al año..	103
Figura 26. Análisis multivariante de evento combinado al año..	104
Figura 27. Curvas de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) al año según la presencia de anemia.....	106
Figura 28. Curvas de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año en pacientes según TnT.....	107

Figura 29. Curvas de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) al año en pacientes según H-FABP.....	108
Figura 30. Curvas de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año en pacientes según NT-proBNP.	109
Figura 31. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados al año según la presencia de anemia y TnT (A), H-FABP (B) ó NT-proBNP (C)..	111
Figura 32. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados al año según la presencia de anemia y uno o más marcadores miocárdicos elevados.	112
Figura 33. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y TnT elevada.....	113
Figura 34. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y H-FABP elevado.....	114
Figura 35. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y NT-proBNP elevado.	115
Figura 36. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos.....	116
Figura 37. Curvas de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año según anemia y/o TnT elevada.	118
Figura 38. Curva de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año según la anemia y/o H-FABP elevado.....	119
Figura 39. Curva de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año según anemia y/o NT-proBNP elevado.....	120
Figura 40. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y uno o más marcadores elevados.	121

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados con IC según diferentes criterios diagnósticos. Adaptado de Tang, 2008.	6
Tabla 2. Prevalencia de anemia en pacientes ambulatorios con IC según diferentes criterios diagnósticos. Adaptado de Tang, 2008.	7
Tabla 3. Características antropométricas de los pacientes del estudio.....	73
Tabla 4. Descriptiva de los antecedentes personales de los pacientes del estudio. .	73
Tabla 5. Evaluación funcional de los pacientes del estudio	74
Tabla 6. Etiología de Insuficiencia cardíaca en los pacientes del estudio.....	75
Tabla 7. Datos ecocardiográficos de los pacientes del estudio	75
Tabla 8. Clase funcional de la NYHA de los pacientes del estudio.....	76
Tabla 9. Tratamiento al ingreso en los pacientes del estudio.	78
Tabla 10. Modificaciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes al alta .	79
Tabla 11. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes al ingreso	82
Tabla 12. Modificaciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes al año .	83
Tabla 13. Modificaciones en los parámetros analíticos de los pacientes al año	85
Tabla 14. Características de los pacientes según fallecimiento al año.....	87
Tabla 15. Características de los pacientes según reingreso por IC al año.	88
Tabla 16. Características de los pacientes según evento combinado al año	90
Tabla 17. Comparación cuantitativa de los marcadores miocárdicos según la presencia de anemia.	91
Tabla 18. Comparación cualitativa de los marcadores miocárdicos según la presencia de anemia.	92
Tabla 19. Porcentaje de pacientes sin insuficiencia renal con marcadores miocárdicos elevados según la presencia de anemia.	95
Tabla 20. Área bajo las curvas ROC de los marcadores miocárdicos.....	96
Tabla 21. Fallecimientos al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos elevados.....	97
Tabla 22. Reingresos por IC al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos elevados.....	99
Tabla 23. Eventos combinados al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos elevados.....	101

GLOSARIO

ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
AI	Aurícula Izquierda
ARA-II	Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II
BNP	Péptido Natriurético B
CHOIR	Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
COMET	Carvedilol Or Metoprolol Evaluation Trial
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
CPK	Creatinfosfoquinasa
CPK-MB	Creatinfosfoquinasa miocárdica
CREATE	Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta
CV	Coeficiente de Variación
ECLIA	Electroquimioluminiscencia
EPO	Eritropoyetina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESC	European Society of Cardiology
FAIR-HF	Ferinject Assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure
FasL	Fas Ligando
FE	Fracción de Eyección
FG	Filtrado Glomerular
GESAIC	Grupo de Estudio Anemia e Insuficiencia Cardíaca
Hb	Hemoglobina
H-FABP	Proteína ligadora de ácidos grasos del músculo cardíaco
HTA	Hipertensión Arterial
HR	Hazard Ratio
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IC 95 %	Intervalo de confianza del 95 %
ICON	International Collaborative Of NT-proBNP
I-ECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina
IFCC	Sociedad Internacional de Química Clínica
IMC	Índice de Masa Corporal
INE	Instituto Nacional de Epidemiología
IL	Interleuquina
IR	Insuficiencia Renal
IRON-HF	Iron supplementation in Heart Failure patients with anemia
MDRD-4	Modified diet in renal disease-4

Me	Mediana
MLC-I	Miosina de Cadena Ligera I
NT-proBNP	Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
Optimize-HF	Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with Heart Failure
OR	Odds Ratio
PPARs	Receptores activados por proliferadores de peroxisomas
PRICE	Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca en España
PRIDE	N-terminal proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department
RED-HF	Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure
ROC	Receiver Operating Characteristic
SDKP	N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline
SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SOLVD	Studies Of Left Ventricular Dysfunction
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TnT	Troponina T
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure
VCM	Volumen Corpuscular Medio
VI	Ventrículo Izquierdo

RESUMEN

Introducción: La anemia en la Insuficiencia cardíaca (IC) puede causar hipoxia e incrementar la isquemia miocárdica, lo que elevaría los marcadores de daño miocárdico y empeoraría el pronóstico. **Objetivos:** El objetivo principal era estudiar en los pacientes con IC la relación existente entre la anemia y los marcadores séricos de daño miocárdico (Troponina T, TnT, Creatinfosfoquinasa miocárdica, CPK-MB y proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos, H-FABP) y de sobrecarga (prohormona N-terminal del péptido natriurético B, NT-ProBNP); así como su valor pronóstico medido por mortalidad y eventos al año. **Material y métodos:** Se recogieron 156 pacientes consecutivos hospitalizados por IC y se les determinaron los marcadores miocárdicos en las primeras 72 horas del ingreso. Posteriormente se les realizó un seguimiento medio de 19 ± 13 meses, recogiendo los eventos adversos (mortalidad, reingresos por IC) al año y al final del estudio. **Resultados:** El 44.2 % tenían anemia según los criterios de la OMS. H-FABP y NT-proBNP estaban significativamente aumentados en los pacientes con IC y anemia con respecto a los que no tenían anemia [Mediana H-FABP (Rango intercuartil): 5.06 (3.62-7.08) vs 4.06 (3.13-5.55) ng/mL, $p=0.038$; Mediana NT-proBNP (Rango intercuartil): 3203 (1087-5957) vs 1899 (970.5-4119.5) pg/mL, $p=0.043$]. En el análisis multivariante de Cox, anemia, NT-proBNP elevado (≥ 3818 pg/mL) y H-FABP elevado (≥ 4.988 ng/mL) eran predictores independientes de mortalidad al año. Anemia y NT-proBNP elevado eran también predictores independientes de evento combinado al año. Los pacientes que asociaban anemia y un marcador miocárdico elevado tenían una mayor mortalidad y eventos que los que sólo tenían anemia ($p < 0.01$). **Conclusiones:** La elevación de los marcadores miocárdicos en los pacientes con IC y anemia puede indicar que el grado de isquemia miocárdica es mayor en dichos pacientes. Además, los pacientes con anemia y un marcador miocárdico elevado (TnT, H-FABP ó NT-proBNP) tienen un peor pronóstico, constituyendo grupos de mayor riesgo sobre los que habría que intensificar el seguimiento y tratamiento.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, anemia, isquemia, marcadores miocárdicos.

ABSTRACT

Background: Anemia in patients with Heart Failure (HF) can produce hypoxia and increase myocardial ischaemia. It can increase the biochemical markers of cardiac injury, worsening prognosis of HF. **Objectives:** The aim of this study was to examine the relationship between anemia and the markers of cardiac injury (troponin T, TnT, creatine kinase isoenzyme MB, CPK-MB and heart type fatty acid-binding protein, H-FABP) and of myocardial load (natriuretic peptide NT-proBNP) in patients with HF; furthermore, it was to explore the prognostic implications evaluated for death and adverse events. **Methods:** We studied 156 consecutive patients hospitalized for HF. Their myocardial markers were measured on admission. Patients were prospectively followed up for 19 ± 13 months, with endpoints of adverse events (death and rehospitalization for worsening HF). **Results:** Anemia was diagnosed in 44.2 % patients, according to the World Health Organization definition. H-FABP y NT-proBNP were significantly increased in patients with HF and anemia compared with to those without anemia [Median H-FABP (Interquartile range): 5.06 (3.62–7.08) vs 4.06 (3.13–5.55) ng/mL, $p=0.038$; Median NT-proBNP (Interquartile range): 3203 (1087–5957) vs 1899 (970.5–4119.5) pg/mL, $p=0.043$]. In a Cox proportional-hazards model, anemia, increased NT-proBNP (≥ 3818 pg/mL) and increased H-FABP (≥ 4.988 ng/mL) were independent predictors of death. Anemia and increased NT-proBNP were also independent predictors of future adverse events. Patients with anemia and an increased myocardial marker had elevated risk of death and adverse events compared with to those without increased marker ($p<0.01$). **Conclusions:** Increased biomarkers in patients with HF and anemia can be associated with increased myocardial ischaemia. Furthermore, patients with anemia and an increased marker are associated with worsening prognosis, suggesting a role monitoring them to identify high-risk patients and guide optimal therapy and management of HF patients.

Keywords: heart failure, anemia, ischaemia, myocardial biomarkers.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. IMPORTANCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un problema asistencial de primer orden, por su elevada prevalencia, morbimortalidad y alto coste sanitario.

1.1.1. PREVALENCIA

Cerca del 1 % de la población mayor de 40 años presenta IC. La prevalencia de esta enfermedad se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10 % en los mayores de 70 años^{1,2} (Figura 1). En España, no existen muchos datos. En un estudio poblacional realizado en Asturias por Cortina et al. y publicado en 2001, se observó una prevalencia media del 5 %, aunque ésta era muy variable en función de la edad, pasando de ser inferior al 1 % en menores de 50 años, en torno al 10 % en mayores de 70 años y al 18 % en mayores de 80 años³. Posteriormente Anguita et al. han realizado un estudio de prevalencia de IC en España más amplio y que obtiene resultados similares (Estudio PRICE: “Prevalencia de IC en España”). Se incluyeron 1776 participantes mayores de 45 años seleccionados aleatoriamente entre la población asignada a 55 centros de salud. La prevalencia ponderada de IC fue del 6.8 % (IC 95 %: 4.0–8.7 %), similar en varones y mujeres. Aumentaba también con la edad, desde el 1.3 % en el grupo de edad de 45–54 años hasta el 8 % en el grupo de 65–74 años y el 16.1 % en el grupo ≥ 75 años^{5,6}.

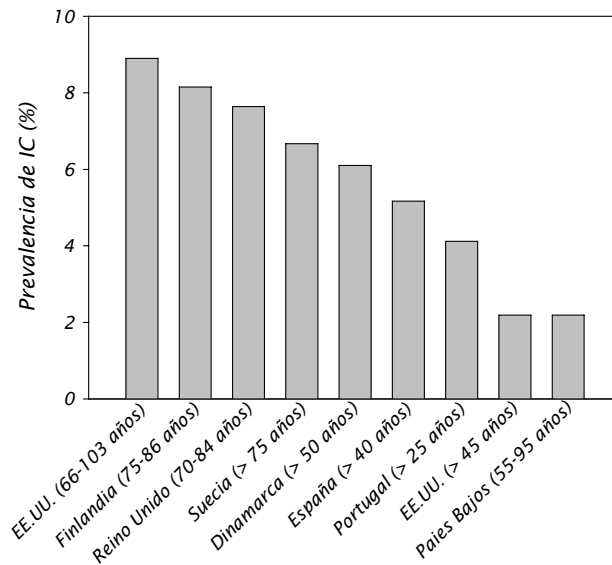


Figura 1. Prevalencia de IC en estudios poblacionales transversales con ecocardiografía. Adaptada de McMurray y Pfeffer, 2005. Banegas, 2006⁷.

1.1.2. INCIDENCIA

En EEUU se calcula que unas 400.000 personas son diagnosticadas anualmente de IC. En Europa, utilizando los criterios de Framingham, se objetivó una incidencia anual de 4.1 por 1000 varones y de 1.6 por 1000 en mujeres. No se disponen de datos poblacionales sobre la incidencia de la IC en España² (Figura 2).

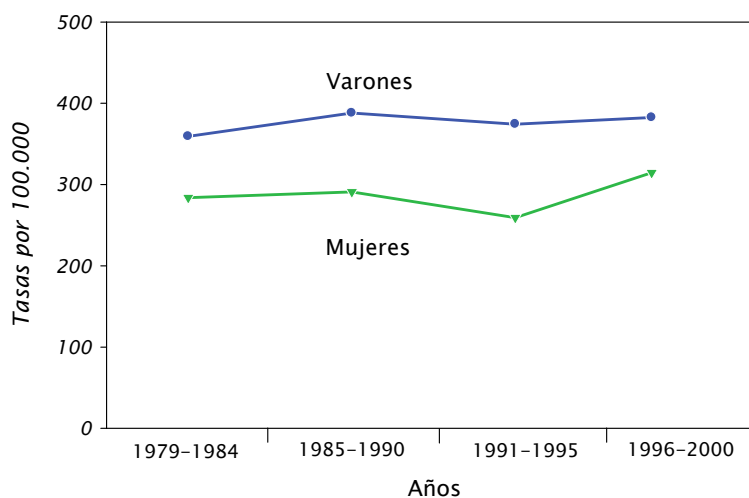


Figura 2. Tendencias temporales en la incidencia ajustada por edad de IC. Adaptada de Levy et al. Banegas, 2006⁷.

1.1.3. MORBIMORTALIDAD

En países desarrollados es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, suponiendo el 5 % del total de ingresos, y su porcentaje se incrementa cada año. En España se producen más de 80000 ingresos hospitalarios por IC cada año^{1,2} (Figura 3.A).

El riesgo de rehospitalización tanto en Europa como en EEUU es muy elevado, aproximadamente el 44 % son rehospitalizados en los 6 meses siguientes⁸.

Aunque la supervivencia ha mejorado en los últimos años, continúa teniendo muy mal pronóstico con una mortalidad aproximada del 50 % a los 5 años del diagnóstico, comparable a algunas neoplasias malignas^{1,2}. En EEUU, en la IC aguda la mortalidad intrahospitalaria es del 2 al 20 %, al mes del 11.3 % y al año del 33.1 %⁸. En Europa, la mortalidad hospitalaria para pacientes con descompensación aguda de IC crónica o IC aguda de novo es del 5.4 %, variando según la presencia o ausencia de factores predictores independientes como la edad avanzada, baja presión arterial, insuficiencia renal, signos de hipoperfusión periférica o síndrome coronario agudo como factores precipitantes⁹. Bart informó que la mortalidad a los 5 años era del 41 % en pacientes con IC isquémica frente al 31 % en pacientes sin isquemia documentada por angiografía. Así, la mortalidad en los pacientes con IC isquémica era del 3–11 % (en valores absolutos) más alta que en la IC de causa no isquémica¹⁰.

La IC es la tercera causa de muerte cardiovascular en España, por

detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (Figura 3.B). En el año 2000, entre los varones, la IC fue responsable del 4 % de todas las defunciones y del 10 % de todas las muertes por enfermedades cardiovasculares; entre las mujeres, los porcentajes correspondientes fueron del 8 y 18 %¹. En el último informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA 2007), los porcentajes han sido similares, ocasionando el 15 % de la mortalidad cardiovascular total (12 % en varones y 19 % en mujeres); sin embargo estas cifras pueden estar subestimadas por cuanto la IC es la vía final común de muchas enfermedades que afectan al corazón.

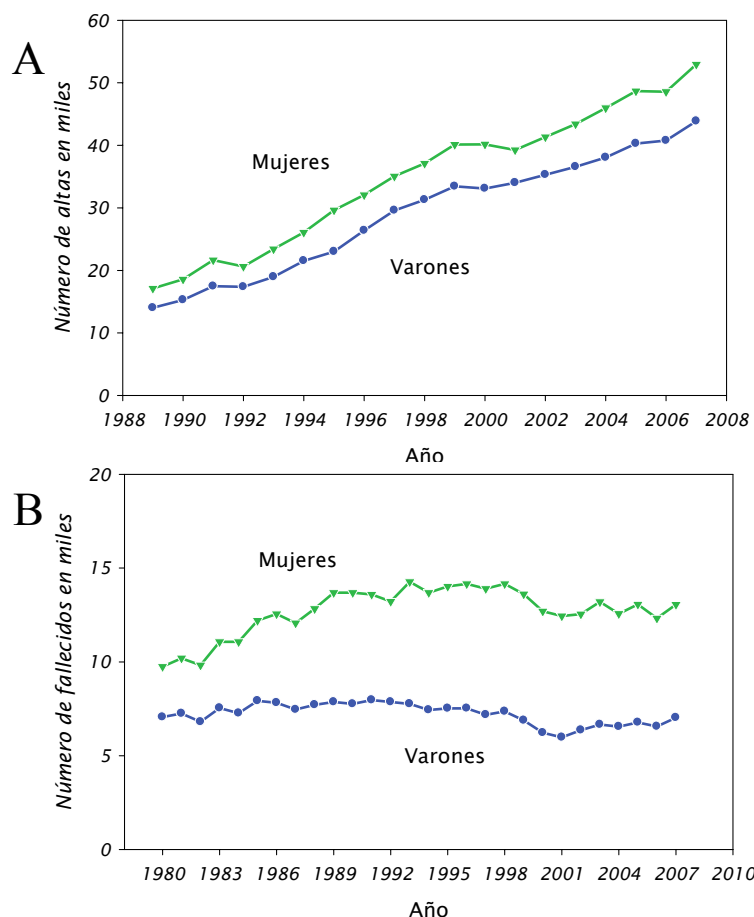


Figura 3. A) Altas hospitalarias por IC en España en el período 1989–2007. B) Fallecimientos por IC en España en el período 1980–2007 (Adaptadas de INE).

1.1.4. COSTES SANITARIOS

Debido a su elevada prevalencia y a su alta tasa de ingresos y reingresos supone un problema de salud pública por su gran carga asistencial. En conjunto se estima que los costos directos de la IC suponen el 1–2 % del presupuesto sanitario de los países desarrollados, de los que el 75 % está ocasionado por los ingresos hospitalarios^{2,8,11}. En EEUU, IC como diagnóstico primario o secundario causa 3.6 millones de hospitalizaciones con un coste estimado anual de 29 a 56 billones de dolares⁸.

1.2. ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

1.2.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ANEMIA

La prevalencia de la anemia en la insuficiencia cardíaca es muy variable y puede oscilar entre el 5 y el 55 %, según las series. En la mayoría de los estudios se ha objetivado una prevalencia mayor del 20 % y, en muchos, incluso cercana al 50 %. Esta variabilidad tan amplia se debe a los distintos criterios utilizados para su diagnóstico y a las diferencias en las poblaciones estudiadas^{5,11–16} (Tablas 1 y 2). La mayoría de los estudios en los que se demuestra que la anemia es más prevalente están realizados en pacientes de más edad, con mayor clase de la NYHA (“New York Heart Association”) y con elevada comorbilidad, destacando entre las patologías asociadas la insuficiencia renal (IR) avanzada^{5,13–19}. Durante el seguimiento de un año, la anemia apareció en el 9.6 % de los pacientes del Estudio SOLVD (“Studies of Left Ventricular Disfuncion”), en el 16.9 % del Val-HeFT

(“Valsartan Heart Failure”) y en el 14.2 % del COMET (“Carvedilol or Metoprolol Evaluation Trial”)¹⁰. En los pocos estudios publicados con IC y fracción de eyección preservada, la anemia también es altamente prevalente en este grupo¹²,¹⁶.

Hay pocos estudios en España sobre la prevalencia de anemia en la IC. En el estudio realizado en Bellvitge por Formiga et al, utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en pacientes con IC de debut, el 43 % tenían anemia²⁰. Recientemente, se ha publicado en España un estudio multicéntrico de prevalencia de la anemia en pacientes hospitalizados con IC (GESAIC: “Grupo de Estudio de Anemia e IC”) en el que se incluyeron 391 pacientes, de los que el 52.7 % tenían anemia según los criterios de la OMS²¹.

Tabla 1. Prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados con IC según diferentes criterios diagnósticos. Adaptado de Tang, 2008¹⁵.

Autor (Año)	n	Criterios diagnósticos de anemia	Prevalencia (%)
Horwich (2002)	1062	Hb<12.3 g/dL	25.6
Ezekowitz (2003)	12065	ICD-9 codes	17
Wexter (2004)	338	Hb<12 g/dL	52.4
Gardner (2005)	182	OMS	20.8
Maraldi (2006)	567	OMS	45
Sánchez-Torrijos (2006)	242	Hb<12 g/dL	32.6
Silva (2007)	174	Hb<12 g/dL	45
Baggish (2007)	690	OMS	44

Tabla 2. Prevalencia de anemia en pacientes ambulatorios con IC según diferentes criterios diagnósticos. Adaptado de Tang, 2008¹⁵.

Autor (Año)	n	Criterios diagnósticos de Anemia	Prevalencia (%)
Silverberg (2000)	142	Hb<12 g/dL	55.6
Tanner (2002)	54	Hb<12 g/dL	15
Kalra (2003)	93	Hb<13 g/dL	39
Brucks (2004)	137	OMS	IC Diastólica:45 IC Sistólica:42
Ezekowitz (2005)	791	OMS	39
De Silva (2006)	955	OMS	32
Westenbrink (2007)	97	OMS	20
Inglis (2007)	163	OMS	13.5
Baggish (2007)	690	OMS	44

Criterios OMS: Hemoglobina (Hb)<12 g/dL en las mujeres o < de 13 g/dL en los hombres.

1.2.2. IMPORTANCIA DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La presencia de anemia en pacientes con IC está independientemente asociada a un incremento en el riesgo de hospitalización y mortalidad total^{12,15,16,18,19,22,23}. Se ha visto tanto en los pacientes con disfunción ventricular izquierda como en los que la función ventricular está preservada^{16,23,24}. Sin embargo, no en todas las series se mantuvo dicha relación; en las series de Kalra y Kosiborod, el efecto de la anemia se atenuó tras el ajuste multivariante^{23,24}. En estudios en los que la hemoglobina era analizada como una variable continua, se veía una relación lineal inversa entre hemoglobina y riesgo de mortalidad¹⁵. Un descenso en 1 g/dL estaba independientemente asociado con un significativo incremento (20.5 %) en el

riesgo de mortalidad^{12,24}. En un estudio retrospectivo de 9107 pacientes hospitalizados con IC, por cada incremento de 1 g/dL de hemoglobina, había una reducción del 5.1 % en la duración de la hospitalización y del 10.2 % en el riesgo de mortalidad. En estudios prospectivos, por cada incremento de 1 g/dL de hemoglobina, había un 15.8 % de decremento en la tasa de mortalidad y un 14.2 % de reducción en el riesgo de mortalidad u hospitalización por IC¹⁹.

Los mecanismos potenciales por los que la anemia aumenta la mortalidad en la IC no han sido caracterizados; podrían estar relacionados con la sobrecarga ventricular, la alteración de la activación neurohormonal o la reducción de la capacidad de eliminar los radicales libres^{12,17}.

La anemia no sólo es un factor independiente de mortalidad sino que también está asociada a una disminución en la capacidad para el ejercicio y a un empeoramiento de los síntomas y del pronóstico^{14,15,23,25,26}.

Los datos sobre la evolución de la anemia en el tiempo y su importancia pronóstica son limitados. En un estudio realizado por Tang et al, observaron que la presencia de anemia persistente en pacientes no hospitalizados con IC confería peor pronóstico que en los que no tenían anemia, en los que ésta se resolvía o en los que aparecía de novo¹⁷.

A diferencia de otros marcadores pronósticos, la obtención de un hemograma es una prueba sencilla y económica, disponible en todos los laboratorios y nos puede dar fácilmente información pronóstica de los pacientes con IC²⁴.

1.2.3. ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA

La anemia en la IC suele ser normocítica normocrómica y multifactorial. Aunque las causas de la anemia en la IC no están aclaradas, se han descrito varios mecanismos implicados²¹⁻²⁴ (Figura 4):

A. Alteraciones hematínicas:

- La función intestinal alterada (por isquemia o edema) en pacientes con IC, sobre todo en estadios finales, puede llevar a malabsorción causando deficiencias en hierro y en otras deficiencias nutricionales^{16,18,19,27,28}.
- Sólo en una minoría se han visto niveles anormales de vitamina B12 y ácido fólico^{16,18}.
- El sangrado gastrointestinal, fundamentalmente secundario al uso crónico de la aspirina, podría también causar deficiencia en hierro^{16,18,19}.
- Sin embargo, sólo en un 5 a 21 % de los pacientes se ha encontrado deficiencia en hierro, dependiendo de los criterios usados. Según algunos estudios los valores de hierro y ferritina podrían ser normales o aumentados pero no estar disponibles para la eritropoyesis^{12,16,18}.

B. Insuficiencia renal y alteración en la producción de la eritropoyetina (EPO):

- En la IC, la perfusión renal está disminuida por activación del sistema simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que puede causar isquemia renal y retención de líquidos (edemas), con fibrosis y destrucción de nefronas, y con producción disminuida

de EPO^{18,19,22}.

- En los pacientes con IC, la prevalencia de insuficiencia renal (IR) es mayor que en la población general, pudiendo llegar del 20 al 40 %. El decremento de los valores de hemoglobina está linealmente relacionado con la reducción del filtrado glomerular^{12,18,19,23}.
- En realidad, los niveles de EPO no están bajos, frecuentemente están aumentados, debido al decremento del flujo sanguíneo renal y al incremento de la reabsorción tubular proximal de sodio relacionado con el eje renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, esta elevación es inadecuada para el grado de hipoxia renal y anemia existentes^{16,18,23,25,28}.
- Además hay una resistencia a la acción periférica de la EPO por interferencia de las citoquinas inflamatorias²³.

C. Aumento de la actividad de citoquinas inflamatorias

- Existe una relación inversa entre los niveles de citoquinas y la hemoglobina. Fundamentalmente el factor de necrosis tumoral (TNF- α) está muy elevado en la IC. Otros son los receptores solubles de TNF, la interleuquina 6, la proteína C reactiva y varias citoquinas proinflamatorias y neutrófilos circulantes^{16,18}.
- Éstas interfieren en la producción de EPO en el riñón, en la respuesta eritropoyética a la EPO en la médula ósea, en la liberación de hierro desde el sistema reticuloendotelial para el uso en la producción de eritrocitos en la médula ósea y, además, acortan la vida media de los eritrocitos^{16,18,22,28}.

- Sólo explicarían el 5 % de la variabilidad observada en la hemoglobina de los pacientes con IC¹⁸.

D. Hemodilución

- La concentración reducida de hemoglobina puede ser consecuencia de la hemodilución producida por la retención de agua y sodio, secundarias a la activación del SRAA^{22,23}.
- Los pacientes con anemia y hemodilución parece que tienen peor pronóstico que los que tienen anemia “verdadera”^{12,23}.
- No parece contribuir significativamente al desarrollo de la anemia en la IC dado que la expansión de volumen extracelular primariamente afecta al espacio intersticial¹⁹.

E. Bloqueo del eje renina–angiotensina

- La angiotensina II incrementa la secreción de EPO mediante la reducción de flujo renal y el incremento de la reabsorción proximal tubular. También tiene efectos directos estimuladores en los precursores eritrocitarios de la médula ósea^{12,25}.
- El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) juega un papel en la patogénesis de la anemia, reduciendo la producción de EPO y los niveles de hemoglobina^{12,16,19}.
- Los IECAs pueden elevar el anticuerpo SDKP (“N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline”), un supresor de la eritropoyesis^{10,13,23}.
- La inhibición de la angiotensina II reduce la síntesis de factor de

crecimiento I similar a la insulina que también estimula las células hematopoyéticas de la médula ósea¹⁹.

F. Anemia de enfermedad crónica

- En la mayoría de los pacientes no es identificada causa tratable.
- Parece que es la causa más frecuente de anemia en la IC.
- En un estudio realizado por Opasich et al, en el 57 % de los pacientes encontraban activación de citoquinas proinflamatorias, producción inadecuada de EPO y utilización defectuosa del hierro a pesar de existir adecuados almacenes de hierro, sugiriendo anemia de enfermedad crónica^{16,18}.

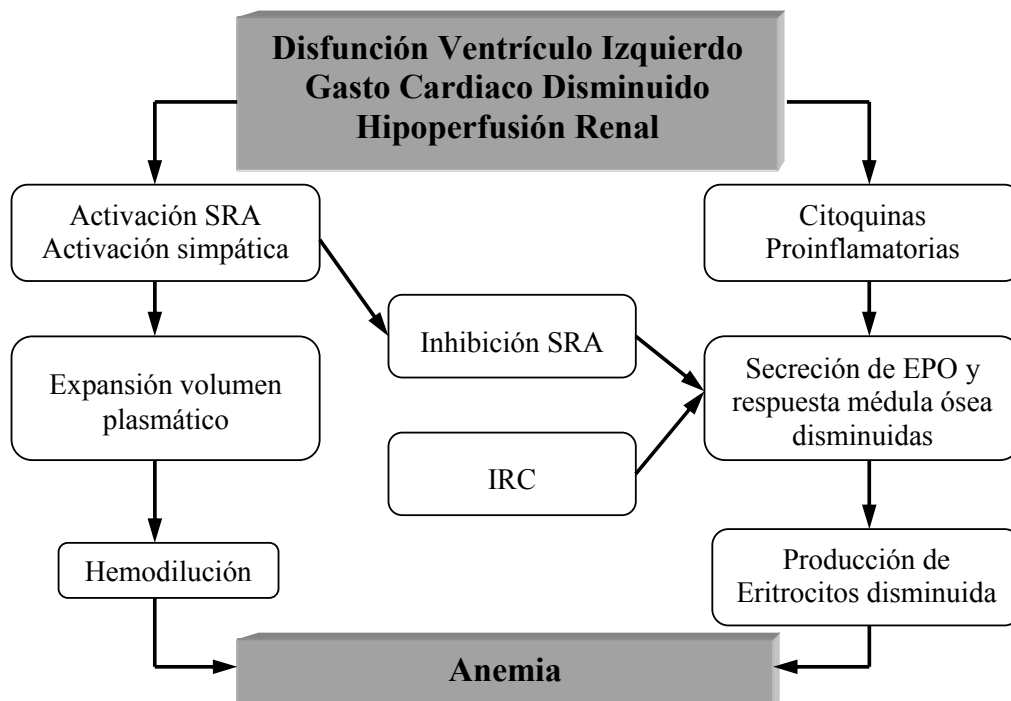


Figura 4. Causas potenciales de anemia en IC. Tang 2006¹².

1.2.4. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La anemia en la IC, al reducir la capacidad de transporte de oxígeno, puede contribuir al empeoramiento de los síntomas, inducir hipoxia e incluso favorecer la activación neurohormonal. La corrección de la anemia es crucial, ya que evita la progresión de la IC y de la insuficiencia renal⁵. No obstante, la anemia continúa siendo infradiagnosticada e infratratada y, además, su tratamiento en la IC no está consensuado en las Guías de Práctica Clínica. En un estudio epidemiológico con 2000 pacientes con IC compensada, sólo el 10 % de los pacientes diagnosticados de anemia recibían tratamiento^{13,19}.

La transfusión puede ser considerada en el tratamiento agudo de la anemia severa, pero no parece una opción viable a largo plazo^{5,16}.

Aunque los niveles de EPO están ligeramente elevados, la relativa insuficiente producción de EPO y los requerimientos incrementados de EPO en la médula ósea hacen que la administración de EPO exógena pueda ser una opción terapéutica. El principal efecto de EPO en la médula ósea es la reducción de la apoptosis fisiológica asociada al recambio celular de los progenitores eritroides. Además, en conjunción con otros factores de crecimiento, estimula la proliferación y diferenciación de estas células. Recientemente estas propiedades han sido extendidas al corazón²⁸. En consecuencia, EPO puede tener efectos beneficiosos en pacientes con IC independientemente de la corrección de la anemia por la protección del

daño isquémico en el miocardio, al inhibir la apoptosis de los cardiomiocitos. Junto con sus efectos antiapoptótico, mitogénico y neoangiogénico, se han visto efectos perjudiciales como los protrombóticos y activación plaquetaria así como el aumento de la presión arterial, pero parecen no ser problemáticos a dosis bajas^{16,26}. En los estudios realizados, los pacientes tratados con EPO mejoraban el consumo pico de oxígeno y la duración del ejercicio debido a la mejora en la oxigenación tisular resultante del incremento de los niveles de hemoglobina. También se reducía la necesidad de administración de diuréticos y de hospitalización y se mejoraba la calidad de vida, la función ventricular y la clase funcional^{5,13,16,19}. Sin embargo, hay controversia en cuanto a si es capaz de revertir la hipertrofia ventricular izquierda^{13,16,18,19}.

En dos estudios publicados recientemente en los que se evalúa el papel de la darbepoetina en pacientes con IC crónica estable, disfunción del ventrículo izquierdo, clase funcional II–IV de la NYHA y en tratamiento médico óptimo se ha visto una tendencia positiva en el grupo que recibió la darbepoetina y con una hemoglobina objetivo de 14.5 g/dL⁹. Sin embargo, no está claro hasta qué valores de hemoglobina tratar dado que en estudios previos (2006), estudio CHOIR (“Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency”) y estudio CREATE (“Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta”), la normalización a los rangos de referencia (13.5 g/dL) con EPO se ha acompañado de más eventos cardiovasculares que valores menores de hemoglobina (11.3 g/dL)^{12,16,28,29}. Así, la corrección de la anemia mejorará los síntomas pero no está claro si disminuirá la mortalidad^{5,19}. El estudio RED–HF (“Reduction of Events with

Darbepoetin alfa in Heart Failure Trial”) que está en la fase III responderá a algunas de estas preguntas y a si el uso de EPO en pacientes anémicos con IC es beneficioso³⁰.

A pesar de que sólo se ha visto una deficiencia real de hierro en una minoría de los pacientes, parece existir un déficit funcional de hierro, por lo que se recomienda, para optimizar la respuesta a EPO, la administración de hierro intravenoso dado que el oral no suple suficientemente a la médula ósea estimulada por EPO^{19,22}. En estudios realizados solo con tratamiento con hierro se ha visto un incremento en la ferritina, una mejora en la clase funcional de la NYHA y, en algunos, un aumento de la hemoglobina¹⁶. Sin embargo, cuando la IC no está asociada con una deficiencia de hierro, excepto un leve decremento del abastecimiento de hierro para la eritropoyesis, los suplementos sin restricción de hierro pueden resultar en su acumulación tóxica en el sistema reticuloendotelial, con una mayor propensión a las infecciones^{16,26,28}. En la actualidad dos ensayos se están realizando para ver la utilidad del hierro intravenoso, el estudio IRON-HF (que compara el efecto del hierro intravenoso frente al oral) y el estudio FAIR-HF (que compara el efecto del hierro intravenoso respecto al placebo en pacientes con ferropenia funcional)^{31,32}.

En los casos de insuficiencia cardíaca con anemia moderada-severa e insuficiencia renal moderada-severa está claro que se debería recomendar el tratamiento con EPO y suplementos de hierro, llegando a valores de hemoglobina entre 11-12 g/dL^{16,19}.

La importancia de la hemodilución en el tratamiento de los pacientes anémicos con IC es incierta. La administración de agentes eritropoyéticos para incrementar la masa roja en pacientes con hemodilución podría incrementar el volumen sanguíneo total con posibles consecuencias clínicas adversas. Alternativamente, es factible que tratamientos más agresivos con diuréticos puedan reducir el volumen plasmático y efectivamente corregir la anemia en pacientes con hemodilución^{12,28}.

1.2.5. CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: SÍNDROME ANEMIA-CARDIORRENAL

El oxígeno, que es repartido a los órganos y tejidos, es proporcional a factores hemodinámicos (como el gasto cardíaco), la capacidad de la sangre para transportar el oxígeno (concentración de hemoglobina) y la capacidad de extracción del oxígeno (diferencia en la saturación del oxígeno entre sangre arterial y venosa). Varios mecanismos (hemodinámicos y no hemodinámicos) intentan compensar el decremento en la concentración de hemoglobina. Los factores no hemodinámicos incluyen el incremento de la producción de eritropoyetina y el aumento de la extracción de oxígeno, mediante la disminución de la afinidad entre el oxígeno y la hemoglobina al desplazar la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha. Los factores hemodinámicos son la reducción de la postcarga (mediante la disminución en la resistencia vascular sistémica), el incremento en la precarga (por aumento del retorno venoso) y el aumento de la función del ventrículo izquierdo (debido al incremento de la actividad simpática y factores inotrópicos). En condiciones de reposo, y con hemoglobinas

mayores de 10 g/dL, son suficientes los factores no hemodinámicos. Sin embargo, cuando éstos son superados los mecanismos hemodinámicos intentan compensar la hipoxia tisular. En pacientes con enfermedad cardíaca, especialmente enfermedad arterial coronaria, la anemia intensifica la angina y contribuye a una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares³³. En el estudio de Chonchol objetivaron que los pacientes con un valor de hemoglobina de 13 a 15 g/dL tenían un riesgo para nuevos casos de enfermedad arterial coronaria de un 7 %, aumentando a un 47 % en los que la tenían de 9 a 11 g/dL. Los mecanismos no estaban claros, incluyendo el empeoramiento del grosor arterial íntima-media, la activación del SNS y del eje renina-angiotensina-aldosterona y valores aumentados de citoquinas proinflamatorias³⁴.

La anemia por sí misma puede empeorar la función cardíaca. La hipoxia tisular produce una vasodilatación con descenso de la presión arterial y activación del SNS. Esto causa vasoconstricción periférica y taquicardia, necesarias para mantener la presión arterial. La vasoconstricción renal activa el SRAA. Los altos valores de angiotensina II incrementan más la vasoconstricción renal y periférica y la producción de aldosterona. La reducción resultante en el flujo renal y en el filtrado glomerular puede causar isquemia renal y retención hídrica. Unido a esto, la insuficiencia renal producida puede también causar anemia a través de la reducción en la producción de EPO y de la actividad de la médula ósea. El incremento de aldosterona aumenta todavía más la retención de fluidos. Hay un aumento de volumen plasmático y extracelular que puede manifestarse en dilatación ventricular y edema periférico y central. Todos estos efectos a

largo plazo en el corazón son perjudiciales. Por un lado, hay un incremento en la sobrecarga y gasto cardíaco y por otro lado, la capacidad del transporte de oxígeno está reducida por la anemia. En el corazón se va produciendo un remodelado, con dilatación e hipertrofia ventricular. Tanto el SNS como el SRAA contribuyen a este remodelado. La dilatación e hipertrofia puede llevar a la muerte de los miocitos (apoptosis y necrosis), fibrosis cardíaca, miocardiopatía y a más IC. La IC, por la secreción aumentada de citoquinas, puede también causar anemia, lo que completa el círculo vicioso. Adicionalmente, la noradrenalina, angiotensina y aldosterona son tóxicos para las células renales, endoteliales y células miocárdicas. Además, la anemia está asociada con un aumento del stress oxidativo y con una falta de oxígeno, que podría causar también daño a las células miocárdicas^{11,13,18,19,22,28,33} (Figura 5).

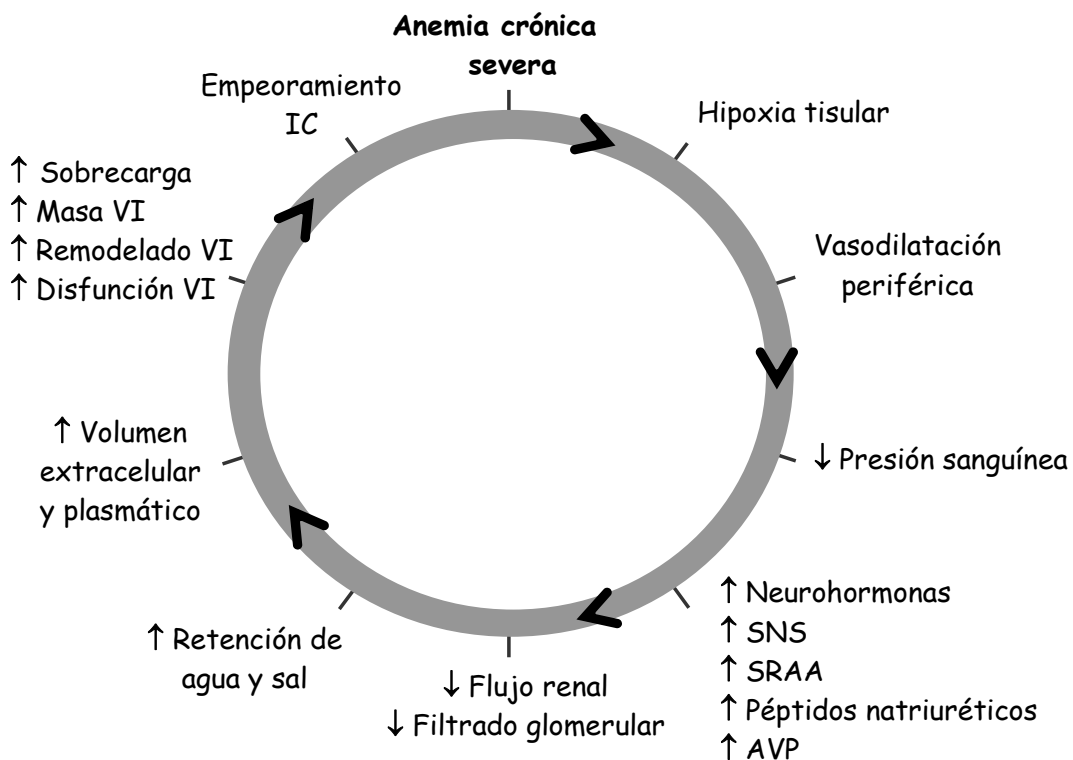


Figura 5. Secuencia de eventos en la patogénesis de la anemia e IC. Anand 2008¹⁸.

La insuficiencia renal es también un predictor independiente de mortalidad y eventos adversos en los pacientes con IC. La mortalidad intrahospitalaria y al año es más elevada en los pacientes con insuficiencia renal. Está infrarreconocida en los pacientes con IC; hasta un 63.6 % de los pacientes con IC tienen algún grado de disfunción renal^{35,36}. Cuando coexiste con anemia, las tasas de mortalidad son más altas que cuando sólo uno de los dos está presente¹⁹.

Para definir la insuficiencia renal no se recomienda la creatinina sérica, sino ecuaciones como la de Cockcroft–Gault o la MDRD–4 (“modified diet in renal disease–4”). Hay una buena correlación entre ambas ($r=0.89$, $p< 0.0001$), pero en personas con función renal normal, la primera tiende a sobreestimar el filtrado glomerular y la segunda a infraestimarlo. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la fórmula MDRD es mejor pero no es útil en algunos subgrupos (ancianos, mujeres, IMC pequeño)^{36,37}.

Basada en las guías de Kidney Disease Quality Outcome Initiative, la insuficiencia renal es clasificada según el filtrado glomerular (FG) en:

- Leve: FG 60 a 89 mL/min/1.73 m².
- Moderada: FG 30 a 59 mL/min/1.73 m².
- Severa: FG 15 a 29 mL/min/1.73 m².
- Fracaso renal o en diálisis: FG < 15 mL/min/1.73 m²³⁸.

El deterioro en la función renal influye en la progresión de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la retención de sodio y agua, el incremento en las presiones de llenado cardíaco y la subsiguiente dilatación

ventricular. Además la activación prolongada e inapropiada del SNS y del SRA en la enfermedad renal juega un papel importante en la fisiopatología de la IC³⁶.

1.3. MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA, ANEMIA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

1.3.1. DAÑO MIOCÁRDICO

En los últimos años se han buscado diferentes marcadores séricos útiles para establecer el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con IC. Dentro de estos marcadores están los de daño miocárdico^{39,40}.

La estructura del miocardio está alterada en la IC. En las fases avanzadas se producen áreas de muerte de los miocitos y reemplazamiento por fibrosis⁴¹⁻⁴³. La pérdida de miocitos se ha visto que juega un papel importante en la progresión de la miocardiopatía tanto isquémica como no isquémica⁴⁴. En los pacientes con IC no isquémica también se observan anomalías estructurales en los miocitos viables, tales como la hipertrofia de las células miocárdicas, la degeneración de organelas subcelulares, la pérdida de material contráctil y el incremento de los elementos citoesqueléticos^{42,43}.

Los mecanismos de daño miocárdico no están bien establecidos. En el deterioro progresivo de la estructura y función cardíacas y en la aparición de miocardiopatía, se ha implicado la existencia de anomalías de la

microcirculación de arterias coronarias, a lo que puede contribuir la necrosis miocárdica focal y el reemplazamiento por fibrosis. Recientemente se han identificado otros mecanismos, como son algunos factores neurohormonales, el estrés oxidativo y mecánico, la isquemia subendocárdica, la estimulación adrenérgica, el sistema renina angiotensina, el óxido nítrico y algunas citoquinas (interleuquina 6 y TNF- α)^{40,42,43,45-52}. Cada uno de estos factores puede promover la muerte celular cardíaca por necrosis o por apoptosis (Figura 6).

Estos cambios estructurales pueden acelerar la disfunción ventricular izquierda, con incremento de las presiones de llenado, resultando en la secreción de péptido natriurético (BNP)⁴².

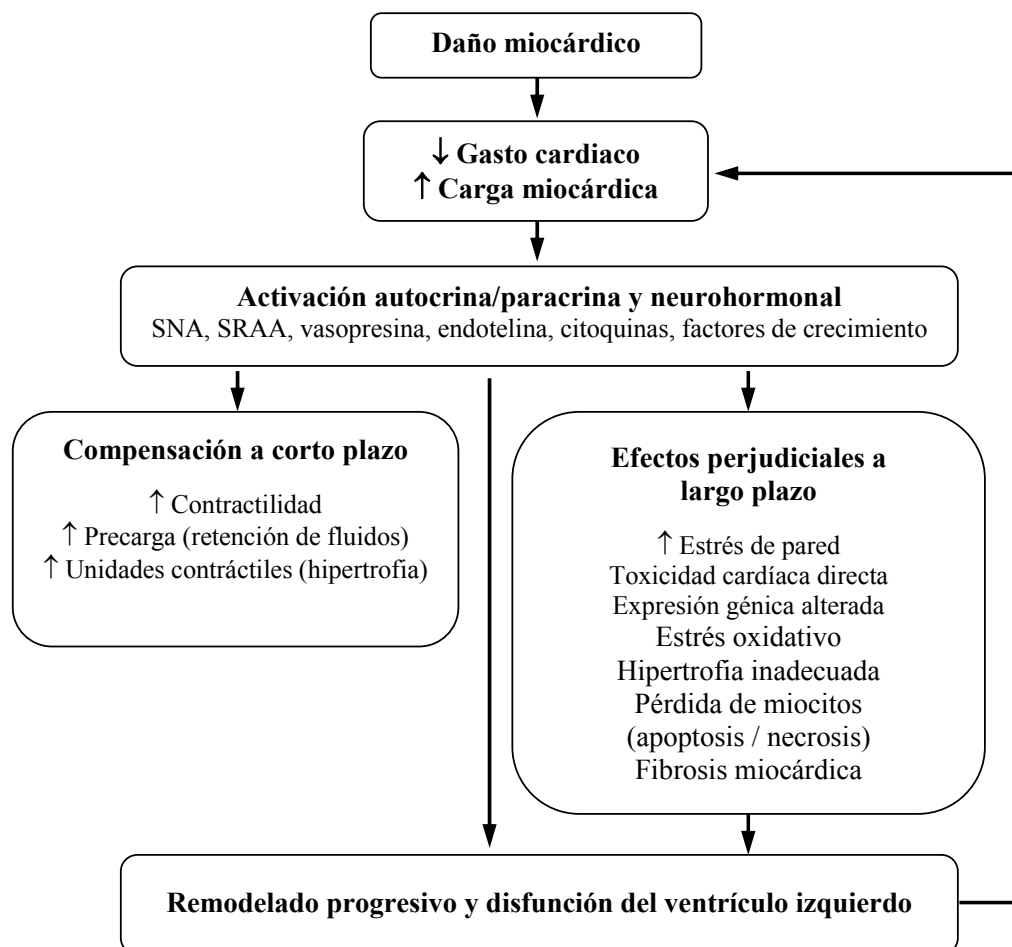


Figura 6. Eventos que llevan al remodelado ventricular izquierdo. Jortani 2004⁴⁰.

La relación entre daño miocárdico mínimo e IC con fracción de eyección conservada ha sido pobremente estudiada dado que la mayoría de los estudios se realizan con pacientes con IC con fracción de eyección deprimida⁵⁰.

Todos estos cambios morfológicos van acompañados del aumento de proteínas cardíacas en el suero, bien del citosol, en el caso de la proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos (H-FABP) y de la creatinfosfoquinasa miocárdica (CPK-MB), o del aparato miofibrilar, en el caso de la miosina de cadena ligera I (MLC-I) y de la troponina T (TnT). Estas proteínas son específicas de las células miocárdicas, por lo que su incremento refleja daño celular del miocardio en IC avanzada^{42,43}.

Uno de los mecanismos del daño miocárdico es el de la necrosis y/o apoptosis de los cardiomiocitos, inducida via activación de factor de necrosis tumoral (TNF) y sistema Fas/Fas ligando (FasL). La molécula Fas es una proteína transmembrana y un miembro de la familia del receptor de TNF que puede iniciar la apoptosis. La forma soluble Fas está presente en la sangre y su incremento es reflejo de la activación del sistema Fas/FasL. TNF es una citoquina proinflamatoria que es crucial en la muerte celular, incluyendo la apoptosis de los cardiomiocitos. Las concentraciones de sFas, TNF, junto con el H-FABP, son reconocidos como sensibles marcadores citosólicos de daño miocárdico, incrementando sus niveles de acuerdo a la severidad de la IC⁵³.

Se ha visto que estas proteínas cardíacas son útiles como marcadores de severidad en la IC. Valores elevados están relacionados con una mayor

mortalidad y con una probabilidad mayor de una descompensación futura de la IC^{42,45}.

Como ya se ha comentado, la anemia mantenida en el tiempo puede causar dilatación e hipertrofia ventricular izquierda, llevando también a la muerte de células cardíacas mediante apoptosis, a fibrosis cardíaca y a miocardiopatía, empeorando la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, los marcadores de necrosis deberían aumentarse más en los pacientes con anemia, indicando que existe un grado mayor de necrosis que en los que no tienen anemia y que el pronóstico es peor. En estudios previos no está definida la relación de los marcadores de necrosis con la anemia.

1.3.2. TROPONINA T

El complejo troponina está conformado por tres proteínas diferentes: troponina C (proteína unidora de calcio), troponina T (proteína unidora de tropomiosina) y troponina I (proteína inhibidora). Estas proteínas regulan la interacción calciodependiente entre actina y miosina en el músculo estriado. La troponina T cardíaca (TnT) es una proteína de 37 kilodaltons fuertemente unida al complejo troponina-tropomiosina alrededor del filamento de actina en el aparato contráctil del corazón. Es un marcador bien conocido y estudiado de daño miocárdico^{54,55}. La vida media es de 120 minutos, pero cantidades de proteína detectables persisten en la circulación hasta 21 días después de un infarto agudo de miocardio y posteriormente a la degradación de miofibrillas⁵⁴.

A causa de la organoespecificidad de la TnT cardíaca, su incremento

plasmático indica necrosis de células miocárdicas, por lo que es muy usada en los síndromes coronarios agudos^{40,54,56}. En los últimos años se ha visto que TnT está elevada en la IC, aunque estas elevaciones son más modestas ya que la mayor parte está en el aparato contráctil de los cardiomiocitos⁴¹. El límite de referencia usado en el infarto agudo de miocardio (0.1 ng/mL), está muy por encima del útil en IC ya que mínimas elevaciones son ya significativas⁵⁴. Los diferentes estudios están de acuerdo en el valor de TnT detectable en 0.01 ng/mL pero consideran diferentes puntos de corte (desde 0.01 hasta 0.05 ng/mL)^{41,46,54,55,57-61}.

Los mecanismos de liberación en la IC no están completamente estudiados. La presión incrementada del ventrículo izquierdo, la perfusión subendocárdica disminuida, el aumento de la isquemia por desbalance entre el aporte y demanda de oxígeno, la disfunción endotelial y de la membrana del cardiomiocito y la apoptosis son potenciales etiologías de elevación de TnT en IC^{52,59,62-64}. Parece que la pérdida de la integridad del sarcolema, durante la isquemia reversible, provocaría un pequeño pico transitorio de TnT (un 6-8 % de TnT está en el citosol de las células miocárdicas). La pérdida de la integridad estructural de las miofibrillas provocada en el daño isquémico irreversible conduciría a un pico más grande y prolongado^{47,52,55,56,65}.

Las troponinas están elevadas en diversas situaciones clínicas como el estadio final de la insuficiencia renal, embolismo pulmonar o accidente cerebrovascular⁶⁶. También se ha visto una elevación de la TnT en situaciones en las que existe una mayor demanda de oxígeno en el

miocardio tales como sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, hipotensión o hipovolemia y fibrilación auricular u otras taquiarritmias⁶⁷. En el estudio realizado por Wallace et al. para determinar la prevalencia de TnT elevada en la población general objetivó que era extremadamente raro (0.18 %) si no tenían IC, hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal y/o diabetes mellitus. La enfermedad coronaria microvascular que ocurre en la IC, en la diabetes mellitus y en la insuficiencia renal pueden contribuir a la elevación de TnT. Los mecanismos lipotóxicos pueden dañar también el miocardio en pacientes diabéticos. En la hipertrofia del ventrículo izquierdo, puede ser resultado del desbalance entre el suministro y la demanda con afectación de las células miocárdicas hipertrofiadas⁵⁹.

Como ya se ha comentado, la insuficiencia renal es una de las condiciones en las que los marcadores de daño miocárdico (Troponina, CPK-MB y mioglobina) están falsamente elevados. Pueden estar altos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria isquémica, sobre todo en los pacientes en hemodiálisis. Son varios los mecanismos que se han implicado: la miopatía urémica; la isquemia silente o microinfartos; el metabolismo proteico anormal con falsos positivos; el estado inflamatorio existente; la disminución del aclaramiento de las troponinas o la hipertrofia ventricular izquierda de estos pacientes que favorece la isquemia^{66,68}. El incremento de las concentraciones de TnT séricas en pacientes con enfermedad renal en estadios finales es observado en el 20-90 % de los pacientes hemodializados, pero en los pacientes que no lo están los datos son limitados y controvertidos, aunque sí parece que la elevación de TnT es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal avanzada⁶⁹. Aún así se ha

visto que las troponinas mantienen su valor pronóstico en pacientes con insuficiencia renal, siendo predictiva de mortalidad cardiovascular y global⁶⁸.

La elevación de TnT es un marcador de daño de los miocitos durante el remodelado cardíaco. El daño presente en los primeros días tras la hospitalización por IC descompensada tiene un fuerte valor pronóstico⁴⁸. Los pacientes con troponina mínimamente o persistentemente elevada a lo largo del tiempo tienen un peor pronóstico, peor clase funcional y una mayor estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad que los que tienen TnT normal^{39,41,48,49,51,55,56}.

No hay estudios en los que se relacione TnT, como marcador de la necrosis miocárdica crónica en la IC, con la anemia. Sólo hay un estudio de Ralli et al. con 264 pacientes con fracción de eyección <40 %, considerando la Troponina I (≥ 0.04 ng/mL) y el BNP en pacientes anémicos, donde se vio que la anemia estaba asociada con BNP elevado ($p=0.002$) y con Troponina I elevada (50.9 % vs 46.8 % en no anémicos; $p=0.3$)⁷⁰.

1.3.3. CREATINFOSFOQUINASA

La molécula de creatinquinasa (CK) es un dímero compuesto por dos subunidades monoméricas, no idénticas: M y B. Cada una tiene un peso molecular de 40.000 daltons. Estas subunidades M y B forman tres pares distintos de subunidades (BB, MB, MM). La CK-BB, predomina en cerebro, próstata, estómago e intestino, hígado, vejiga, útero, placenta y tiroides. La CK-MM predomina en el músculo esquelético y cardíaco. La CK-MB, está

presente en el músculo cardíaco (de 25 a 46 % de la actividad de la CK Total) y también, en menor grado, en el músculo esquelético (<5 %). Las tres isoenzimas se encuentran en el citosol celular o asociada con estructuras miofibrilares. La necrosis miocárdica, produce la liberación de CK-MM y de CK-MB en la sangre. La CK-MB posee una buena especificidad de órgano, aunque no sea absoluta. Ha sido el marcador de elección para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio durante muchos años. La ventaja de la CK-MB sobre la CK Total reside en su mejor especificidad de órgano⁷¹. En la actualidad, debido a la aparición de TnT, su valor es más limitado debido a su corta ventana diagnóstica, la sensibilidad baja y la pérdida de especificidad debido a su presencia en el músculo esquelético y tracto gastrointestinal⁴³. Sin embargo, toda elevación de enzimas cardíacas en los síndromes coronarios agudos, incluso de la CK, implican peor pronóstico ya que se relaciona con la cantidad de daño miocárdico, el tamaño del infarto, la incidencia de arritmias ventriculares, la disfunción ventricular izquierda y los eventos posteriores⁷². En estudios previos se ha visto que en la IC no tiene valor la CK o la CK-MB⁴³.

1.3.4. PROTEÍNA LIGADORA DE ÁCIDOS GRASOS CARDÍACOS

Las proteínas ligadoras de ácidos grasos (FABP) son proteínas citosólicas de 15 kDaltons, con una vida media de 2-3 días. Tienen de 126-137 aminoácidos y muestran una secuencia homóloga de aminoácidos del 20-70 %. Hay 9 tipos que son denominados según el primer tejido en el que fueron identificados^{73,74}. Se encargan de facilitar el transporte intracelular de los ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias para ser

esterificados u oxidados, de regular la expresión génica mediante la translocación de la señal de los ácidos grasos a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) y de la protección de los miocitos cardíacos contra el efecto local de altas concentraciones de ácidos grasos, especialmente durante la isquemia. Su expresión es regulada primariamente mediante transcripción y en respuesta a cambios en el metabolismo lipídico inducidos por estímulos como la isquemia, el entrenamiento, la diabetes, la hipertrofia y las drogas hipolipemiantes⁷³.

En 1988, se demostró por primera vez la liberación de la proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos (H-FABP) en el daño miocárdico. Posteriormente se vio que era un marcador de daño miocárdico precoz y sensible. H-FABP, de 132 aminoácidos, es expresada abundantemente por los cardiomiocitos pero también en menor cuantía por el músculo esquelético, las células tubulodistales renales, el cerebro, las glándulas mamarias lactantes y la placenta. Con los nuevos anticuerpos monoclonales no hay reactividad cruzada con otros FABP^{73,74}.

Los niveles son rápidamente aclarados por el riñón y concentraciones relativamente bajas son mantenidas en el plasma. En algunos estudios ha sido propuesto como límite superior de referencia 6 µg/L. Aumenta en los hombres y desde los 20 a los 70 años, especialmente después de los 50 años. También se han visto niveles mayores en los pacientes con un aclaramiento renal menor, tras el ejercicio y por la noche^{73,74}.

Los H-FABP juegan un papel crucial para llevar y transportar los ácidos grasos de cadena larga en el cardiomiocito. Los cambios en la expresión de H-FABP en el miocardio no han sido rigurosamente examinados en IC⁷⁴⁻⁷⁷.

H-FABP no sólo es un marcador precoz, sensible y pronóstico en síndrome coronario agudo sino que también es un marcador de mínimo daño miocárdico en IC^{73,74,78,79}. En el estudio de Setsuda (2004) la concentración de H-FABP está relacionada con la extensión de la hipoperfusión en el SPECT, lo que sugería que estaba relacionada con la extensión del daño miocárdico⁵³.

No se conocen bien los mecanismos de liberación y aclaramiento del H-FABP sérico ni tampoco la asociación entre el deterioro en la función cardíaca y el daño miocárdico. Varios mecanismos como el remodelado ventricular, la necrosis de los cardiomiocitos, la apoptosis, las alteraciones microcirculatorias, la inflamación crónica, los cambios intersticiales en la estimulación adrenérgica, anormalidades en el calcio, la pérdida de cardiomiocitos por fibrosis miocárdica y el estrés mecánico han sido sugeridos en el incremento de los H-FABP séricos^{77,78}.

El significado de la detección de daño miocárdico en la IC mediante H-FABP y TnT precisa de una mayor evaluación, junto con los péptidos natriuréticos, BNP y proBNP^{73,80}.

1.4. MARCADOR DE SOBRECARGA VENTRICULAR IZQUIERDA: PÉPTIDO NATRIURÉTICO

El péptido natriurético B (BNP), péptido activo de 32 aminoácidos, es derivado de la liberación del fragmento N-terminal proBNP de su precursor, el proBNP, de 108 aminoácidos. El fragmento N-terminal proBNP ha sido propuesto también como marcador clínico en la IC ya que, aunque biológicamente es inactivo, su vida media es mayor, lo que facilita su medición. El BNP es preferentemente producido y secretado por los ventrículos, pero también puede serlo en la aurícula. Su liberación es estimulada por la sobrecarga de volumen, el estrés de pared, la dilatación ventricular y/o las presiones incrementadas, produciendo una disminución del volumen y presión sanguíneas, mediante su acción diurética, natriurética y de relajación del músculo liso vascular. También mejora la relajación diastólica y disminuye la fibrosis miocárdica. Los péptidos natriuréticos son antagonistas del sistema nervioso autónomo y del SRAA⁸¹⁻⁸³ (Figura 7).

Los péptidos natriuréticos están elevados en pacientes con IC y aumentan en proporción al grado de disfunción ventricular izquierda y de la severidad de los síntomas de IC⁸⁴.

Los niveles están afectados por el ritmo circadiano, la edad, el ejercicio, y la postura corporal, y por tratamientos con diuréticos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, agonistas adrenérgicos, hormonas sexuales y tiroideas y glucocorticoides. Las concentraciones son mayores con la edad y en mujeres. Otras situaciones

donde se elevan son la IC derecha, tromboembolismo de pulmón, fibrilación auricular, situaciones de alto gasto (sepsis, cirrosis, hipertiroidismo, anemia), síndromes coronarios agudos, hipertensión pulmonar primaria e insuficiencia renal^{81-83,85,86}. Los niveles son más bajos de lo esperado en situaciones como obesidad, edema agudo de pulmón, taponamiento cardíaco, constricción pericárdica y causas de IC por encima del ventrículo izquierdo⁸³.

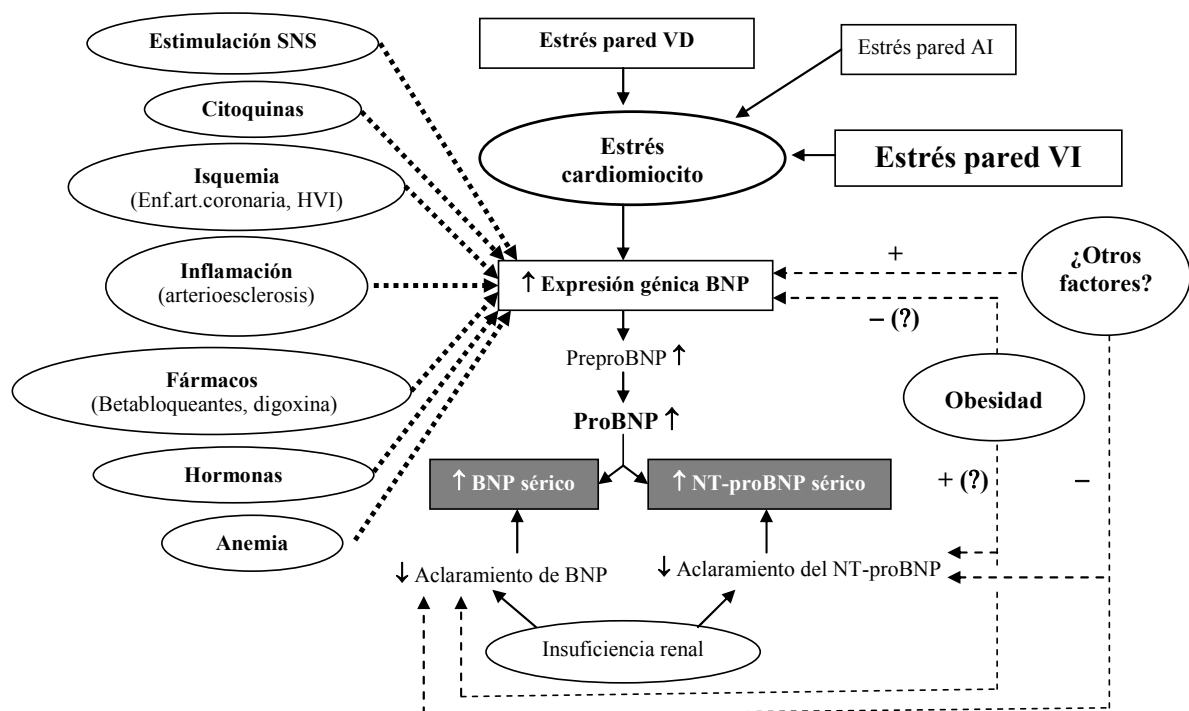


Figura 7. Factores que contribuyen a la liberación de BNP y NT-proBNP. Maeder, 2008⁸⁵.

La disminución del aclaramiento renal, especialmente en filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min, aumentan los valores de BNP y NT-proBNP. Sin embargo, parece que las implicaciones clínicas son pocas. En el estudio PRIDE (“N-terminal proBNP investigation of dyspnea in the emergency department”), en los pacientes con filtrado glomerular <60 mL/min, el NT-proBNP seguía siendo un fuerte predictor de reingresos por

IC^{83,87-90}. Hay estudios como el de Austin y el de Takami en los que parece que, aunque los pacientes tengan insuficiencia renal, si no hay evidencia de cardiopatía, los péptidos natriuréticos permanecen normales. Es posible que la incidencia incrementada de insuficiencia cardíaca en los pacientes con insuficiencia renal, más que la insuficiencia renal por sí misma sea el mayor determinante para la elevación de péptidos natriuréticos^{90,91}.

El uso de BNP en el diagnóstico clínico de IC ha sido incluido en las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2008, el Colegio Americano de Cardiología 2009 y la Sociedad Canadiense Cardiovascular 2006⁹²⁻⁹⁵. Un punto de corte de BNP de 100 pg/mL tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 76 % para diferenciar IC de otras causas de disnea^{81,82,85}. En el caso de NT-proBNP, el punto de corte está en 300 pg/mL, aunque según los grupos de edad (<50 años, 50-75 años y >75 años) puede variar entre 450, 900 y 1800 pg/mL, respectivamente, con una sensibilidad del 90 % y especificidad del 84 %^{85,96}. En la Guía Europea de Cardiología del 2008 los puntos de corte para NT-proBNP son menos de 400 pg/mL para diagnóstico poco probable de IC, de 400 a 2000 para diagnóstico incierto y >2000 para IC crónica probable⁹². En los pacientes con insuficiencia renal avanzada (FG<60mL/min) se recomiendan puntos de corte mayores, 200 pg/mL para el BNP y 1.200 pg/mL para el NT-proBNP^{81,83,90}. Los puntos de corte pueden variar en pacientes con IC crónica comparados con IC aguda. En alguna de las series con IC crónica sintomática, un quinto de los pacientes tenían niveles de BNP por debajo de 100 pg/mL⁵¹.

En los pacientes con IC los valores de los péptidos natriuréticos están elevados pero parece existir una deficiencia del BNP biológicamente activo. Hay un anormal procesamiento del proBNP a formas menos activas y, además, las técnicas de medida estándar reconocen a veces al proBNP como BNP. También parece que hay una resistencia a los efectos del BNP⁸³.

El BNP y NT-proBNP han demostrado ser buenos marcadores pronósticos y de estratificación del riesgo en IC y en síndrome coronario agudo^{51,81,83,88,96-99}.

Los valores de BNP/NT-proBNP son menores en los pacientes con disfunción diastólica que en disfunción sistólica. Son más altos según la severidad de la disfunción diastólica y en la IC diastólica sintomática con respecto a la asintomática. Algunos pacientes con disfunción diastólica aislada pueden tener niveles de péptidos normales incluso con síntomas (NYHA II)⁸⁵. En el estudio realizado por Austin, no había diferencias estadísticamente significativas en los valores de péptidos entre los pacientes con ecocardio normal y con disfunción diastólica⁹¹. El valor pronóstico del NT-proBNP en pacientes con función del ventrículo izquierdo disminuida están bien documentados, pero son necesarios más estudios para clarificar su utilidad en el pronóstico y manejo de IC con fracción preservada⁹⁹.

Después de un infarto agudo de miocardio, los niveles de péptidos natriuréticos se incrementan rápidamente durante las primeras 24 horas, dando información pronóstica, con independencia de la presencia o no de IC, sobre el riesgo de muerte a corto y largo plazo, y también sobre la

aparición, o progresión, de IC o de un nuevo infarto agudo de miocardio. Los niveles más altos de péptidos natriuréticos se han asociado con un mayor tamaño del infarto o con una fracción de eyección más baja^{84,100}. Hay evidencia de que el incremento de la necrosis de los miocitos y la apoptosis contribuyen a la progresiva disfunción del ventrículo izquierdo. Los péptidos natriuréticos pueden ser un marcador del grado de disfunción ventricular izquierda^{81,89,100,101}. Sin embargo, en el estudio de Morita et al (1993) observaron que en los pacientes con IAM, incluso con parámetros hemodinámicos normales, los niveles de péptidos natriuréticos estaban aumentados lo que sugería que la síntesis y secreción podía ser estimulada también por la necrosis miocárdica, mecanismos de estrés local o ambos⁹⁷. Además se ha visto que la isquemia miocárdica, incluso en ausencia de necrosis, es suficiente para liberar BNP y NT-proBNP^{81,84,100,101}. Tanto la hipoxia aguda como crónica, incluso en ausencia de disfunción ventricular, incrementan la transcripción del gen del BNP y, por lo tanto, los valores de proBNP y BNP en plasma. Según esto, NT-proBNP podría ser un marcador de isquemia miocárdica^{100,101}.

En estudios recientes se ha visto que los efectos perjudiciales de la anemia en la función miocárdica pueden llevar a la elevación del NT-proBNP independientemente de la presencia o severidad de la IC^{89,102-104}. Las causas por las que se incrementa en los pacientes con anemia son inciertas. Una posible explicación podría ser el incremento del estrés hemodinámico causado por la anemia; pero también se ha sugerido el efecto directo de la hipoxia sobre la expresión de los péptidos natriuréticos¹⁰³.

1.5. VALOR PRONÓSTICO DE LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS

La mortalidad y morbilidad de la insuficiencia cardíaca continúa siendo muy elevada^{1,2}. En los últimos años se han buscado diferentes marcadores para establecer el pronóstico y orientar el tratamiento de los pacientes con IC.

Los pacientes con troponina mínimamente o persistentemente elevada a lo largo del tiempo tienen un peor pronóstico, peor clase funcional y una mayor estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad que los que tienen TnT normal^{39,41,48,49,51,55,56} (Figuras 8 y 9). Niveles de TnT por encima de 0.02 ng/mL en pacientes con IC están asociados con un aumento relativo de muerte de más de 4 veces⁵¹.

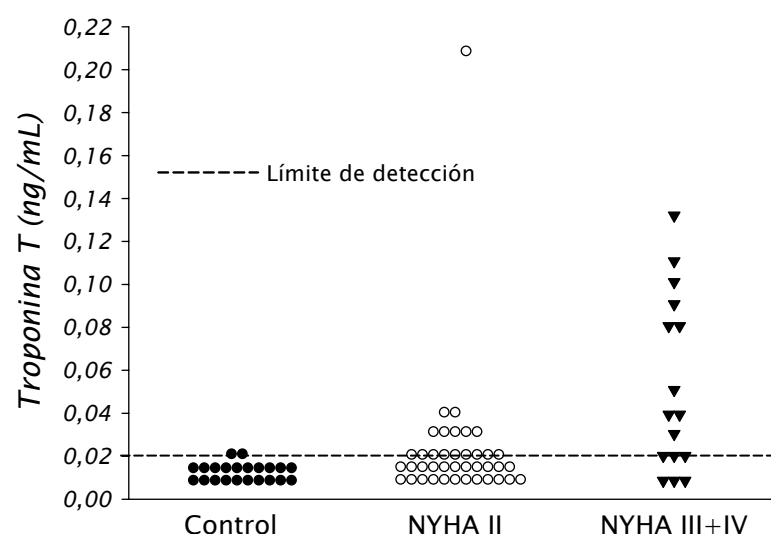


Figura 8. Niveles de TnT en IC según clase de la NYHA. Setsuda et al, 2002⁴¹.

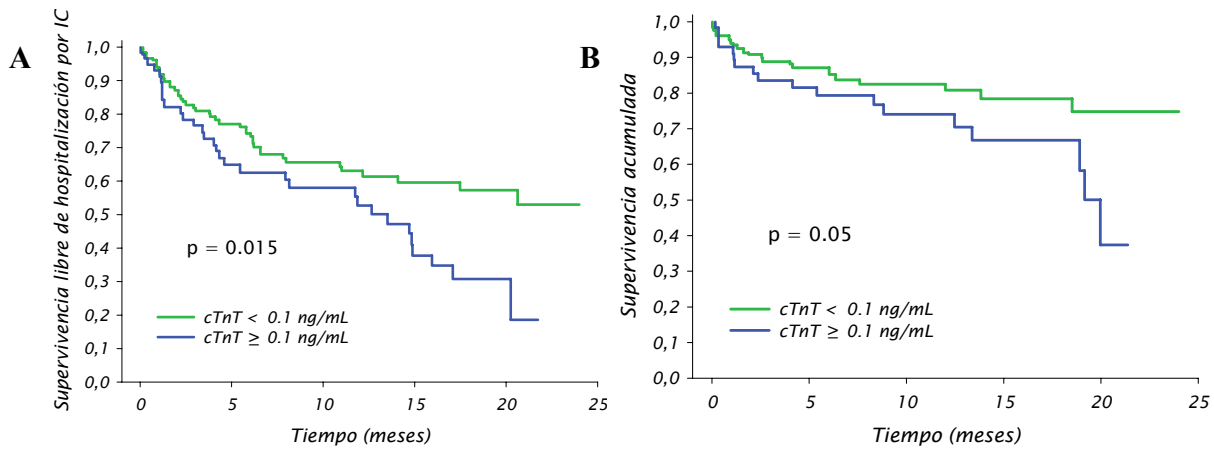


Figura 9. Curvas de supervivencia libre de hospitalización por IC (A) y supervivencia acumulada (B) en pacientes con TnT elevada o normal. Perna et al, 2005⁵⁰.

Concentraciones más altas de H-FABP se daban también en pacientes con IC más severa (NYHA clase III y IV) y con más incidencia de eventos cardíacos^{53,73,75,77} (Figuras 10 y 11). En los estudios realizados por Niizeki et al, se vio que el H-FABP persistentemente elevado al alta confería peor pronóstico, con más eventos cardíacos y se daba en pacientes con clase de la NYHA más severa^{77,78}.

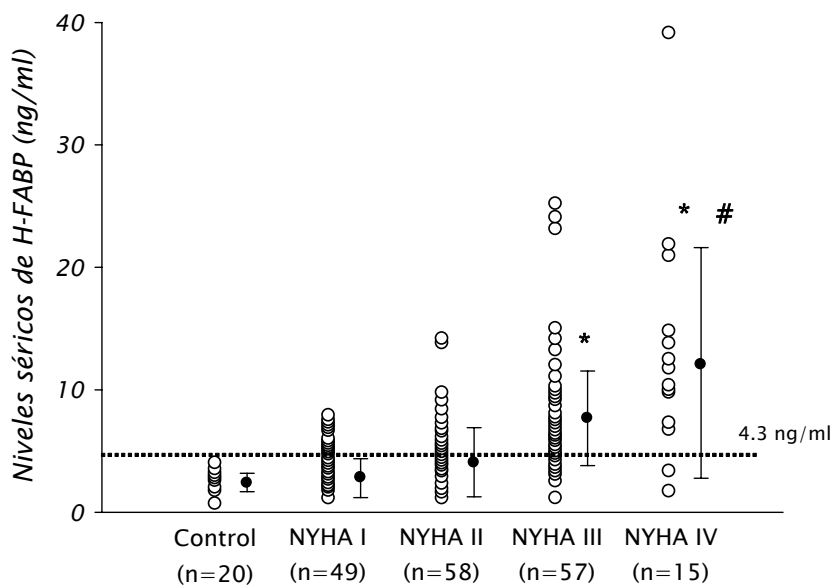


Figura 10. Niveles de HFABP en IC según la clase funcional. * $P < 0.001$ versus control. # $p < 0.01$ versus NYHA III. Arimoto et al, 2005⁷⁵.

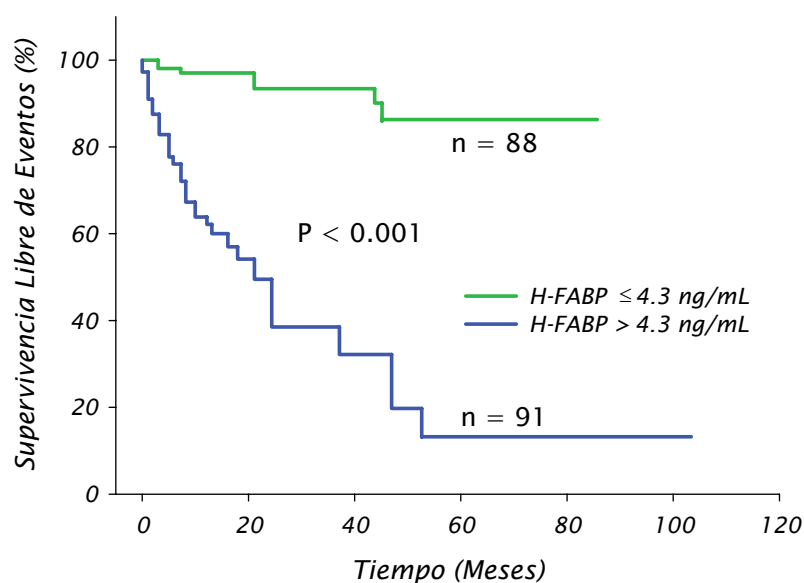


Figura 11. Niveles de HFABP y pronóstico en pacientes con IC. Curvas de supervivencia libre de eventos. Arimoto et al, 2005⁷⁵.

Las elevaciones de BNP y NT-proBNP han demostrado ser un buen marcador pronóstico y de estratificación del riesgo en IC^{51,58,81,83,88,96,98,99}. Valores más elevados de BNP, tenían un mayor número de reingresos, clase funcional y mortalidad. Un BNP prealta >700 ng/L, tenía una tasa de mortalidad u hospitalización a los 120 días del 80 %; los que tenían un valor <350 ng/L tenían menos del 10 % de probabilidad de muerte u hospitalización^{81,83}. En varios estudios se ha visto que por cada 100 pg/mL de incremento del BNP, el riesgo relativo de muerte estaba incrementado en un 35 %^{82,83}. En el estudio Val-HeFT (“Valsartan Heart Failure”), vieron que un incremento de 500 ng/L sobre la concentración basal de NT-proBNP llevaba a un aumento del riesgo ajustado del 3.8 % para mortalidad y del 3 % para hospitalización por IC⁹⁹. Aunque BNP y NT-proBNP son predictores de mortalidad cardíaca y total, parece que el mejor valor es el de NT-proBNP prealta^{51,88}. Los cambios en los valores de BNP o NT-proBNP durante el

ingreso tienen también valor pronóstico, siendo predictor independiente de reingresos o muerte a los 6 meses. Los pacientes con cambios menores del 50 % entre el valor del ingreso y el alta tienen más eventos^{99,105}. Los valores de corte para predecir eventos no están bien establecidos pero parece que el riesgo de mortalidad y morbilidad en IC incrementa marcadamente con concentraciones de NT-proBNP mayores de 1000 ng/L⁹⁹.

En el estudio ICON (“International Collaborative of NT-proBNP”), los pacientes con disnea aguda, NT-proBNP elevado (>5180ng/L) e insuficiencia renal avanzada (FG<60 mL/min) tenían más mortalidad a corto plazo (76 días) que los que no tenían insuficiencia renal. Lo mismo ocurría en los pacientes con anemia. Sin embargo, el valor pronóstico del NT-proBNP era superior al de la insuficiencia renal y/o anemia⁹⁶. En el estudio PRIDE, establecían un menor valor de corte (986 ng/L) para el pronóstico a un año¹⁰⁶ (Figura 12).

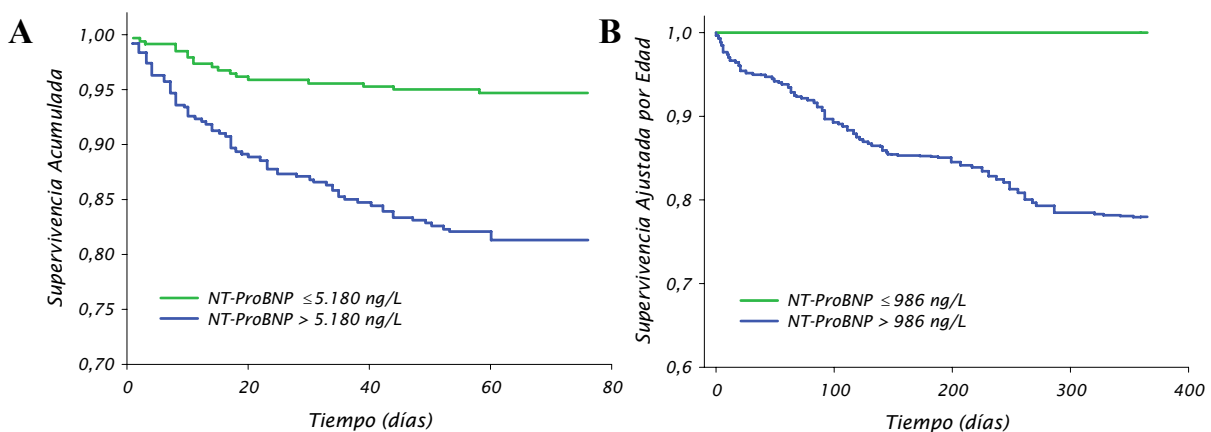


Figura 12. A) Asociación entre los valores de NT-proBNP al ingreso y mortalidad a corto plazo en IC descompensada. B) Asociación entre los valores de NT-proBNP y eventos a largo plazo en pacientes con IC. Januzzi, 2006^{96,106}. Log rank, $p < 0.001$.

En estudios recientes se está empezando a utilizar TnT como marcador de daño miocárdico junto con BNP, marcador de sobrecarga miocárdica como marcadores pronósticos y para la estratificación del riesgo^{39,41,48,49,51,55,56}. En el análisis multivariante, BNP y TnT al ingreso en el hospital eran factores pronósticos independientes, y los pacientes que tenían elevados ambos, presentaban riesgo más alto de padecer eventos adversos^{48,52,57,81,89,99,107}. Algunos estudios preliminares han mostrado que elevaciones de H-FABP y TnT estaban asociadas a un deterioro progresivo de la función ventricular y a un peor pronóstico^{73,74,78,79}. Valores menores de 6 µg/L, tenían un valor predictivo negativo de un nuevo evento dentro de los 90 días del 81 %, mientras que para TnT menor de 0.02 µg/L era del 57 %⁷³. Parece que los pacientes con H-FABP elevado pero indetectable TnT tienen daño de la membrana miocárdica pero no de las miofibrillas. Cuando se elevan ambos, el daño es más severo y el pronóstico es peor⁷⁹.

Se cree que la existencia de varios marcadores miocárdicos elevados (TnT y BNP, TnT y H-FABP) son indicativos de un peor pronóstico. Sin embargo, no hay estudios en los que se establezca el valor pronóstico combinado de la anemia con los marcadores miocárdicos, TnT, H-FABP o NT-proBNP. La existencia de anemia asociada a una elevación de uno o varios de los marcadores podría definir grupos de pacientes de mayor riesgo, a los que se les debería intensificar la vigilancia y el tratamiento.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Es conocido que la anemia y la isquemia miocárdica empeoran el pronóstico de la IC. TnT, CPK-MB y H-FABP son marcadores de daño miocárdico. NT-proBNP, marcador de sobrecarga ventricular, también se aumenta en el daño miocárdico.

En nuestro estudio se plantea que si la anemia puede producir hipoxia tisular, incrementaría la isquemia miocárdica, lo que elevaría los marcadores de daño miocárdico y empeoraría el pronóstico.

H_0 = La anemia no empeora la isquemia y no aumenta los marcadores de necrosis miocárdica en la IC.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo primario:

Estudiar en los pacientes con IC la relación existente entre la anemia y los marcadores séricos de daño miocárdico (TnT, CPK-MB, H-FABP) y de sobrecarga (NT-proBNP); así como su valor pronóstico medido por mortalidad al año.

Objetivos secundarios:

- 1- Describir la prevalencia, etiología y tratamiento de la anemia en los pacientes ingresados por IC en un Servicio de Medicina Interna.
- 2- Determinar la relación de la anemia con el tipo de disfunción cardíaca, clase funcional, ingresos previos por IC y días de estancia hospitalaria.
- 3- Describir la evolución de la anemia tras el seguimiento de un año.
- 4- Analizar la utilidad pronóstica al año de la anemia y de los marcadores miocárdicos, medida por reingresos hospitalarios por IC o evento combinado (muerte o reingreso hospitalario por IC).
- 5- Describir la utilidad pronóstica de la anemia y de los marcadores miocárdicos en el seguimiento hasta finalizar el estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. SUJETOS DEL ESTUDIO

Ámbito de estudio:

En la inclusión: Planta de Hospitalización del Servicio de Medicina Interna B del Hospital Virgen Macarena (Sevilla) y del Hospital Municipal de Badalona (Barcelona).

En la revisión: Consultas Externas de dichos hospitales o el domicilio de algunos de los pacientes.

Población: 156 pacientes que ingresaron de forma consecutiva en ambos Servicios de Medicina Interna, desde el 1 de Enero del 2006 al 31 de Diciembre del 2007.

Criterios de inclusión: Pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Interna con diagnóstico principal o secundario de Insuficiencia cardíaca según los criterios de Framingham (Anexo 1), confirmándose la existencia de disfunción cardíaca (sistólica y/o diastólica) mediante ecocardiograma, actual, en los 6 meses previos o en los 3 meses posteriores.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes que en los tres meses previos o en el ingreso actual hubieran tenido un infarto agudo de miocardio, angina inestable, miocarditis aguda, cirugía cardíaca o no cardíaca, un tumor hematológico o de cualquier otro origen, una hemorragia digestiva o de otro origen o tuvieran insuficiencia renal crónica

en diálisis, MDRD-4 < 15 mL/min/m² o con creatinina > 3 mg/dL.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

En primer lugar, se ha realizado un estudio transversal preliminar para calcular el tamaño muestral adecuado ya que no se conocen los valores de TnT ni de los otros marcadores en función de la existencia o no de anemia. Se incluyeron de forma consecutiva 60 pacientes que ingresaron por Insuficiencia Cardíaca en el Servicio de Medicina Interna B del Hospital Virgen Macarena. La prevalencia de anemia fue de un 55 %. Se establecieron dos grupos en función de la presencia o no de anemia, según los criterios de la OMS. A partir de la media de TnT en el grupo anemia (0.06 ng/mL), en el de no anemia (0.02 ng/mL) y su diferencia, y con el programa nQuery advisor, se obtuvo un tamaño muestral necesario de 42 pacientes en cada grupo para una potencia del 95 % y un nivel de significación α de 0.05. El tamaño muestral necesario para los otros marcadores (NT-proBNP y H-FABP) fue inferior al calculado para TnT por lo que se usó este último para poder valorar adecuadamente el objetivo principal.

Con dichos resultados se ha diseñado:

- Un estudio observacional transversal para cumplir el objetivo principal y el primero y segundo de los secundarios, en el que se han incluido de forma consecutiva 156 pacientes que ingresaron por Insuficiencia Cardíaca en un Servicio de Medicina Interna.
- Posteriormente se ha continuado con un estudio longitudinal

descriptivo y analítico para completar el objetivo principal y el tercero, cuarto y quinto objetivos secundarios, en el que se ha seguido a los pacientes hasta que el último de ellos alcanzó un seguimiento de 12 meses.

3.3. FUENTES DE DATOS Y RECOGIDA DE LOS MISMOS

Todos los datos de los pacientes fueron recogidos en un Cuaderno de Datos, depositándose, una vez completados, en el Servicio de Medicina Interna B del Hospital Universitario Virgen Macarena, sin que en ningún momento pudieran tener acceso a dichos documentos personas ajenas a esta investigación. Cada paciente tiene su Cuaderno de Datos encabezado por un número natural del 1 al 156, sin que aparezcan datos personales que puedan identificarlos.

3.4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena. Los pacientes fueron debidamente informados del estudio (Anexo 2) y se les solicitó su consentimiento informado por escrito (Anexo 3).

3.5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

3.5.1. INCLUSIÓN DEL PACIENTE

Al ingreso de cada paciente susceptible de inclusión se valoraron los

criterios de inclusión y exclusión. Si la inclusión era factible se le ofrecía al paciente la participación en el estudio, proporcionándole el documento de consentimiento informado por escrito (Figura 13).

En caso de aceptación:

- Se procedía a la recogida de un conjunto de datos según el Cuaderno de datos.
- Se les solicitaba una ecocardiografía, si no la tenían en los 6 meses previos, para ser realizada durante el ingreso o en los 3 meses posteriores al alta.
- Se les extraía una muestra sanguínea en las 72 horas primeras del ingreso y otra previa al alta (Figura 13).

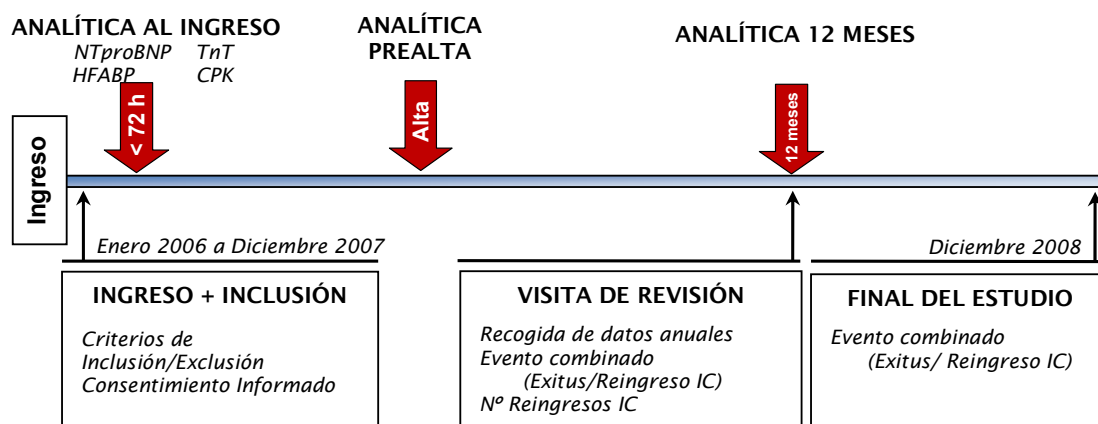


Figura 13. Esquema temporal del protocolo de estudio.

Se han establecido dos grupos en la población estudio según la presencia o no de anemia:

- **Grupo con anemia:** si hemoglobina < 12 g/dL en las mujeres o < de 13 g/dL en los hombres.

- **Grupo sin anemia:** si hemoglobina ≥ 12 g/dL en las mujeres o ≥ 13 g/dL en hombres.

Las VARIABLES recogidas eran las siguientes:

VARIABLES CUANTITATIVAS

1. **Edad:** tiempo, expresado en años completos, transcurrido desde el nacimiento del individuo al momento del inicio del estudio.

2. **Peso:** Medido cuando el paciente estaba estable clínicamente (previo al alta), con una balanza electrónica, de lectura digital, con el paciente descalzado y con el pijama de hospitalización. Expresado en kilogramos, con un decimal. Si la situación clínica impedía su medición, se estimaba el peso de forma indirecta por la fórmula de Behnke (Anexo 4).

3. **Talla:** Determinada con un tallímetro en bidepestaación. Expresada en metros, con dos decimales. Si la situación clínica impedía su medición en bipepestaación, se hacía con una cinta métrica en decúbito supino (en la cama).

4. **Índice de masa corporal (IMC):** resultado del peso en kilogramos dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2).

5. **Días de estancia hospitalaria:** días desde que ingresa en el Hospital hasta que es dado de alta.

6. **Evaluación funcional:** (Anexo 5)

- **Índice de Barthel:** cuantitativa discreta. Escala de valoración del grado

de dependencia del paciente.

- **Índice de comorbilidad de Charlson:** cuantitativa discreta. Escala de valoración clínica de comorbilidad.
- **Cuestionario abreviado de Pfeiffer:** cuantitativa discreta. Escala de valoración del deterioro cognitivo.

7. Ecuación de Cockcroft: cálculo del aclaramiento de creatinina en mL/min, según edad, creatinina y peso (Anexo 4).

8. Ecuación MDRD-4: cálculo del aclaramiento de creatinina en mL/min/1.73 m², según sexo, raza, edad y creatinina (Anexo 4).

9. Datos ecocardiográficos: (según ecocardiografía actual o en los seis meses previos o en los tres posteriores al ingreso):

- **Fracción de eyección (FE):** en porcentaje.
- **Aurícula izquierda:** en mm.
- **Pared posterior:** en mm.
- **Tabique interventricular:** en mm.

10. Determinaciones analíticas: cada uno de los parámetros analíticos determinados al ingreso y previo al alta (se describe con más detalle en el apartado "Laboratorio").

VARIABLES CUALITATIVAS

1. Sexo: variable dicotómica que toma los valores: Hombre /Mujer.

2. Antecedentes personales:

- **Tabaco:** variable dicotómica con las siguientes categorías:
 - Fumador: tabaquismo activo o exfumador desde hace menos de 6 meses.
 - No fumador: no tabaquismo en la actualidad o en los 6 meses previos.
- **Enolismo:** variable dicotómica con las siguientes categorías:
 - Sí: Si la ingesta es >60 gramos alcohol/día en hombres o >40 gramos alcohol/día en mujeres.
 - No: Si la ingesta de alcohol al día es menor.
- **Dislipemia:** variable dicotómica con las siguientes categorías:
 - Sí: hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en tratamiento dietético o farmacológico.
 - No: no cumple los criterios anteriores.
- **Diabetes:** variable dicotómica con las siguientes categorías:
 - Sí: diabetes mellitus en tratamiento dietético o farmacológico.
 - No: no cumple los criterios anteriores.
- **Hipertensión arterial (HTA):** variable dicotómica con las siguientes categorías:
 - Sí: en tratamiento farmacológico o cifras elevadas de tensión arterial según la Sociedad Europea de HTA.
 - No: no cumple los criterios anteriores.
- **Fibrilación auricular:** variable dicotómica con las siguientes categorías:
 - Sí: tiene fibrilación auricular o ha tenido episodios previos.

No: nunca ha tenido episodios de fibrilación auricular.

- **Cardiopatía isquémica**: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Sí: Pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable, o revascularización por intervencionismo percutáneo o por bypass coronario.

No: no cumple los criterios anteriores.

- **Enfermedad vascular cerebral**: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Sí: Pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio.

No: no cumple los criterios anteriores.

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**: variable cualitativa con las siguientes categorías:

Sí: EPOC por criterios clínicos o confirmación espirométrica.

No: no cumple los criterios anteriores.

- **Arteriopatía periférica**: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Sí: Incluye claudicación intermitente, revascularización periférica, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm de diámetro.

No: no cumple los criterios anteriores.

- **Enfermedad del tiroides**: variable dicotómica con las siguientes

categorías:

Sí: alguna enfermedad tiroidea (hiper/hipotiroidismo clínico/subclínico).

No: no cumple los criterios anteriores.

3. Clase de la New York Heart Association (NYHA) previa al ingreso: escala cualitativa ordinal de valoración de la disnea un mes previo a la descompensación con las siguientes categorías:

Clase I: no aparecen síntomas con la actividad física habitual.

Clase II: síntomas con la actividad física habitual, no en reposo.

Clase III: síntomas con actividad ligera.

Clase IV: síntomas en reposo.

4. Ingresos previos por IC: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Sí: ingreso previo por IC.

No: no ingresos previos por IC.

5. Etiología de IC: variable policotómica con las siguientes categorías, según la causa fundamental que la origina:

Hipertensiva: secundaria a HTA.

Isquémica: secundaria a enfermedad coronaria (infarto o isquemia).

Valvular: secundaria a enfermedad valvular (mitral, aórtica, valvulopatías derechas).

Dilatada: predomina la dilatación ventricular sea idiopática o no.

Otras: restrictiva, tóxica, cor pulmonale, no conocida.

6. Fracción de eyección (FE): variable dicotómica que, según los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (2005), se clasifica en:

Preservada: $FE > 45 \%$.

Deprimida: $FE \leq 45 \%$.

7. Tratamiento domiciliario al ingreso: si al ingresar habían estado o no, al menos en el último mes, en tratamiento con los siguientes fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonista de los receptores de la angiotensina II, antagonista del calcio, diuréticos, espironolactona, antiagregantes, anticoagulantes, betabloqueantes, digoxina, nitritos, antiinflamatorios e hierro oral. Cada fármaco considerado como variable dicotómica (sí/no).

8. Tratamiento domiciliario al alta: los mismos fármacos pero al ser dados de alta.

9. Presencia de anemia: variable dicotómica que toma los siguientes valores, según los criterios de la OMS:

Sí: si la hemoglobina es menor de 12 g/dL en las mujeres ó menor de 13 g/dL en los hombres.

No: no cumple los criterios anteriores.

10. Presencia de anemia verdadera: variable dicotómica que toma los siguientes valores:

Sí: pacientes con anemia según los criterios de la OMS excluidos los casos de anemia por hemodilución.

No: pacientes sin anemia o con anemia por hemodilución.

11. Etiología de la anemia: variable policotómica con las siguientes categorías:

Hemodilución: si la hemoglobina al alta era normal sin haber recibido transfusión ni tratamiento con hierro.

Ferropénica: microcitosis y ferritina baja. También aquellos con sideremia baja y ferritina en los límites bajos de la normalidad.

Inflamatoria: normocitosis o microcitosis y ferritina normal o elevada, junto con enfermedad asociada.

Insuficiencia renal (IR): normocitosis, ferritina normal y EPO normal con creatinina > 2.5 mg/dL o aclaramiento de creatinina bajo si la creatinina se encuentra entre 1.5 y 2.5 mg/dL.

Otros: Sin diagnóstico, hemolítica, macrocítica, mielodisplásica, sideroblástica.

12. Tratamiento de la anemia: variable policotómica con las siguientes categorías:

Transfusión: precisó hemoterapia.

Hierro oral: tratamiento con hierro oral al ingreso.

Hierro parenteral: tratamiento con hierro intravenoso.

Vitamina B12: tratamiento con vitamina B12.

Ácido Fólico: tratamiento con ácido fólico.

Eritropoyetina (EPO): tratamiento con EPO.

No: ningún tratamiento.

13. Fallecimiento en el ingreso: variable dicotómica con las siguientes categorías:

Sí: falleció durante el ingreso.

No: no falleció durante el ingreso.

3.5.2. REVISIÓN AL AÑO

Se les extrajo una nueva muestra sanguínea (Figura 13) y se recogieron los siguientes datos:

VARIABLES CUANTITATIVAS

1. **Número de reingresos por IC:** número de reingresos por IC como causa principal o secundaria durante el año siguiente a la inclusión.
2. **Determinaciones analíticas:** cada uno de los parámetros analíticos determinados al año (se describe con más detalle en el apartado “Laboratorio”).

VARIABLES CUALITATIVAS

1. **Clase de la NYHA al año:** mismos parámetros y categorías que en la inclusión pero en la revisión al año.
2. **Tratamiento domiciliario al año:** mismos fármacos que en la inclusión pero en la revisión al año.
3. **Presencia de anemia al año:** Los mismos criterios aplicados en la

inclusión del paciente pero según la analítica al año.

4. Grupos de anemia al año: se establecieron cuatro grupos según los siguientes criterios:

Anemia incidente: anemia de nueva aparición al año.

Anemia persistente: anemia en la inclusión y al año.

Anemia resuelta: normalización de los valores de hemoglobina al año en los pacientes con anemia en la inclusión.

No anemia: no existencia de anemia en la inclusión ni al año.

5. Etiología de la anemia al año:

Las mismas categorías que en la inclusión del paciente.

6. Tratamiento de la anemia al año:

Las mismas categorías que en la inclusión del paciente.

7. Fallecimiento en el primer año: variable dicotómica con los siguientes valores:

Sí: fallecimiento durante el año siguiente a la inclusión, incluyendo los que fallecieron durante el ingreso.

No: no falleció durante el año.

8. Reingreso hospitalario por IC en el año: variable dicotómica con los siguientes valores:

Sí: nuevo ingreso hospitalario por IC durante el primer año de seguimiento.

No: no ha reingresado por IC en el primer año de seguimiento.

9. Evento combinado en el año: variable dicotómica del primer acontecimiento en el año, con las siguientes categorías:

Evento: presentó un reingreso por IC o fue exitus durante el primer año.

No evento: no ha reingresado por IC ni ha fallecido en el primer año de seguimiento.

3.5.3. FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO

El seguimiento medio realizado fue de 19 ± 13 meses. Desde la inclusión hasta la finalización del estudio el 31 de Diciembre del 2008 (coincidiendo con la revisión a los 12 meses del último paciente incluido) (Figura 13) se recogieron las siguientes variables:

VARIABLES CUALITATIVAS

1. Fallecimiento en el seguimiento: las mismas categorías que en el fallecimiento en el año pero hasta finalizar el periodo de seguimiento.

2. Causa de exitus: variable policotómica con las siguientes categorías:

Por IC: fallecimiento por IC aguda o crónica terminal.

Por otra causa: no relacionada con IC.

Por causa desconocida: se desconoce la causa.

3. Reingreso hospitalario por IC en el seguimiento: las mismas categorías

que en el reingreso por IC en el año pero hasta finalizar el periodo de seguimiento.

4. **Evento combinado en el seguimiento:** las mismas categorías que en el evento combinado en el año pero hasta finalizar el periodo de seguimiento.

VARIABLES CUANTITATIVAS

1. **Tiempo libre de reingreso por IC:** expresado en días, variable cuantitativa definida por el número de días transcurridos desde la inclusión del paciente hasta el primer reingreso por IC.
2. **Tiempo de supervivencia:** expresado en días, variable cuantitativa definida por el número de días transcurridos desde la inclusión hasta la muerte del paciente.
3. **Tiempo libre de evento combinado:** expresado en días, variable cuantitativa definida por el número de días transcurridos desde la inclusión hasta el primer evento (exitus/reingreso por IC).

3.6. LABORATORIO

3.6.1. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Se les realizaron 3 determinaciones analíticas generales:

- Analítica dentro de las primeras 72 horas del ingreso.
- Analítica previa al alta.

- Analítica al año.

Datos analíticos al ingreso y al año: según técnicas estándar de nuestro laboratorio con los valores de referencia y unidades indicados.

- **Hematíes:** 4,00–5,7 x10⁶/μL
- **Hemoglobina:** 12,0–17,5 g/dL
- **Hematocrito:** 36–54 %
- **VCM:** 82–98 fL
- **Sideremia:** 45–156 μg/dL
- **Ferritina:** 30–350 ng/mL
- **Transferrina:** 200–400 mg/dL
- **Vitamina B12:** 190–1000 pg/mL
- **Ácido fólico:** 3,00–17,00 ng/mL
- **Eritropoyetina:** 2,5–30 mU/mL
- **LDH:** 230–460 U/L
- **Sodio:** 135–145 mEq/L
- **Potasio:** 3,5–5,0 mEq/L
- **Bilirrubina:** 0,0–1,0 mg/dL
- **Creatinina:** 0,70–1,40 mg/dL

Datos analíticos previos al alta:

- **Hematíes:** 4,00–5,7 x10⁶/μL
- **Hemoglobina:** 12,0–17,5 g/dL
- **Hematocrito:** 36–54 %
- **VCM:** 82–98 fL

- **Creatinina:** 0,70–1,40 mg/dL

3.6.2. DETERMINACIÓN DE MARCADORES DE NECROSIS Y NT-PROBNP.

La toma de la muestra se hizo con los pacientes en ayunas y a primera hora de la mañana, dentro de las primeras 72 horas del ingreso.

La extracción se realizó en un tubo vacutainer SST II Advance.

Se centrifugó dentro de las dos horas siguientes durante 20 minutos a 3000 revoluciones por minuto.

Después de la centrifugación, cada una de las muestras se almacenó en 4 alícuotas de 1 mL que fueron conservadas en un congelador a una temperatura de -80°C para la determinación posterior de Troponina T, Creatinfosfokinasa y NT-proBNP, según métodos estandarizados del laboratorio de nuestro hospital, y H-FABP, según el protocolo específico HK402.

TROPONINA T

Principio del test: Test Elecsys de 4^a generación tipo sándwich por electroquimioluminiscencia (ECLIA) con el inmunoanalizador cobas e 601.

Sistema de detección: Dos anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra los aminoácidos 125–131 y 136–147 de la proteína troponina T cardíaca.

Intervalo de medición: 0.01 a 25.00 ng/mL. 0.01 ng/mL es la mínima concentración medible que puede distinguirse de cero.

Precisión: coeficiente de variación (CV) intraciclo 0.8–2.4 %. CV total 1.7–5.0 %.

CREATINFOSFOKINASA

Principio del test: Técnica de la creatinkinasa con reacción inversa, según la Sociedad Internacional de Química Clínica (IFCC), con los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

Sistema de detección: la velocidad de formación de NADPH medida por fotometría es directamente proporcional a la actividad de CPK.

Intervalo de medición: 7 a 2000 U/L. El valor de referencia normal en nuestro laboratorio era por debajo de 195 U/L. Si eran superiores, se medía también la CPK–MB.

Precisión: CV intraciclo 0.5–2.3 %. CV total 1.8 a 4.1 %.

NT–PROBNP

Principio del test: Inmunoensayo tipo sándwich por electroquimioluminiscencia (ECLIA) con los sistemas Roche/Hitachi cobas e.

Sistema de detección: Dos anticuerpos policlonales dirigidos contra el NT–proBNP (aminoácidos 1– 21 y aminoácidos 39 – 50).

Intervalo de medición: 5–35000 pg/mL.

Precisión: CV intraciclo 1.2–1.9 %. CV total 1.7–3.1 %.

H-FABP

Principio del test: ELISA sándwich .

Sistema de detección: anticuerpos que reconocen al H-FABP.

Intervalo de medición: De 100 a 25000 pg/mL.

Precisión: se intentó disminuir al máximo la variabilidad de la técnica prestando atención al pipeteo, incubación y lectura. No muestra reactividad cruzada con el FABP intestinal o hepático.

Se diluyeron los buffer y se reconstituyeron los standards y los controles. Las muestras se trataron según el protocolo especificado en el test y, tras la adición de los correspondientes reactivos e incubación, se midió la absorbancia a 450 nm en un espectrofotómetro. Con los resultados de las diluciones del estándar se creó una curva standard (Figura 14) usando una regresión no lineal por medio de una curva logística de cuatro parámetros (Ecuación 1), con un ajuste por mínimos cuadrados ($R^2=0.9995$). De ésta se extrajeron los valores de H-FABP de las muestras del estudio en pg/mL, que se convirtieron a ng/mL.

$$y = y_0 + \frac{a}{1 + \left(\frac{x}{x_0}\right)^b}$$

Ecuación 1

Donde los parámetros del ajuste toman el valor de: $y_0=0.129$, $x_0=4232.610$, $a=3.564$ y $b=-1.656$.

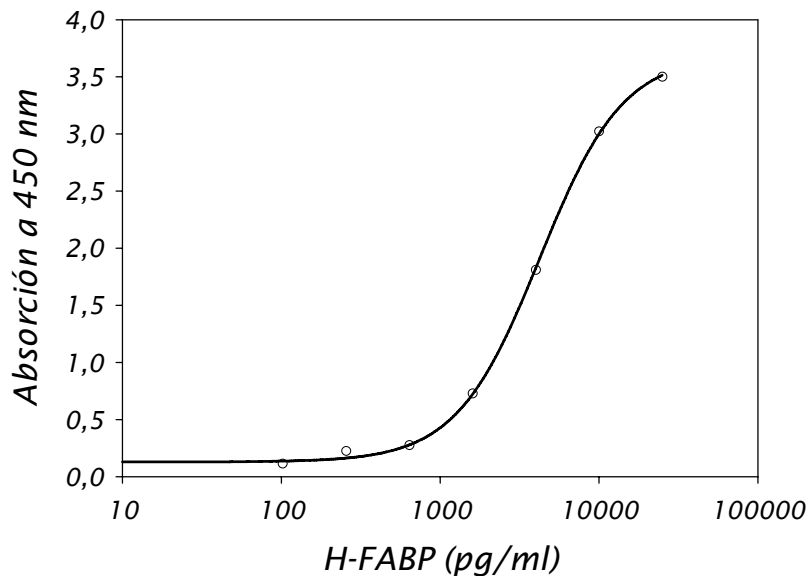


Figura 14. Curva standard de H-FABP obtenida en el ELISA.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se comprobó la normalidad de las distribuciones en las variables cuantitativas. Se ha procedido a la realización de una estadística descriptiva de la población total en estudio y por grupos (grupo anemia y no anemia), con el cálculo de medidas de tendencia central (media/mediana) y de dispersión (desviación típica/rango intercuartil) para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se han realizado cálculos de frecuencias (%).

Las variables cualitativas se han comparado mediante tablas de contingencia y la prueba del Chi cuadrado de Pearson. Por otro lado, las variables cuantitativas normales se han comparado con el Test t de Student y las cuantitativas no normales por el Test de Mann Whitney.

El grado de asociación entre las variables cuantitativas de distribución normal ha sido valorado mediante el coeficiente de correlación de Pearson, mientras que en el caso de las variables no normales se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman. Las variables cualitativas relacionadas se han comparado mediante el Test de Mc Nemar. Las variables cuantitativas relacionadas se han comparado mediante el Test de Student para muestras apareadas o la prueba de los signos de Wilcoxon. Mediante regresión logística binaria se estudió la influencia de la insuficiencia renal en los marcadores miocárdicos.

Se usaron curvas ROC para determinar los valores de corte de los marcadores bioquímicos para predecir mortalidad total al año. Se llevó a cabo el análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan Meier y el estadístico log rank. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para el análisis univariante de predictores de eventos. Aquellas variables con $p < 0.1$ en el análisis univariante se incluyeron en modelos de regresión múltiple de Cox.

En todos los casos, se ha considerado el mínimo nivel de significación $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de software estadístico SPSS versión 14.0 para Windows, con la licencia de la Universidad de Sevilla.

3.8. CONFLICTOS DE INTERÉS

No se declaran

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Los resultados de nuestro estudio se presentan divididos en tres apartados:

1. **Estudio descriptivo de los datos** (responden al primer, segundo y tercer objetivos secundarios): Población de estudio en la inclusión y seguimiento al año.
2. **Estudio analítico de la relación de la anemia y los marcadores de necrosis miocárdica** (responden al objetivo principal).
3. **Análisis del valor pronóstico al año y al final del seguimiento de la anemia y los marcadores miocárdicos medido por: mortalidad, reingresos por IC y evento combinado (mortalidad más reingresos por IC)** (responden al objetivo principal y cuarto y quinto objetivos secundarios).

4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS DATOS

4.1.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO EN LA INCLUSIÓN.

Se establecieron dos grupos en la población estudio según la presencia o no de anemia con los criterios de la OMS ya mencionados:

- **Grupo con anemia:** N= 69 (44.2 %)
- **Grupo sin anemia:** N=87 (55.8 %)

Se realizó el estudio descriptivo en la población total y en cada grupo y se compararon cada una de las variables recogidas para identificar diferencias significativas entre ambos grupos (anemia y no anemia).

4.1.1.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS, ANTECEDENTES PERSONALES Y COMORBILIDAD.

Se incluyeron 156 pacientes (62.8 % mujeres), con una edad media de 75.57 ± 9.20 años (rango: 38 a 96 años); un peso medio de 73.84 ± 16.12 kg, con un valor mínimo de 40 kg y un máximo de 140 kg y un índice de masa corporal de 28.58 ± 5.74 kg/m² (rango: 15.79 a 51.42 kg/m²). El 69.9 % (n=109) de los pacientes tenían un IMC > 25 kg/m². En la comparación entre los pacientes con anemia y sin anemia no se han detectado diferencias significativas en la edad, peso, talla, índice de masa corporal ni sexo.

La Tabla 3 resume los valores medios de la edad, peso, talla e índice de masa corporal y el porcentaje del sexo; tanto para la población en estudio como para ambos grupos.

En la Tabla 4 se muestra los diferentes antecedentes personales de la muestra completa y de ambos grupos. Del total de pacientes, el 7.1 % eran fumadores y el 7.7 % tenían antecedentes de enolismo. Respecto a otros factores de riesgo cardiovascular, la gran mayoría tenían hipertensión arterial (82.1 %), el 53.2 % diabetes y el 33.3 % dislipemia. El 55.1 % tenían antecedentes de fibrilación auricular, el 32.7 % de cardiopatía isquémica, el 12.8 % de enfermedad cerebrovascular, el 28.4 % de EPOC, el 16 % de patología tiroidea y el 9.1 % de arteriopatía periférica. Los porcentajes eran

similares en los pacientes con anemia y sin anemia, sin que se hayan detectado diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 3. Características antropométricas de los pacientes del estudio.

	Total	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia
Edad (años) ^a	75.57 (9.20)	76.13 (8.83)	75.13 (9.51)
Peso (kg) ^a	73.84 (16.12)	74.17 (18.56)	73.57 (14.00)
Talla (m) ^a	1.61 (0.10)	1.60 (0.10)	1.61 (0.09)
IMC (kg/m ²) ^a	28.59 (5.74)	28.83 (6.05)	28.39 (5.51)
Sexo ^b			
Hombres	58 (37.2)	23 (33.3)	35 (40.2)
Mujeres	98 (62.8)	46 (66.7)	52 (59.8)

^a Los datos están expresados en media (desviación estándar).

^b Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

Tabla 4. Descriptiva de los antecedentes personales de los pacientes del estudio.

Antecedentes Personales y Comorbilidad	Total	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia
Tabaco	11 (7.1)	4 (5.8)	7 (8.0)
Enolismo	12 (7.7)	2 (2.9)	10 (11.5)
Dislipemia	52 (33.3)	25 (36.2)	27 (31.0)
Diabetes mellitus	83 (53.2)	39 (56.5)	44 (50.6)
HTA	128 (82.1)	54 (78.3)	74 (85.1)
Fibrilación Auricular	86 (55.1)	41(59.4)	45 (51.7)
Cardiopatía Isquémica	51 (32.7)	22 (32.4)	29 (33.0)
Enfermedad cerebrovascular	20 (12.8)	6 (8.8)	14 (15.9)
EPOC	41(26.3)	17 (24.6)	24 (27.6)
Tiroides	25 (16.0)	15 (21.7)	10 (11.5)
Arteriopatía periférica	14 (9.0)	7 (10.1)	7 (8.0)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

El 51.9 % de los pacientes (59.4 % de los que tenían anemia y el 46 % de los sin anemia) tenían un MDRD < 60 mL/min/1.73m². El 14.5 % de los

pacientes con anemia y el 5.7 % de los pacientes sin anemia tenían un MDRD < 30 mL/min/1.73m². Las diferencias no eran estadísticamente significativas (p=0.132, p=0.117, respectivamente).

En la evaluación funcional se utilizaron los índices de Barthel, de Charlson y de Pfeiffer. El 85.5 % de los pacientes tenían un grado de dependencia leve (índice de Barthel \geq 60). Un 39.1 % tenían un índice de Charlson de comorbilidad mayor de 2. El 87 % eran pacientes sin deterioro cognitivo o con un deterioro leve (69 y 18 %, respectivamente). Los valores eran similares en los dos grupos (anemia/no anemia) pero observándose una tendencia en el grupo anemia a una mayor dependencia y comorbilidad (Tabla 5).

Tabla 5. Evaluación funcional de los pacientes del estudio.

Evaluación funcional	Total	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia	P
Índice de Barthel	95 (75–100)	90 (70–100)	95 (84–100)	0.06
Índice de Charlson	2 (1–3)	2 (1–4)	2 (1–3)	0.07
Cuestionario de Pfeiffer	1 (0–3)	1 (0–3)	1 (0–3)	0.45

Los datos están expresados en mediana, Me (rango intercuartil, RI).

4.1.1.2. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Las etiologías de IC más frecuentes fueron la hipertensiva (36.5 %), la isquémica (17.3 %) y la valvular (21.8 %). En la Tabla 6 figuran las etiologías de insuficiencia cardíaca por grupos. Se detectaron diferencias significativas en el grupo de etiología valvular (p=0.009), con un 34.8 % de los pacientes del grupo anemia frente a un 11.5 % del grupo no anemia. No se apreciaron diferencias significativas en las demás etiologías.

Tabla 6. Etiología de Insuficiencia cardíaca en los pacientes del estudio.

Etiología de Insuficiencia Cardíaca	Total	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia
HTA	57 (36.5)	24 (37.9)	33 (37.9)
Isquémica	27 (17.3)	9 (13.0)	18 (20.7)
Valvular	34 (21.8)	24 (34.8)	10 (11.5)
Dilatada	18 (11.5)	5 (7.2)	13 (14.9)
Otras	20 (12.8)	7 (10.1)	13 (14.9)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

4.1.1.3. DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

No se obtuvieron diferencias significativas en la comparación de los valores medios de las variables ecocardiográficas cuantitativas medidas en el grupo anemia y no anemia (Tabla 7).

Tabla 7. Datos ecocardiográficos de los pacientes del estudio.

	Total	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia
Fracción. de eyección (%) ^a	52.00 (35.00–61.00)	54.00 (40.00–64.00)	50.00 (35.00–60.00)
Aurícula izquierda (mm) ^b	47.87 (8.05)	48.71 (7.46)	47.65 (8.99)
Pared posterior (mm) ^a	12.00 (10.25–14.87)	13.00 (10.00–15.00)	12.00 (11.00–14.12)
Tabique interventricular (mm) ^a	13.00 (11.00–15.00)	13.00 (10.00–15.00)	13.00 (11.00–15.00)

^a Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil).

^b Los datos están expresados en media (desviación típica).

El 60.9 % de los pacientes tenía una FE preservada (FE >45 %). Los pacientes con anemia tenían más frecuentemente FE preservada (71.2 %)

que los pacientes sin anemia (52.7 %); con diferencias estadísticamente significativas, $p=0.03$; OR 2.21; IC 95 % 1.07–4.58.

La frecuencia de anemia en los pacientes con FE preservada fue del 51.9 % y en los pacientes con FE deprimida del 32.7 %.

4.1.1.4. CLASE DE LA NYHA

Un mes antes del ingreso, el 17.9 % de los pacientes estaban en clase NYHA I, el 30.8 % en clase II, el 39.7 % en clase III y el 11.5 % en clase IV. El porcentaje de pacientes anémicos era mayor cuanto mayor era la clase de la NYHA (32.1, 33.3, 53.2 y 61.1 %, respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.04$). Al agrupar a los pacientes en clase I–II y en clase III–IV (Tabla 8), las diferencias observadas eran estadísticamente significativas ($p=0.005$), con un porcentaje significativamente mayor de pacientes sin anemia en las clase I–II que en las III–IV (OR 2.49, IC 95 % 1.30–4.78).

En el momento del ingreso, el 82 % de los pacientes estaban en clase III–IV de la NYHA, sin diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 8. Clase funcional de la NYHA de los pacientes del estudio. $p=0.005$

Clase de la NYHA previa al ingreso	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia	Total
NYHA I–II	25 (36.2)	51 (58.6)	76 (48.7)
NYHA III–IV	44 (63.8)	36 (41.4)	80 (51.3)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

4.1.1.5. INGRESOS PREVIOS POR IC Y DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

El 62.8 % de los pacientes (n=98) habían ingresado previamente por IC (el 75.4 % del grupo anemia y el 52.9 % del grupo no anemia). Los pacientes que habían ingresado previamente tenían anemia con mayor frecuencia que los que no (70.7 % vs 46.9 %; $p=0.007$; OR 2.73, 1.37–5.44).

El valor medio de hemoglobina en los pacientes que habían ingresado previamente era de 11.75 ± 2.19 g/dL y el de los pacientes que ingresaban por primera vez era de 12.42 ± 2.13 g/dL. No se observaron diferencias significativas en ambos grupos pero sí una tendencia a un valor de hemoglobina mayor en los que ingresaban por primera vez ($p=0.06$).

Los pacientes permanecieron hospitalizados una media de 9.33 ± 6.09 días, con una mediana de 7.50 días y un intervalo de 2 a 39 días. Los datos son similares en el grupo anemia (9.52 ± 5.74 días) y no anemia (9.17 ± 6.38 días). No se observó correlación entre el valor de hemoglobina y el número de días de hospitalización.

4.1.1.6. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES AL INGRESO

En la Tabla 9 se muestra el tratamiento que tenían los pacientes al ingreso y los porcentajes de cada uno de los fármacos según la presencia de anemia o no. Entre ambos grupos, sólo se han encontrado diferencias significativas en los pacientes que tomaban espironolactona ($p=0.002$, OR 4.05 IC 95 % 1.72–9.54). El porcentaje de anemia en los que la tenían

prescrita era mayor que en los que no (71.0 % vs 37.6 %, OR 4.05; IC 95 % 1.72–9.54). No se han encontrado diferencias significativas en el resto de los fármacos.

Tabla 9. Tratamiento al ingreso en los pacientes del estudio.

	Total	Pacientes con anemia	Pacientes sin anemia	P
Antagonistas del calcio	36 (23.1)	14 (20.3)	22 (25.3)	0.586
Antiagregantes	61 (39.1)	29 (42.0)	32 (36.8)	0.616
Anticoagulantes	47 (30.1)	22 (31.9)	25 (28.7)	0.803
ARA-II	25 (16.0)	10 (14.5)	15 (17.2)	0.806
IECAs	74 (47.4)	34 (49.3)	40 (46.0)	0.804
Diuréticos	109 (69.9)	54 (78.3)	55 (63.2)	0.063
Espironolactona*	31 (19.9)	22 (31.9)	9 (10.3)	0.002
Betabloqueantes	48 (30.8)	16 (23.2)	32 (36.8)	0.098
Digoxina	48 (30.8)	26 (37.7)	22 (25.3)	0.136
Nitritos	32 (20.5)	18 (26.1)	14 (16.1)	0.125
AINEs	5 (3.2)	2 (3.2)	3 (3.4)	1.000

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

* $p < 0.01$.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES AL ALTA

En la Tabla 10 se muestra el porcentaje de cada fármaco que tomaban los pacientes al irse de alta y si había diferencias con respecto a cuando ingresaban.

Había diferencias significativas en los antagonistas del calcio, anticoagulantes, IECAs, diuréticos, espironolactona, nitritos, digoxina y betabloqueantes. En todos ellos, excepto en los antiagregantes y ARA-II, se aumentó significativamente la prescripción al alta con respecto al ingreso.

Tabla 10. Modificaciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes al alta.

	Al ingreso	Al alta	Introducidos	Retirados	Mantenidos	P
Antagonistas del calcio**	35 (23.5)	21 (14.1)	3	17	18	0.003
Antiagregantes	59 (39.6)	65 (43.6)	20	14	45	0.392
Anticoagulantes **	46 (30.9)	64 (43)	21	3	21	0.000
ARA-II	23 (15.4)	26 (17.4)	9	6	17	0.607
IECAs **	70 (47)	92 (61.7)	36	14	56	0.003
Diuréticos **	103 (69.1)	138 (92.6)	41	6	97	0.000
Espironolactona **	28 (18.8)	56 (37.6)	35	7	21	0.000
Betabloqueantes**	47 (31.5)	71 (47.7)	34	10	37	0.000
Digoxina *	45 (30.2)	58 (38.9)	20	7	38	0.013
Nitritos *	32 (21.5)	43 (28.9)	14	3	29	0.019

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

*p<0.05, **p<0.01.

4.1.1.7. ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA Y SU TRATAMIENTO

En la población estudiada había 80 pacientes con anemia (51.3 % del total), de los que 11 (13.8 %) tenían anemia por hemodilución (Figura 15).

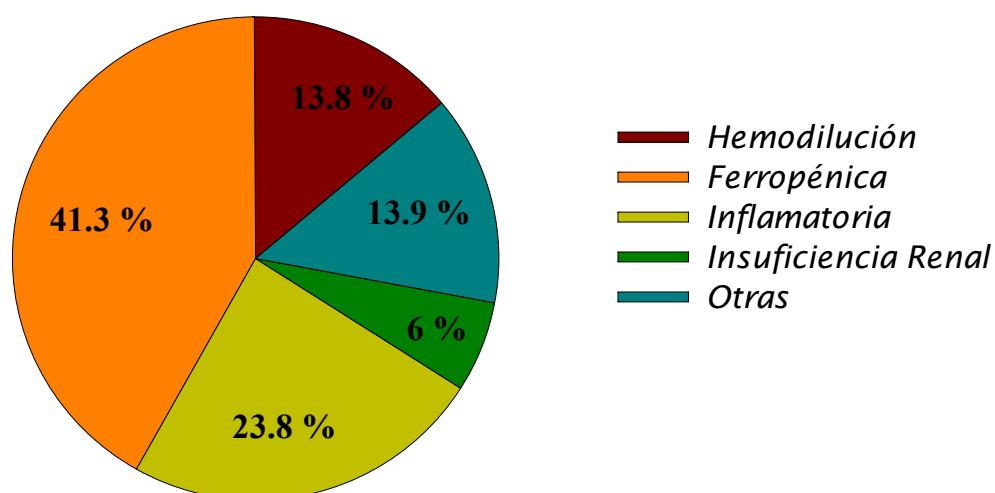


Figura 15. Etiología de la anemia en los pacientes del estudio.

Los pacientes con anemia por hemodilución fueron incluidos en el grupo no anemia, por lo que sólo 69 pacientes (44.2 %) se consideraron con anemia cierta o verdadera. La causa principal de la anemia cierta fue la ferropenia (47.8 %), seguida de la inflamatoria o trastornos crónicos (27.5 %) y de la insuficiencia renal crónica (8.7 %). El 15.8 % restante se diagnosticaron de talasemia, anemia hemolítica, anemia macrocítica o no tenían diagnóstico etiológico (10.1 %).

De los pacientes con anemia cierta, el 71 % no recibía tratamiento, el 18.8 % se transfundió durante el ingreso y el 10.1 % tomaba hierro oral. Ninguno de los pacientes recibían tratamiento con hierro intravenoso, vitamina B12, ácido fólico o eritropoyetina durante el ingreso o previo al mismo.

El 66.2 % de los pacientes con anemia cierta se dieron de alta sin tratamiento para ésta y el 33.8 % se fueron con hierro oral. A ninguno de los pacientes se les prescribió hierro intravenoso, vitamina B12, ácido fólico o eritropoyetina. De los pacientes sin tratamiento, siete se habían transfundido durante el ingreso pero persistían valores de hemoglobina en rango de anemia.

Los pacientes que recibieron hemoterapia tenían principalmente anemia ferropénica (69.2 %); el resto tenían anemia inflamatoria (15.4 %), insuficiencia renal (7.7 %) o no tenía diagnóstico (7.7 %).

Respecto al tratamiento en los pacientes con anemia ferropénica (n=33), un 18.2 % tenían hierro oral al ingreso. Al alta, al 50 % se les

prescribió hierro oral y al otro 50 % no se le prescribió ningún tratamiento para la anemia.

4.1.1.8. PARÁMETROS ANALÍTICOS MEDIDOS AL INGRESO

En la Tabla 11 se muestran los parámetros hematológicos y bioquímicos obtenidos al ingreso. Los valores de volumen corpuscular medio (VCM), sodio, ferritina, sideremia y el FG según la ecuación de MDRD-4 eran menores en el grupo anemia. Los valores de EPO eran mayores en el grupo anemia, correlacionándose inversamente con el valor de hemoglobina ($r=-0.462$, $p=0.000$). Los valores de sideremia y ferritina se correlacionaban directamente con el valor de hemoglobina ($r=0.508$, $r=0.379$, $p=0.000$). No se han visto diferencias significativas pero sí una tendencia en el FG según la fórmula de Cockcroft y en la creatinina.

4.1.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES: REVISIÓN ANUAL.

De los 156 pacientes incluidos en el estudio, se revisaron al año 99 pacientes. Habían fallecido 37 pacientes antes del año (8 durante el ingreso de inclusión). De los 20 que no se pudieron revisar, se dispuso de los datos sobre mortalidad y reingresos. El seguimiento medio realizado fue de 19 ± 13 meses (mediana 20 meses, rango 10 a 31 meses).

Tabla 11. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes al ingreso.

	Total	Anemia	No anemia	p
Hematíes (x1000 ² /μL) ^{a **}	4.29 (3.70–4.59)	3.68 (3.44–4.20)	4.49 (4.22–4.99)	0.000
Hemoglobina (g/dL) ^{a **}	12.15 (10.50–13.5)	10.30 (9.10–11.40)	13.30 (12.50–14.10)	0.000
Hematocrito (%) ^{a **}	37.10 (32.25–40.57)	32.00 (27.65–34.45)	40.20 (38.10–43.30)	0.000
VCM (fl) ^{a **}	87.70 (80.90–92.60)	83.10 (76.85–89.42)	89.50 (85.70–93.90)	0.000
EPO (mU/mL) ^{a **}	16.65 (9.22–31.37)	25.80 (15.40–39.80)	11.65 (7.97–20.02)	0.000
B12 (pg/mL) ^a	443.50 (324.50–661.25)	436.67 (324.00–659.00)	467.00 (321.50–726.00)	0.718
Ácido fólico (ng/mL) ^a	7.96 (6.07–11.52)	7.92 (5.92–10.55)	8.00 (6.25–11.70)	0.552
Ferritina (ng/mL) ^{a **}	82.00 (41.00–144.00)	60.00 (28.00–123.00)	109.00 (54.50–190.00)	0.002
Transferrina (mg/dL) ^b	283.39 (80.57)	294.77 (86.05)	272.24 (74.00)	0.170
Sideremia (μg/dL) ^{b **}	45.62 (24.53)	32.04 (14.48)	57.27 (25.47)	0.000
Creatinina (mg/dL) ^a	1.07 (0.80–1.40)	1.10 (0.80–1.70)	1.00 (0.80–1.30)	0.078
Filtrado glomerular estimado por Cockcroft (mL/min) ^a	53.16 (37.32–82.35)	57.43 (31.22–73.29)	61.30 (39.38–87.20)	0.082
FG según MDRD–4 (mL/min/1.73m ²) ^{a *}	59.20 (42.57–78.99)	52.82 (36.25–74.94)	62.95 (46.30–87.20)	0.030
Bilirrubina total (mg/dL) ^a	0.70 (0.50–1.00)	0.70 (0.43–1.10)	0.75 (0.55–1.00)	0.632
Sodio (mEq/L) ^{a *}	138.00 (136.00–141.00)	137.00 (134.00–141.00)	139.00 (137.00–141.00)	0.044
Potasio (mEq/L) ^a	4.40 (4.02–4.99)	4.50 (4.10–5.00)	4.40 (4.00–4.90)	0.491
LDH (U/l) ^a	416.00 (354.00–509.00)	407.00 (352.50–507.25)	429.00 (355.00–515.00)	0.632

^a Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil).

^b Los datos están expresados en media (desviación estándar).

* p<0.05. ** p<0.01.

4.1.2.1. MODIFICACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la revisión anual se objetivó que sólo había diferencias significativas en el tratamiento al año en los ARA II. Se les había añadido a 15 pacientes y se les había retirado a 3. El resto del tratamiento era similar al del alta (Tabla 12).

Tabla 12. Modificaciones en el tratamiento farmacológico de los pacientes al año.

Tratamiento farmacológico	Al alta	Al año	p
Antagonistas del calcio	21 (14.1)	16 (16.2)	0.344
Antiagregantes	65 (43.6)	45 (45.5)	1.000
Anticoagulantes	64 (43.0)	40 (40.4)	0.109
ARA-II **	26 (17.4)	31 (31.3)	0.008
IECAs	92 (61.7)	51 (51.5)	0.064
Diuréticos	138 (92.6)	94 (94.9)	0.754
Espironolactona	56 (37.6)	41 (41.4)	0.383
Betabloqueantes	71 (47.7)	47 (47.5)	0.824
Digoxina	58 (38.9)	39 (39.4)	1.000
Nitritos	43 (28.9)	25 (25.3)	1.000

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

**p<0.01.

4.1.2.2. EVOLUCIÓN DE LA ANEMIA AL AÑO

De los 99 pacientes revisados al año, un 50.5 % (n=50) tenían anemia.

Estableciendo 4 grupos según la aparición, la persistencia o la resolución de la anemia al año, obtuvimos los siguientes porcentajes:

- Anemia incidente (18.2 %).

- Anemia persistente (32.3 %).
- Anemia resuelta (12.1 %).
- No anemia (37.4 %).

Las causas de anemia al año fueron: ferropenia, 46 %; insuficiencia renal, 14 %; inflamatoria, 12 % y otras causas, 28 %.

Respecto al tratamiento, el 20 % recibían hierro oral, el 4 % recibían EPO, a uno se le transfundía periódicamente al ser una anemia hemolítica y el resto, el 74 %, no recibían tratamiento para la anemia.

4.1.2.3. MODIFICACIONES EN LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS AL AÑO

El número de hematíes, el FG según las ecuaciones de Cockcroft o del MDRD-4, y el valor de vitamina B12, ferritina, bilirrubina y LDH eran significativamente menores y la sideremia y la creatinina eran significativamente mayores. En el resto de los parámetros no se encontraron diferencias a lo largo del año de seguimiento (Tabla 13).

4.1.2.4. MORTALIDAD, REINGRESOS Y EVENTO COMBINADO AL AÑO.

MORTALIDAD AL AÑO

La mortalidad intrahospitalaria del ingreso índice fue de ocho pacientes (5.12 %), de los que siete (87.5 %) tenían anemia. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en el grupo anemia que en el grupo no anemia ($p=0.01$, OR 9.71 IC 95 % 1.16–80.94). El valor medio de hemoglobina en los fallecidos en el ingreso fue de 9.90 ± 1.91 g/dL y en el de no fallecidos fue de 12.12 ± 2.15 g/dL.

Tabla 13. Modificaciones en los parámetros analíticos de los pacientes al año.

	Al ingreso	Al año	p
Hematíes (x1000 ² /μL) a *	4.22 (0.68)	4.17 (0.58)	0.013
Hemoglobina (g/dL) a	12.00 (2.19)	12.10 (1.90)	0.096
Hematocrito (%) a	36.68 (5.19)	36.59 (6.28)	0.060
VCM (fl) b	87.70 (80.90–92.60)	89.25 (84.00–93.10)	0.603
EPO (mU/mL) b	16.65 (9.22–31.37)	17.55 (11.15–35.52)	0.276
B12 (pg/mL) b*	443.50 (324.50–661.25)	438.50 (307.75–586.75)	0.027
Ácido fólico (ng/mL) b *	7.96 (6.07–11.52)	10.47 (7.16–14.20)	0.015
Ferritina (ng/mL) b *	82.00 (41.00–144.00)	31.00 (19.00–72.50)	0.027
Transferrina (mg/dL) a	283.39 (80.57)	292.70 (71.95)	0.557
Sideremia (μg/dL) a *	45.62 (24.53)	54.35 (27.17)	0.027
Creatinina (mg/dL) b **	1.07 (0.80–1.40)	1.38 (1.10–1.75)	0.000
Ecuación de Cockcroft (mL/min) b **	53.16 (37.32–82.35)	45.42 (31.00–55.50)	0.000
MDRD-4(mL/min/1.73m ²) b **	59.20 (42.57–78.99)	46.06 (33.21–56.74)	0.000
Bilirrubina total (mg/dL) b **	0.70 (0.50–1.00)	0.50 (0.40–0.74)	0.000
LDH (U/l) b**	416.00 (354.00–509.00)	353.50 (313.75–435.25)	0.000

^a Los datos están expresados en media (desviación estándar).

^b Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil).

* p<0.05. ** p<0.01.

En el primer año de seguimiento fallecieron 37 pacientes (23.7 %), 24 con anemia y 13 sin anemia. La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo anemia que en el grupo no anemia (p=0.004). Los valores de

hemoglobina eran significativamente menores en el grupo de pacientes fallecidos en el año (fallecidos Hb 11.08 ± 2.24 g/dL; vivos Hb 12.42 ± 2.11 g/dL; $p=0.002$) (Figura 16). También se han encontrado diferencias significativas en el valor de hemoglobina en los pacientes fallecidos por IC en el año frente a los que no fallecían (en pacientes fallecidos por IC Hb 10.39 ± 2.46 g/dL, $p=0.000$).

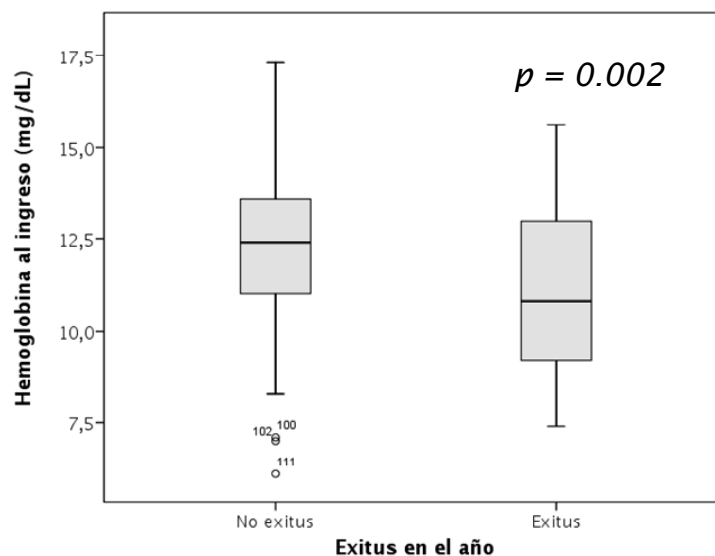


Figura 16. Valores de hemoglobina según fallecimiento en el año.

La tasa de mortalidad total fue de 24/100 pacientes/año. Las tasas por grupos fueron: 35/100 y 15/100 pacientes/año en el grupo anemia y en el no anemia, respectivamente. Las causas de los fallecimientos al año estaban recogidas en el 86.5 % de los casos, estando el 51.4 % en relación con su IC y el 35.1 % restante en relación a otra causa.

En la Tabla 14 se exponen las características de los pacientes fallecidos, donde se aprecia cómo éstos tenían significativamente más frecuencia de ingresos previos por IC, anemia, insuficiencia renal y clase previa de la NYHA III-IV y con menos frecuencia cardiopatía hipertensiva.

Tabla 14. Características de los pacientes según fallecimiento al año.

	Fallecidos (N=37)	No Fallecidos (N=119)	p	OR (IC 95 %)
Edad (años) ^a	76.76 ± 9.81	75.20 ± 9.01	0.371	--
Sexo (mujer)	19 (51.4)	79 (66.4)	0.145	--
Diabetes mellitus	18 (48.6)	65 (54.6)	0.655	--
HTA*	25 (67.6)	103 (86.6)	0.017	0.32 (0.14–0.77)
NYHA III–IV **	29 (78.4)	51 (42.9)	0.000	4.83 (2.04–11.45)
FE deprimida	16 (43.2)	36 (30.2)	0.155	--
Etiología isquémica	9 (24.3)	18 (15.1)	0.196	--
Etiología hipertensiva *	7 (18.9)	50 (42.0)	0.019	0.32 (0.13–0.79)
Fibrilación auricular	20 (54.1)	66 (55.5)	0.880	--
Ingresos previos IC **	31 (83.8)	67 (56.3)	0.005	4.01 (1.56–10.33)
Anemia **	24 (64.9)	45 (37.8)	0.007	3.04 (1.41–6.56)
IR moderada–severa ^{b,*}	25 (67.6)	56 (47.1)	0.046	2.34 (1.08–5.10)
Betabloqueantes	16 (43.2)	55 (46.2)	0.622	--
IECAS/ARA II	21 (56.7)	65 (54.6)	0.188	--
Diuréticos	28 (75.7)	110 (92.4)	1.000	--
Espironolactona	16 (43.2)	40 (33.6)	0.075	2.26 (1.00–5.08)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

^a Expresado en media ± desviación estándar.

^b Insuficiencia renal moderada–severa: MDRD-4 < 60 mL/min/1.73 m².

* p < 0.05. ** p < 0.01.

REINGRESO POR IC AL AÑO.

En el primer año de seguimiento, 47 pacientes (31.8 %) reingresaron por IC, de ellos 29 reingresaron en una ocasión, 12 en dos ocasiones, 4 en tres ocasiones y 2 en cuatro ocasiones. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo anemia y no anemia en la presencia de reingresos por IC. Tampoco había diferencias significativas en el valor de

hemoglobina en los pacientes que reingresaban frente a los que no. La tasa de reingreso por IC fue de 30/100 pacientes/año, siendo de 35/100 y de 26/100 pacientes/año en el grupo anemia y no anemia. En la Tabla 15 se exponen las características de los pacientes con reingresos por IC, donde se aprecia que sólo se diferencian de los que no reingresan en que los primeros tienen más frecuencia de ingresos previos por IC.

Tabla 15. Características de los pacientes según reingreso por IC al año.

	Reingresos IC N=47	No Reingresos IC N=109	p	OR (IC 95 %)
Edad (años) ^a	74.62 ± 8.61	75.98 ± 9.45	0.397	--
Sexo (mujer)	28 (59.6)	70 (64.2)	0.711	--
Diabetes mellitus	26 (55.3)	57 (52.3)	0.863	--
HTA	39 (83.0)	89 (81.7)	1.000	--
NYHA III-IV	26 (55.3)	54 (49.5)	0.626	--
FE deprimida	16 (39.0)	36 (39.1)	1.000	--
Etiología isquémica	7 (14.9)	20 (18.3)	0.601	--
Etiología hipertensiva	14 (29.8)	43 (39.4)	0.250	--
Fibrilación auricular	26 (55.3)	60 (55.0)	0.975	--
Ingresos previos IC ^{**}	38 (80.9)	60 (55.0)	0.002	3.45 (1.52-7.82)
Anemia	24 (51.1)	45 (41.3)	0.341	--
IR moderada-severa ^b	26 (55.3)	55 (50.5)	0.702	--
Betabloqueantes	25 (53.2)	46 (45.1)	0.458	--
IECAS/ARA II	31 (66.0)	55 (53.9)	0.229	--
Diuréticos	43 (91.5)	95 (93.1)	0.984	--
Espironolactona	21 (44.7)	35 (34.3)	0.302	--

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

^a Expresado en media ± desviación estándar.

^b Insuficiencia renal moderada-severa: MDRD-4 < 60 mL/min/1.73 m².

^{**} p < 0.01.

EVENTO COMBINADO AL AÑO

El 47.4 % de los pacientes (n=74) tuvo un evento combinado en el primer año de seguimiento (muerte el 37.8 % o reingreso por IC el 62.2 %), con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo anemia y no anemia. Los valores de hemoglobina en los pacientes que sufrieron algún evento eran significativamente menores respecto al grupo sin eventos (11.47 ± 2.09 vs 12.49 ± 2.17 mg/dL, $p=0.004$) (Figura 17).

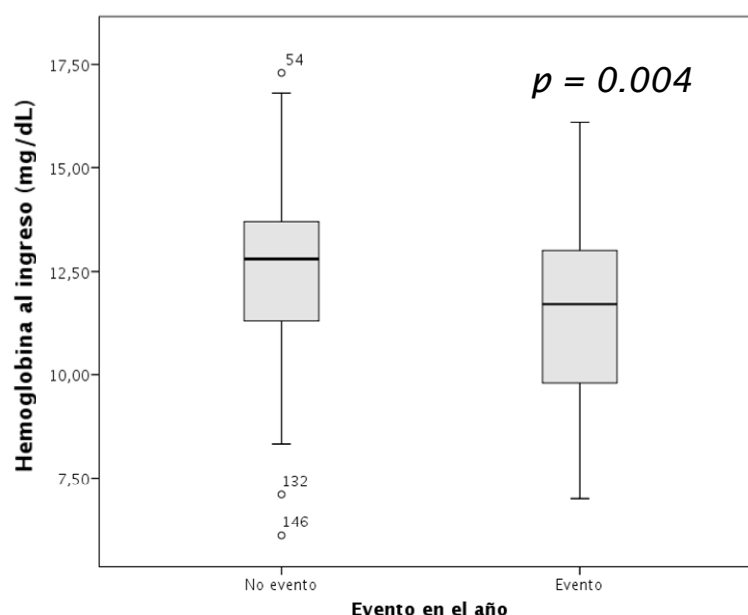


Figura 17. Valores de hemoglobina según evento combinado o en el año.

La tasa de evento combinado fue 49/100 pacientes/año, siendo de 59/100 y 40/100 pacientes/año en el grupo anemia y en el grupo no anemia.

En la Tabla 16, se exponen las características de los pacientes con o sin evento combinado al año, los primeros tenían con más frecuencia ingresos por IC previo a la inclusión y una clase funcional III-IV y con menor

frecuencia etiología hipertensiva. Los pacientes con etiología valvular de IC tenían significativamente más eventos que las otras etiologías de IC (73.5 %, $p=0.001$).

Tabla 16. Características de los pacientes según evento combinado al año.

	Evento Combinado N=74	No Evento Combinado N=82	p	OR (IC 95 %)
Edad ^a	76.01 ± 8.43	75.17 ± 9.88	0.570	--
Sexo (mujer)	44 (59.5)	54 (65.9)	0.510	--
Diabetes mellitus	40 (54.1)	43 (52.4)	0.967	--
HTA	58 (78.4)	70 (85.4)	0.354	--
NYHA III-IV *	45 (60.8)	35 (42.7)	0.036	2.08 (1.10-3.95)
FE deprimida	26 (35.1)	26 (31.7)	0.757	--
Etiología isquémica	14 (18.9)	13 (15.9)	0.613	--
Etiología hipertensiva *	20 (27.0)	37 (45.1)	0.029	0.45 (0.23-0.88)
Fibrilación auricular	41 (55.4)	45 (54.9)	0.947	-
Ingresos previos IC **	57 (77.0)	41 (50.0)	0.001	3.35 (1.68-6.71)
Anemia *	41 (55.4)	28 (34.1)	0.012	2.40 (1.25-4.57)
IR moderada-severa ^b	43 (58.1)	38 (46.3)	0.191	--
Betabloqueantes	34 (45.9)	37 (45.1)	0.604	--
IECAS/ARA II	44 (59.4)	42 (51.2)	0.107	--
Diuréticos	61 (82.4)	77 (93.9)	0.727	--
Espironolactona	30 (40.5)	26 (31.7)	0.142	--

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

^a Expresado en media ± desviación estándar.

^b Insuficiencia renal moderada-severa: MDRD-4 < 60 mL/min/1.73 m².

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

4.2. ANEMIA Y MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA

4.2.1. TROPONINA T

- No se han encontrado diferencias en el valor cuantitativo de TnT entre el grupo anemia y no anemia. La mediana de cada grupo está expresada en la Tabla 17.
- No se ha detectado correlación entre el valor de hemoglobina y TnT.

Tabla 17. Comparación cuantitativa de los marcadores miocárdicos según la presencia de anemia.

	Total	Anemia	No anemia	p
Troponina T (ng/mL)	0.01 (0.01–0.03)	0.01 (0.01–0.04)	0.01 (0.01–0.02)	0.278
CPK total (U/l)	38.50 (20.25–70.00)	42.00 (22.00–74.50)	37.00 (16.00–70.00)	0.389
HFABP (ng/mL) *	4.44 (3.36–6.35)	5.06 (3.62–7.08)	4.06 (3.13–5.55)	0.038
NT-proBNP(pg/mL) *	2427.00 (944.5–4573.25)	3203.00 (1087–5957)	1899.00 (970.50–4119.5)	0.043

Los datos están expresados en mediana (rango intercuartil).

* $p < 0.05$.

Estableciendo dos grupos para los valores de TnT según el punto de corte de la mediana (TnT=0.01 ng/mL):

- El 43.5 % de los pacientes con anemia tenían una TnT > 0.01 ng/mL frente al 35.6 % de los pacientes sin anemia, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.32$) (Tabla 18).
- Los pacientes con TnT detectable (TnT > 0.01 ng/mL) tenían un valor de hemoglobina menor que los que tenían TnT no detectable

(11.83 ± 2.44 vs 12.27 ± 2.04 mg/dL), pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 18. Comparación cualitativa de los marcadores miocárdicos según la presencia de anemia.

	Anemia	No anemia	p	OR (IC 95 %)
Troponina T				
>0.01 ng/mL	30 (56.5)	31 (35.6)	0.405	--
≤0.01 ng/mL	39 (43.5)	56 (64.4)		
HFABP				
≥4.44 ng/mL	40 (58.0)	38 (43.7)	0.107	--
<4.44 ng/mL	29 (42.0)	49 (56.3)		
NT-proBNP **				
≥2427 pg/mL	43 (64.2)	33 (38.8)	0.003	2.82 (1.45–5.48)
<2427 pg/mL	24 (35.8)	52 (61.2)		

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje).

** $p < 0.01$.

4.2.2. CREATINQUINASA

No se han encontrado diferencias en el valor de CPK entre el grupo anemia y no anemia ($p=0.38$) ni correlación con el valor de hemoglobina al ingreso.

4.2.3. PROTEÍNA LIGADORA DE ÁCIDOS GRASOS CARDÍACOS

- Los valores de H-FABP en el grupo anemia eran significativamente superiores al grupo no anemia ($p=0.038$). La mediana de cada grupo se muestra en la Tabla 17.
- Había una correlación inversa entre el valor de hemoglobina y el de H-FABP (r de Spearman = -0.21 , $p=0.009$).

Estableciendo dos grupos para los valores de H-FABP según el punto de corte de la mediana (H-FABP=4.44 ng/mL):

- En el grupo anemia los pacientes tenían H-FABP \geq 4.44 ng/mL con más frecuencia que en el grupo no anemia (58 % vs 43.7 %) pero sin significación estadística (p=0.107) (Tabla 18).
- Hay una tendencia a que los pacientes con H-FABP elevado tengan un valor de hemoglobina menor que los que lo tienen bajo (11.80 \pm 2.27 mg/dL vs 12.40 \pm 2.12 mg/dL; p=0.093).

4.2.4. PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO N-TERMINAL DE TIPO B.

- Se han encontrado diferencias significativas en el valor de NT-proBNP en el grupo anemia y no anemia (p=0.043). La mediana de cada grupo están expresados en la Tabla 17.
- Había una correlación inversa entre el valor de hemoglobina y el valor de NT-proBNP (r de Spearman=-0.187, p=0.021).

Estableciendo dos grupos para los valores de NT-proBNP según el punto de corte de la mediana (NT-proBNP=2427pg/mL):

- En el grupo anemia los pacientes tenían NT-proBNP \geq 2427 pg/mL con más frecuencia que en el grupo no anemia (64.2 vs 38.8 %) (p=0.003; OR 2.82, IC 95 % 1.45-5.48) (Tabla 18).
- Los pacientes con NT-proBNP elevado (\geq 2427 pg/mL) tenían un valor de hemoglobina menor que los pacientes con NT-proBNP bajo (11.62 \pm 2.17 vs 12.67 \pm 2.05 mg/dL, p=0.002).

4.2.5. INFLUENCIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS.

Mediante regresión logística binaria se analizó el efecto de la insuficiencia renal, la anemia y la relación entre ambas sobre:

Troponina T elevada

La insuficiencia renal moderada-severa era la variable que influía en la presencia de troponina T elevada (OR 2.63 IC 95 % 1.07-6.51, p=0.03). Tanto la anemia como la anemia-insuficiencia renal no influían.

H-FABP elevado

No estaba influenciado por ninguna de las tres variables.

NT-proBNP elevado

La anemia y la insuficiencia renal moderada-severa influían en la presencia de NT-proBNP elevado (OR 3.427 IC 95 % 1.24-9.45, p=0.017; OR 4.12 IC 95 % 1.63-10.41, p=0.003, respectivamente). La interacción anemia-insuficiencia renal no influía.

En la Tabla 19 se han incluido sólo los pacientes con MDRD-4 > 60 mL/min (n=75), siendo el porcentaje de H-FABP y NT-ProBNP elevado mayor en los pacientes anémicos, con diferencias significativas sólo en el segundo caso.

Tabla 19. Porcentaje de pacientes sin insuficiencia renal con marcadores miocárdicos elevados según la presencia de anemia.

Función Renal Normal (MDRD > 60 mL/min)	Pacientes con anemia. N=28	Pacientes sin anemia. N=47	P	OR (IC 95 %)
TnT detectable	6 (21.4)	12 (25.5)	0.68	--
HFABP elevado	12 (42.9)	18 (38.3)	0.69	--
NT-proBNP elevado*	14 (51.9)	11 (23.9)	0.01	3.42 (1.24-9.45)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje). TnT detectable > 0.01 ng/mL, H-FABP elevado > 4.44 ng/mL, NT-proBNP elevado > 2427 pg/mL.

*p < 0.05.

4.3. VALOR PRONÓSTICO DE LA ANEMIA Y LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS.

4.3.1. ANALISIS UNIVARIANTE.

MORTALIDAD TOTAL AL AÑO

Se establecieron los puntos de corte de los marcadores miocárdicos mediante curvas ROC (Figura 18). Las áreas bajo las curvas para TnT, H-FABP y NT-ProBNP se exponen en la Tabla 20. Los óptimos puntos de corte para predecir mortalidad total para TnT, H-FABP y NT-proBNP fueron 0.01 ng/mL (S 67.57 %, E 68.70 %), 4.988 ng/mL (S 72.97 %, E 68.70 %) y 3818 pg/mL (S 70.27 %, E 80.87 %); y los pacientes con valores por encima de los puntos de corte fueron 61 (39.1 %), 65 (41.7 %) y 48 (31.4 %), respectivamente.

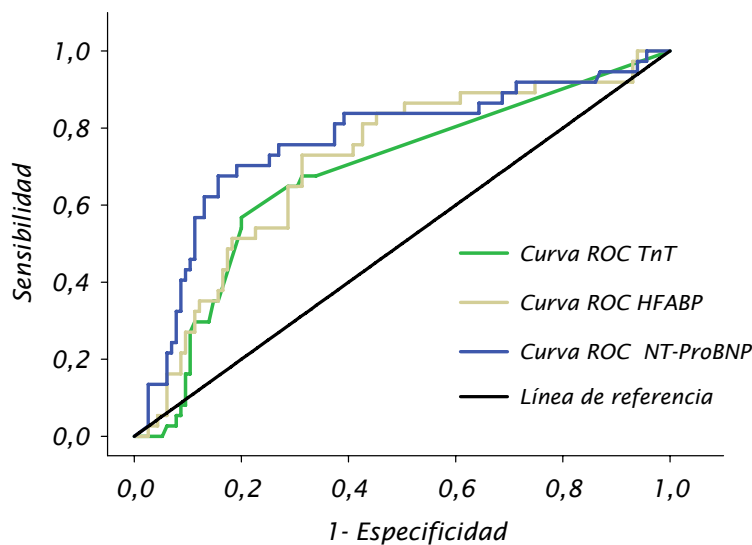


Figura 18. Curvas ROC de los marcadores miocárdicos según mortalidad anual.

Tabla 20. Área bajo las curvas ROC de los marcadores miocárdicos.

Variables	Área de la curva	IC 95 %	Significación
TnT	0.680	(0.579–0.781)	0.001
HFABP	0.710	(0.614–0.806)	0.000
NT- proBNP	0.764	(0.667–0.860)	0.000

En la Tabla 21 se muestran los fallecimientos según tuvieran anemia o no y los marcadores miocárdicos por encima o por debajo de los puntos de corte establecidos, con diferencias estadísticamente significativas en todos ellos.

Dividiendo la población en cuartiles según el valor de hemoglobina, había diferencias significativas en el porcentaje de fallecidos entre el primer cuartil y los demás (Figura 19).

Tabla 21. Fallecimientos al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos elevados.

	Fallecimientos	No fallecimientos	p OR (IC 95 %)
Anemia (n=69)	24 (34.8)	45 (65.2)	0.004
No anemia (n=87)	13 (14.9)	74 (85.1)	3.04 (1.41–6.56)
TnT elevada (n=61)	24 (39.3)	37 (60.7)	0.000
TnT baja (n=95)	13 (13.7)	82 (86.3)	4.09 (1.89–8.91)
H-FABP elevado (n=65)	27 (41.5)	38 (58.5)	0.000
H-FABP bajo (n=91)	10 (11.0)	81 (89.0)	5.75 (2.53–13.09)
NT-proBNP elevado (n=48)	26 (54.2)	22 (45.8)	0.000
NT-proBNP bajo (n=105)	11 (10.5)	94 (89.5)	10.10 (4.34–23.49)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje). Troponina T elevada >0.01 ng/mL, H-FABP elevado >4.988 ng/mL, NT-proBNP elevado >3818 pg/mL.

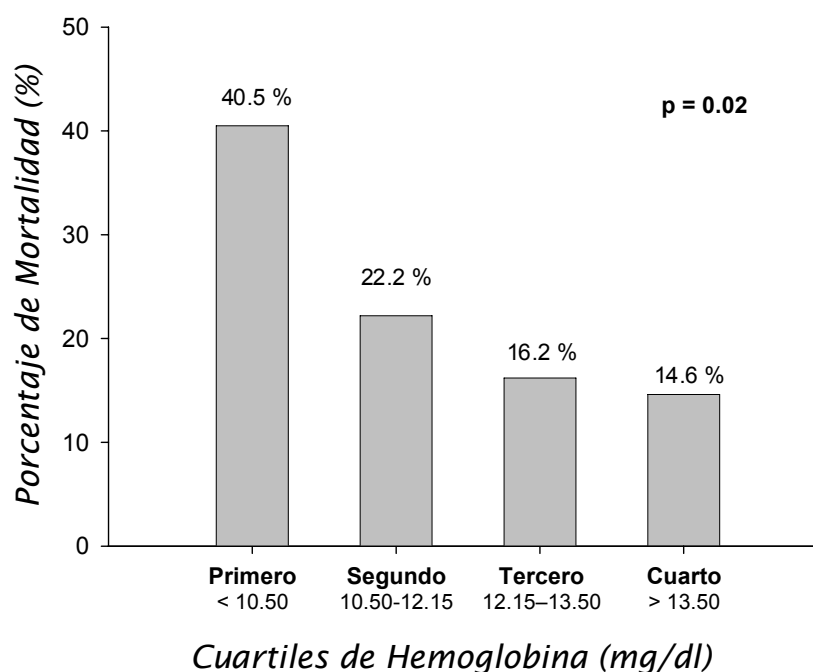


Figura 19. Mortalidad al año por cuartiles según los valores de hemoglobina.

En el análisis univariante de Cox (Figura 20), se identificaron como

predictores de mortalidad al año la anemia, el valor de hemoglobina, TnT, H-FABP o NT-proBNP elevados, creatinina, MDRD-4, insuficiencia renal moderada-severa, el tener ingresos previos por IC, clase de la NYHA previa al ingreso III-IV y el índice de Barthel y de Charlson.

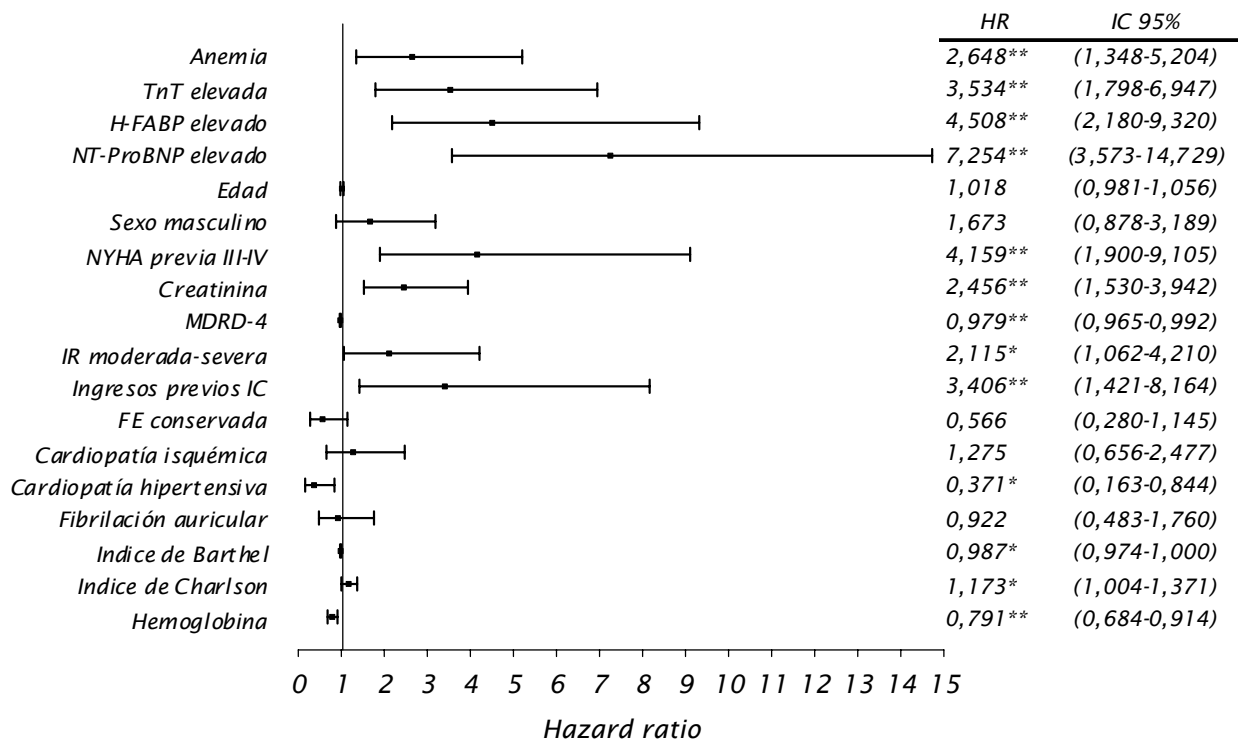


Figura 20. Análisis univariante de mortalidad al año. TnT elevada > 0.01 ng/mL, HFABP elevado > 4.988 ng/mL, NT-ProBNP elevado > 3818 pg/mL. Insuficiencia renal moderada-severa: MDRD-4 < 60 mL/min/1.73 m². * p < 0.05, ** p < 0.01.

REINGRESO POR IC AL AÑO

Se usaron los mismos puntos de corte que para el evento principal (mortalidad); la sensibilidad y especificidad fue del 46.7 % y 65.3 % para TnT, 46.7 % y 60.7 % para H-FABP y 35.6 % y 70.1 % para NT-proBNP.

En la Tabla 22 se muestra el porcentaje de reingresos por IC según tuvieran anemia o no y los marcadores miocárdicos elevados o no, sin encontrarse diferencias significativas.

Tabla 22. Reingresos por IC al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos elevados.

	Reingresos IC	No reingresos IC	P OR (IC95 %)
Anemia (n=69)	24 (34.8)	45 (65.2)	0.249
No anemia (n=87)	23 (26.4)	64 (73.6)	--
			--
TnT elevada (n=61)	22 (36.1)	39 (63.9)	0.195
TnT baja (n=95)	25 (26.3)	70 (73.7)	--
			--
H-FABP elevado (n=65)	22 (33.8)	43 (66.2)	0.392
H-FABP bajo (n=91)	25 (27.5)	66 (72.5)	--
			--
NT-ProBNP elevado (n=48)	16 (33.3)	32 (66.7)	0.472
NT-ProBNP bajo (n=105)	29 (27.6)	76 (72.4)	--
			--

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje). Troponina T elevada >0.01 ng/mL, H-FABP elevado >4.988 ng/mL, NT-ProBNP elevado >3818 pg/mL.

Dividiendo la población en cuartiles según el valor de hemoglobina, no había diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que habían reingresado por IC.

En el análisis univariante de Cox (Figura 21) se identificó como predictor de reingresos por IC al año la presencia de TnT elevada, creatinina y la presencia de ingresos previos por IC.

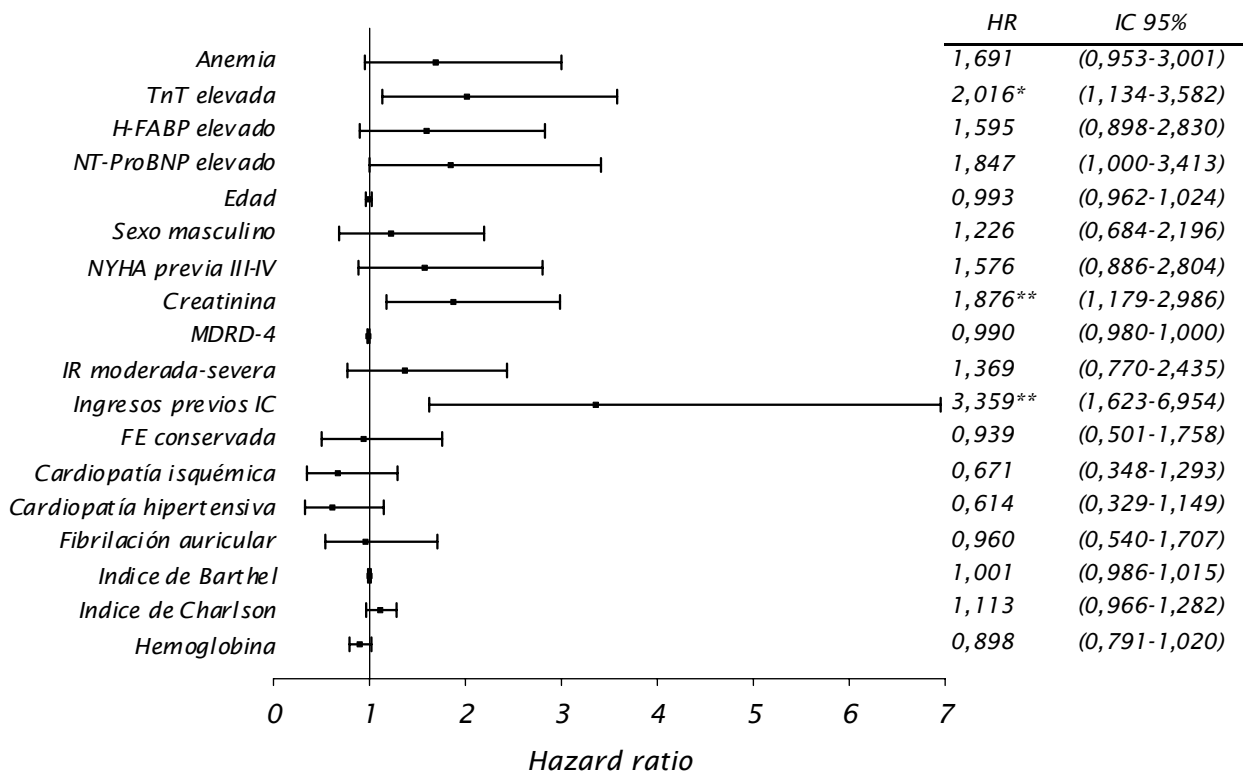


Figura 21. Análisis univariante de reingresos por IC al año. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. TnT elevada > 0.01 ng/mL, H-FABP elevado > 4.988 ng/mL, NT-ProBNP elevado > 3818 pg/mL. Insuficiencia renal moderada-severa: MDRD-4 < 60 mL/min/1.73 m².

EVENTO COMBINADO (MORTALIDAD TOTAL O REINGRESO POR IC) AL AÑO

Se usaron los mismos puntos de corte que para el evento principal (mortalidad); la sensibilidad y especificidad fue del 52.8 % y 71.2 % para TnT, 56.9 % y 72.5 % para H-FABP y 48.6 % y 83.7 % para NT-proBNP.

En la Tabla 23 se muestra el porcentaje de eventos combinados según tuvieran anemia y los marcadores miocárdicos elevados o no, con diferencias significativas en todos ellos.

Tabla 23. Eventos combinados al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos elevados.

	Evento combinado	No evento combinado	P OR (IC 95 %)
Anemia (n=69)	41 (59.4)	28 (40.6)	0.008
No anemia (n=87)	33 (37.9)	54 (62.1)	2.40 (1.25–4.57)
TnT elevada (n=61)	38 (62.3)	23 (37.7)	0.003
TnT baja (n=95)	36 (37.9)	59 (62.1)	2.71 (1.39–5.26)
H-FABP elevado (n=65)	42 (64.6)	23 (35.4)	0.000
H-FABP bajo (n=91)	32 (35.2)	59 (64.8)	3.36 (1.73–6.55)
NT-proBNP elevado (n=48)	35 (72.9)	13 (27.1)	0.000
NT-proBNP bajo (n=105)	37 (35.2)	68 (64.8)	4.95 (2.33–10.50)

Los datos están expresados en frecuencia absoluta (porcentaje). Troponina T elevada >0.01 ng/mL, H-FABP elevado >4.988 ng/mL, NT-proBNP elevado >3818 pg/mL.

Dividiendo la población en cuartiles según el valor de hemoglobina, había diferencias significativas en la proporción de eventos al año (Figura 22).

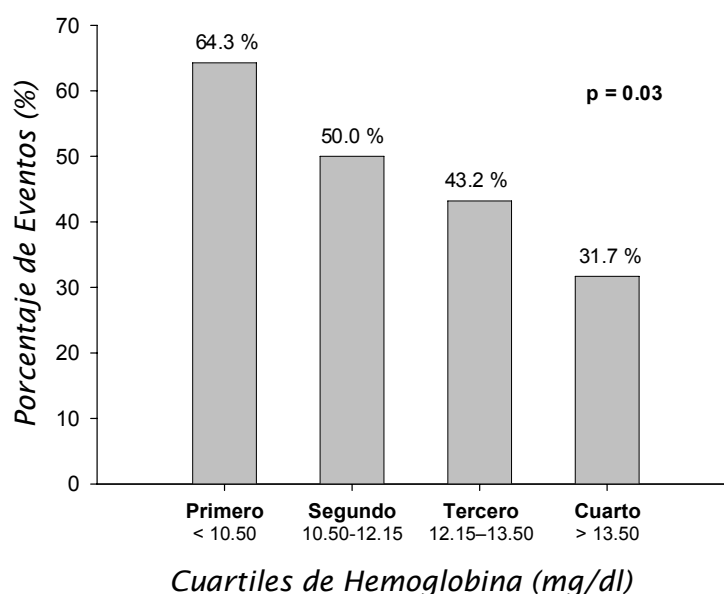


Figura 22. Eventos combinados al año por cuartiles según los valores de hemoglobina.

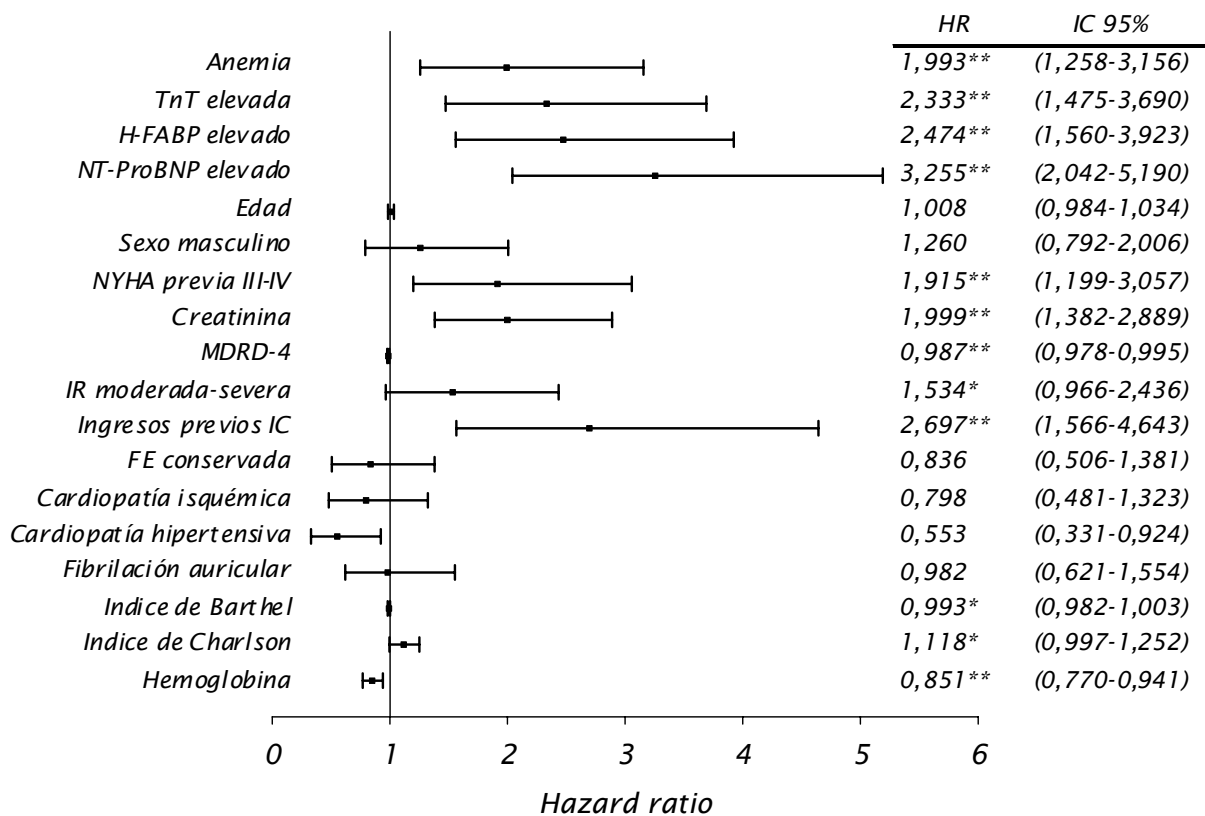


Figura 23. Análisis univariante de evento combinado al año. TnT elevada > 0.01 ng/mL, HFABP elevado > 4.988 ng/mL, NT-ProBNP elevado > 3818 pg/mL. Insuficiencia renal moderada-severa: MDRD-4 < 60 ml/min/1.73 m². *p < 0.05, **p < 0.01.

En el análisis univariante de Cox (Figura 23) se identificaron como predictores de evento combinado al año la existencia de anemia, el valor de hemoglobina, TnT, H-FABP o NT-proBNP elevados, creatinina, MDRD-4, la clase NYHA III-IV previa al ingreso y la presencia de ingresos por IC previos.

4.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN MÚLTIPLE DE COX.

MORTALIDAD AL AÑO

Tras realizar el ajuste por los predictores con p < 0.10 en el modelo de regresión múltiple de Cox, anemia, H-FABP y NT-proBNP elevado se mantuvieron como predictores de mortalidad, multiplicando el riesgo por

2.541, 2.448 y 3.567, respectivamente (Figura 24). No se incluyeron aquellos factores que en el análisis bivalente estaban significativamente relacionados con la anemia (NYHA III-IV, ingresos previos IC). Cuando se realizó el análisis de la hemoglobina como variable cuantitativa; por cada gramo de descenso en la cifra de hemoglobina, se observó un aumento del 15.4 % en el riesgo de muerte (HR=0.846, IC 95 % 0.725-0.986, $p=0.033$).

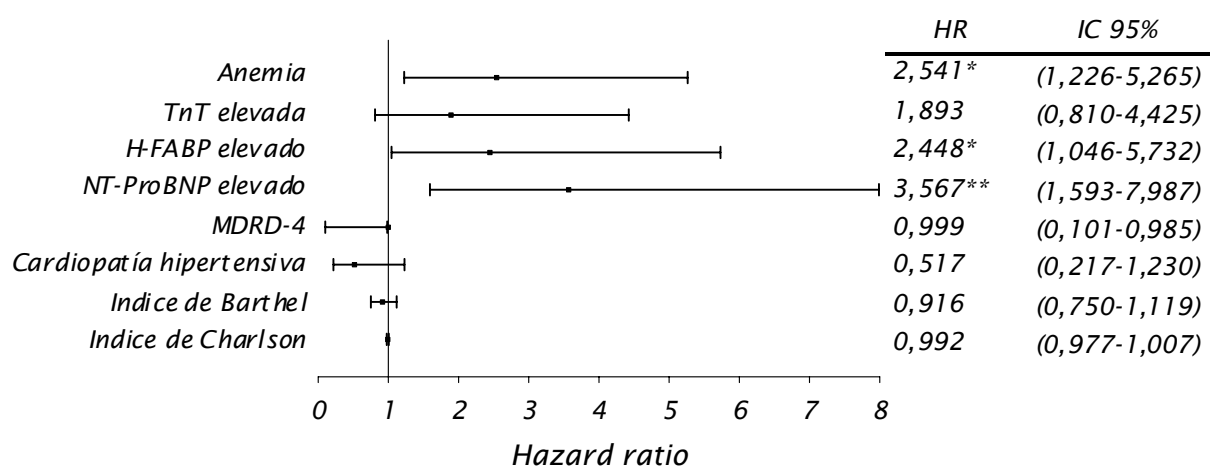


Figura 24. Análisis multivariante de mortalidad al año. TnT elevada > 0.01 ng/mL, HFABP elevado > 4.988 ng/mL, NT-ProBNP elevado > 3818 pg/mL. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

REINGRESOS POR IC AL AÑO

Tras realizar el análisis de regresión múltiple, no había ningún factor independiente de reingresos por IC al año (Figura 25).

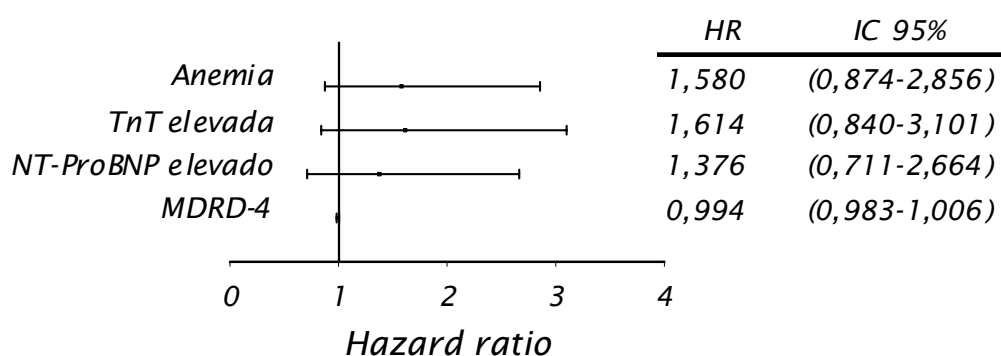


Figura 25. Análisis multivariante de reingresos por IC al año. TnT elevada > 0.01 ng/mL, NT-ProBNP elevado > 3818 pg/mL. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

EVENTO COMBINADO AL AÑO

Realizando el ajuste por los predictores con $p < 0.10$ en el modelo de regresión múltiple de Cox, anemia y NT-proBNP elevado se mantuvieron como predictores de evento combinado, multiplicando el riesgo por 1.802 y 2.017, respectivamente (Figura 26). No se incluyeron aquellos factores que en el análisis bivariante estaban significativamente relacionados con la anemia (NYHA III-IV, ingresos previos IC).

Cuando se realizó el análisis de la hemoglobina como variable cuantitativa, ésta era predictora de evento combinado; por cada gramo de descenso en la cifra de hemoglobina, se observó un aumento del 11.3 % en el riesgo de evento combinado al año ($p = 0.02$, HR 0.887 IC 95 % 0.800-0.983).

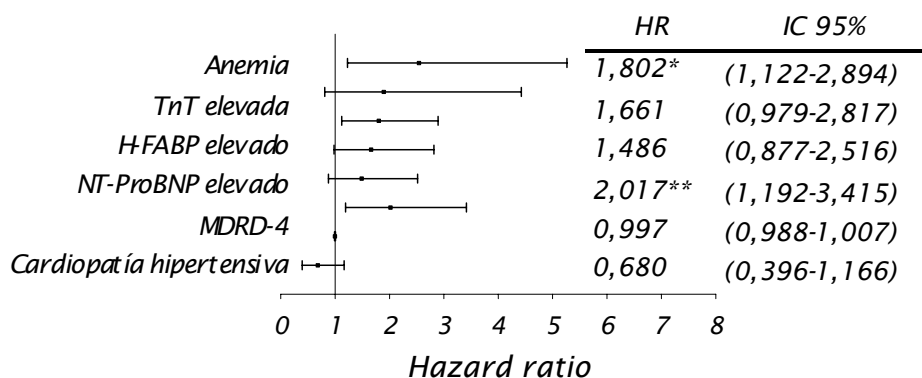


Figura 26. Análisis multivariante de evento combinado al año. TnT elevada > 0.01 ng/mL, HFABP elevado > 4.988 ng/mL, NT-ProBNP elevado > 3818 pg/mL.
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4.3.3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER

ANEMIA

Como muestran las curvas de Kaplan–Meier, la supervivencia acumulada por cualquier causa, así como libre de evento combinado (muerte y reingreso por IC) al año era significativamente menor en el grupo anemia (Figura 27). Cuando se estudió la supervivencia libre de reingreso por IC no había diferencias significativas.

TROPONINA T

La supervivencia al año, así como libre de evento combinado y de reingreso por IC al año era significativamente menor en los pacientes con TnT elevada (Figura 28).

H-FABP

La supervivencia al año, así como libre de evento combinado al año era significativamente menor en los pacientes con H-FABP elevado (>4.988 ng/mL) (Figura 29). Cuando se estudió la supervivencia libre de reingreso por IC al año no había diferencias significativas.

NT-PROBNP

La supervivencia al año, así como libre de evento combinado y de reingreso por IC al año era significativamente menor en los pacientes con NT-proBNP elevado (>3818 pg/mL) (Figura 30).

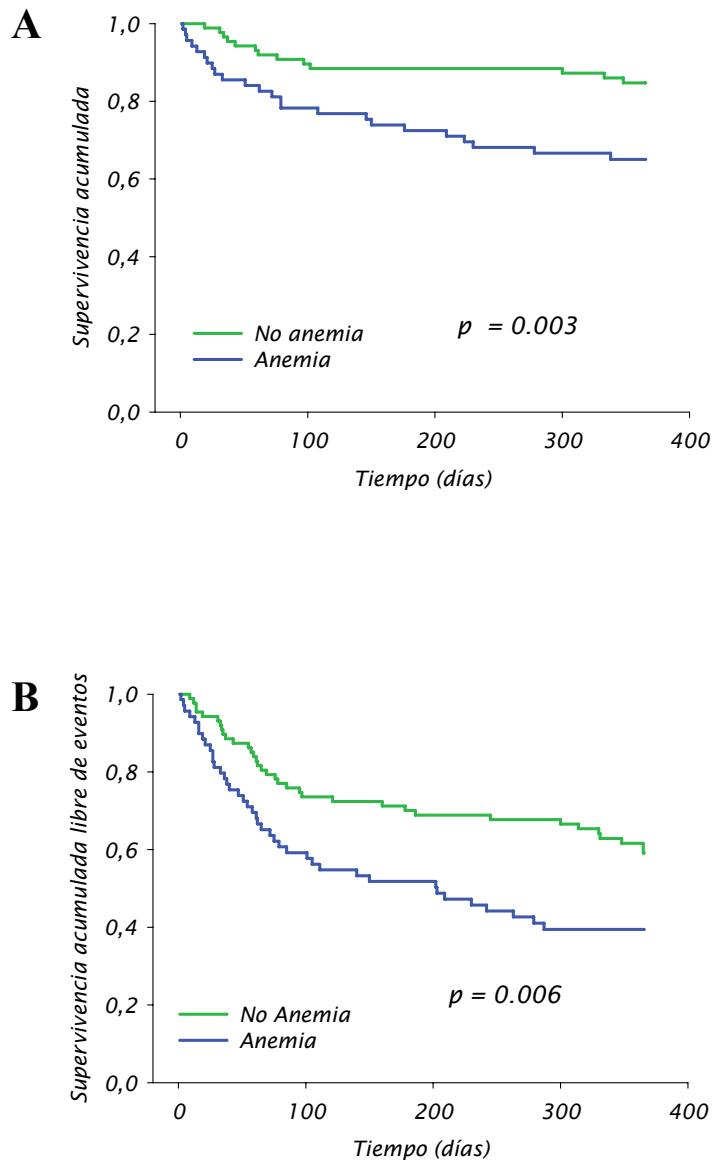


Figura 27. Curvas de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) al año según la presencia de anemia.

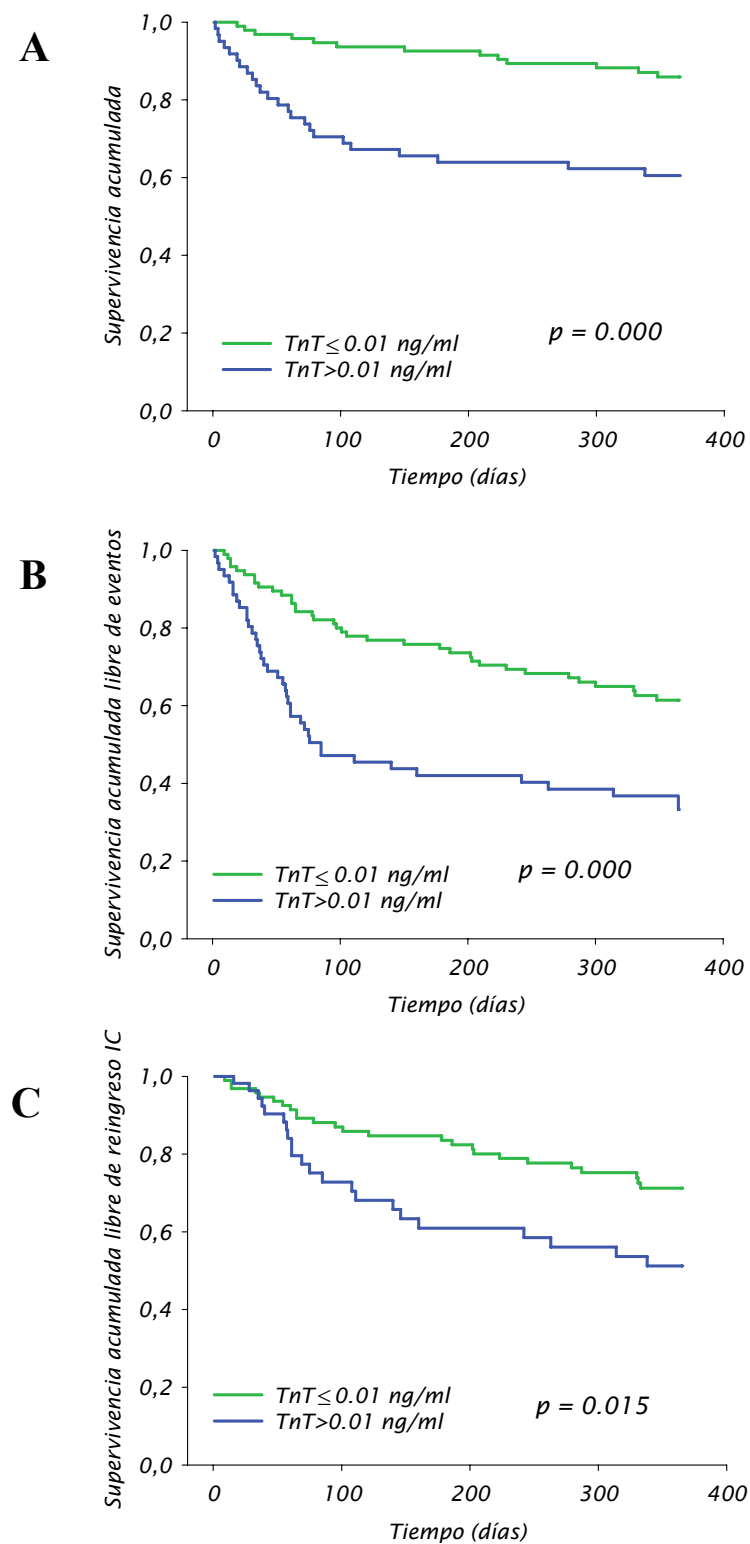


Figura 28. Curvas de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año en pacientes según TnT.

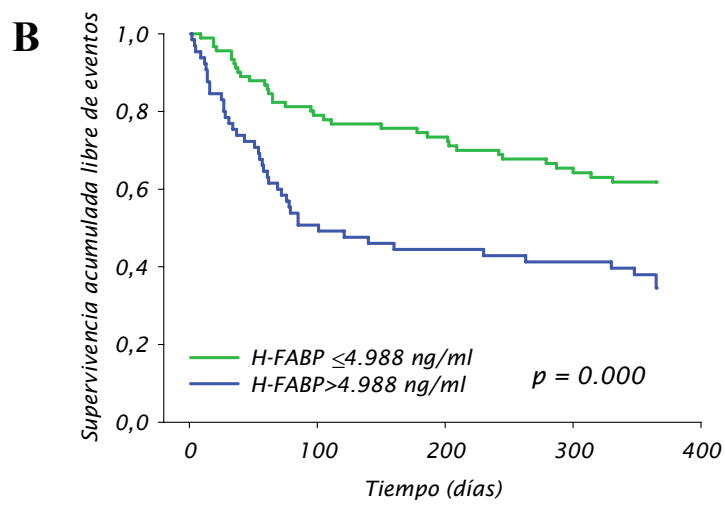
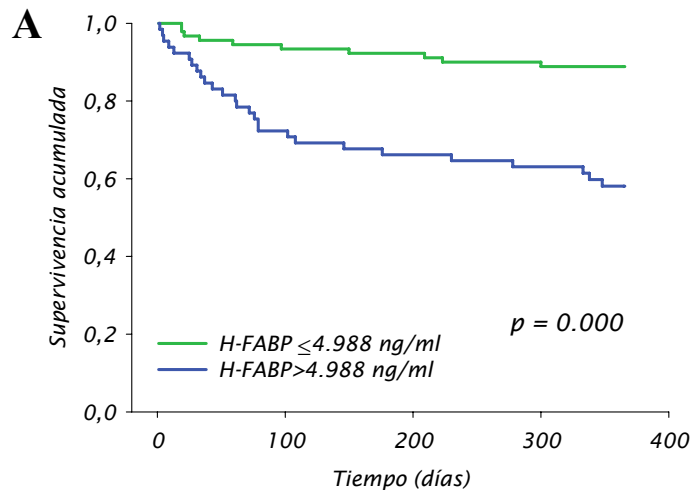


Figura 29. Curvas de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) al año en pacientes según H-FABP.

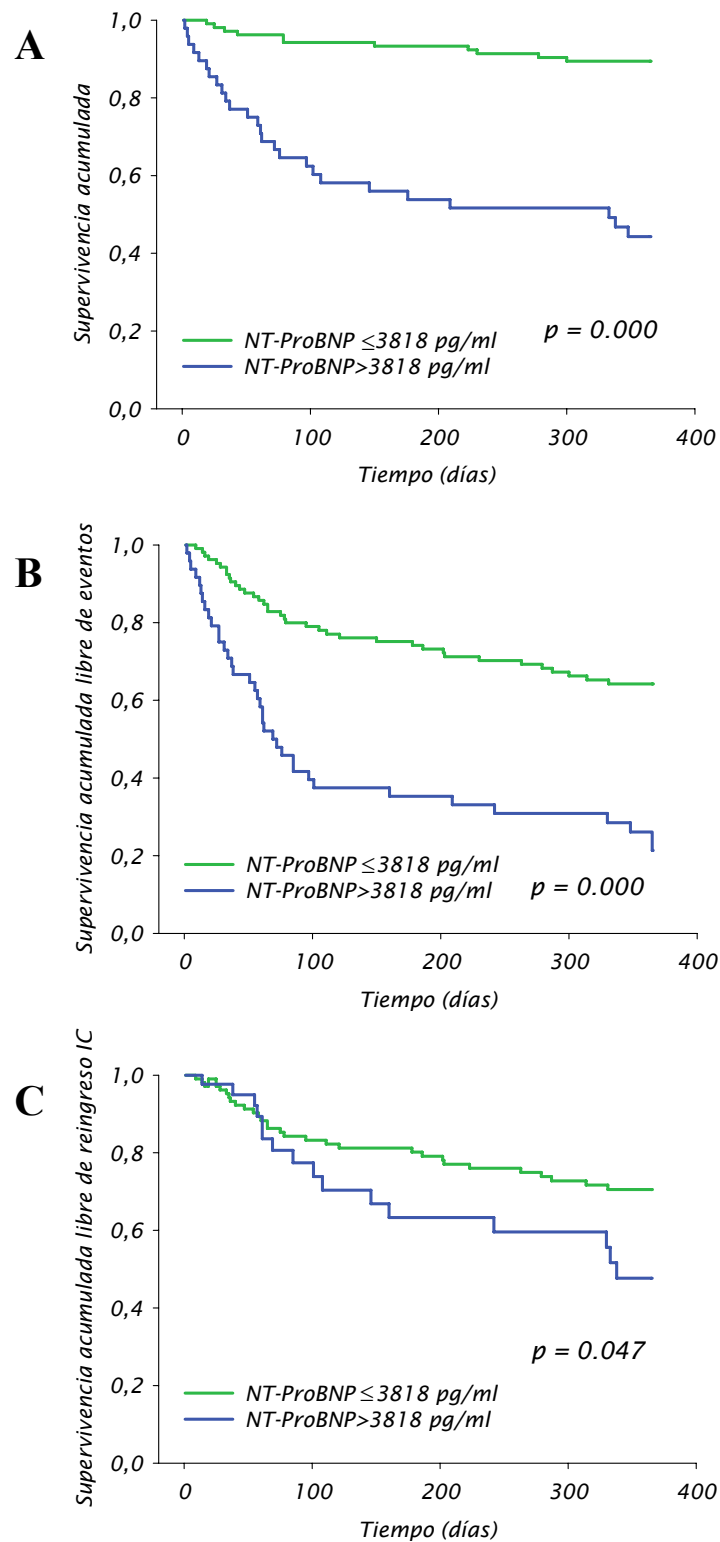


Figura 30. Curvas de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año en pacientes según NT-proBNP.

4.3.4. VALOR PRONÓSTICO COMBINADO DE ANEMIA Y MARCADORES MIOCÁRDICOS AL AÑO.

El estudio del valor pronóstico combinado se realizó estableciendo diferentes grupos de pacientes según la presencia de anemia junto con la existencia de: TnT+ ó TnT-/ H-FABP+ ó H-FABP-/ NT-ProBNP+ ó NT-ProBNP-, según el valor del marcador estuviera por encima (+) o por debajo (-) del punto de corte de las curvas ROC.

4.3.4.1. MORTALIDAD Y EVENTOS AL AÑO SEGÚN LA PRESENCIA CONJUNTA DE ANEMIA Y MARCADORES MIOCÁRDICOS ELEVADOS

En la Figura 31 se representa mortalidad y eventos según la presencia de anemia y/o TnT, H-FABP ó NT-ProBNP elevados, observando diferencias significativas entre los grupos y cómo el porcentaje de muertes y eventos era significativamente mayor cuando existía alguno de los marcadores elevados y anemia.

También se observa que los pacientes con anemia y los tres marcadores elevados eran los que tenían mayor porcentaje de muertes y eventos (Figura 32).

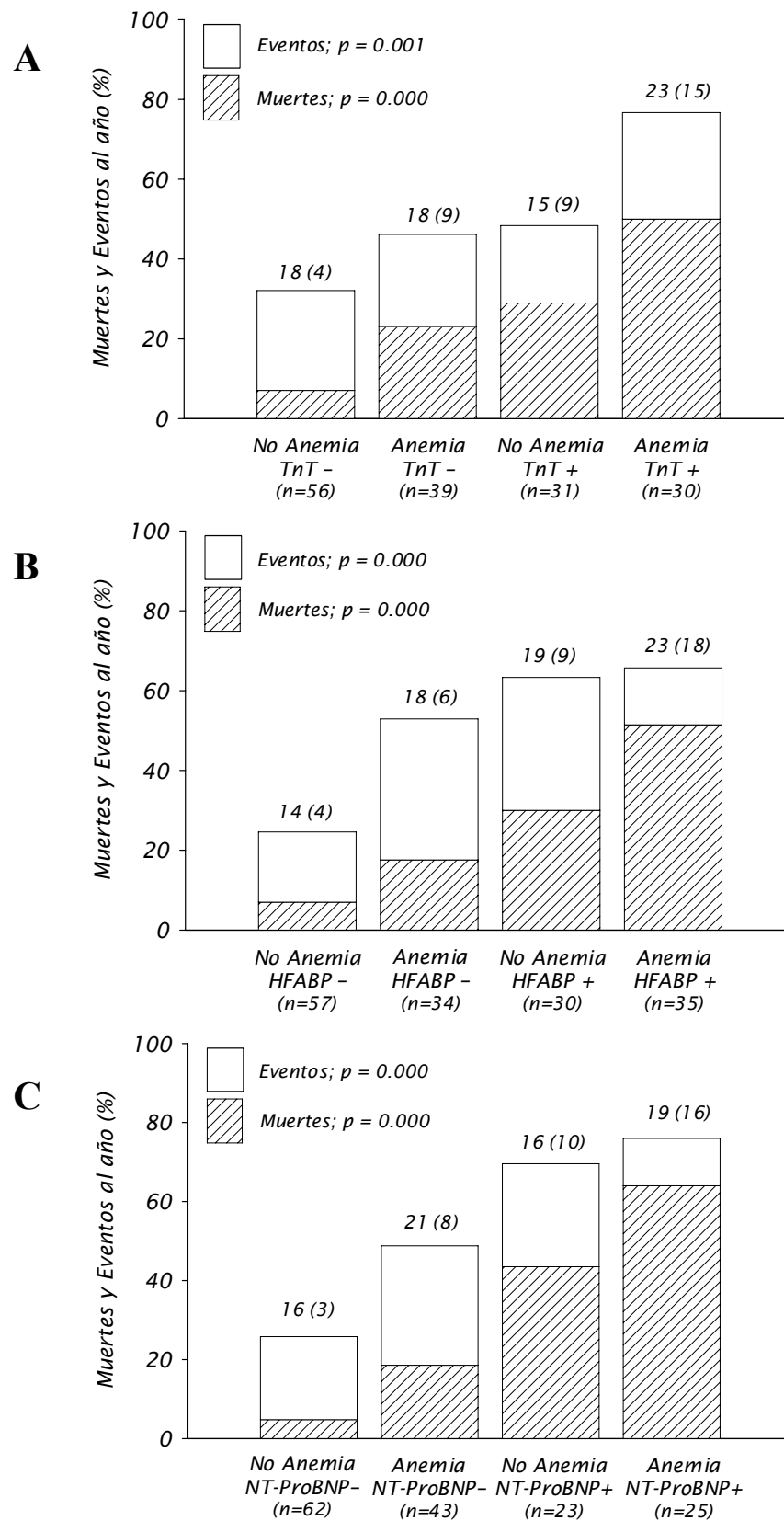


Figura 31. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados al año según la presencia de anemia y TnT (A), H-FABP (B) ó NT-proBNP (C). TnT+ > 0.01 ng/mL. H-FABP+ > 4.988 ng/mL. NT-proBNP+ > 3818 pg/mL.

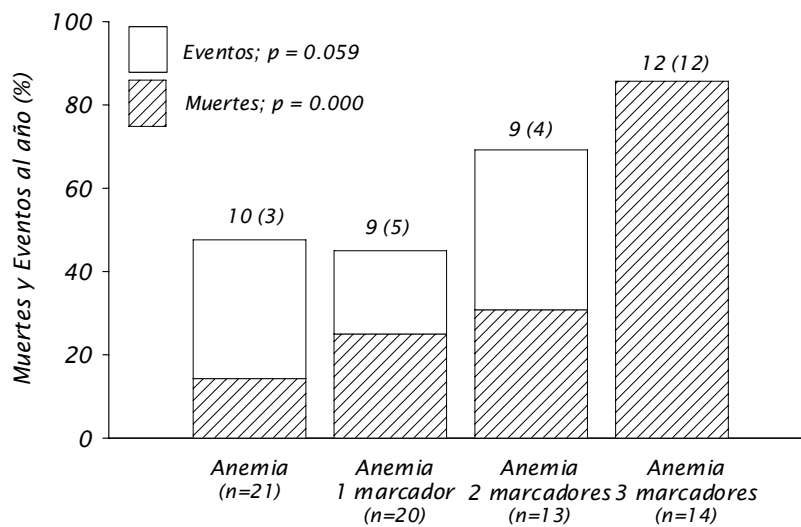


Figura 32. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados al año según la presencia de anemia y uno o más marcadores miocárdicos elevados.

4.3.4.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Mediante un análisis de Cox, se comparó el riesgo de muerte y evento (HR) en los diferentes grupos según la presencia o no de anemia y/o un marcador miocárdico elevado. En la Figura 33 se compara el riesgo de muerte o evento según la presencia de anemia y/o TnT elevada con respecto al grupo sin anemia ni TnT. En las Figuras 34 y 35 se comparan los grupos según la presencia de anemia y/o H-FABP elevado y anemia y/o NT-proBNP elevado, respectivamente.

Se objetivó como el riesgo de muerte y evento combinado era mayor si tenían anemia junto con algún marcador elevado con respecto a tener sólo anemia, el marcador elevado o ninguno de los dos. Además se observa cómo el valor pronóstico de un marcador elevado es mayor que el de la presencia de anemia.

Si se compara la presencia de anemia con uno o más marcadores miocárdicos, se observa que a mayor número de marcadores elevados, mayor riesgo de muerte o eventos (Figura 36).

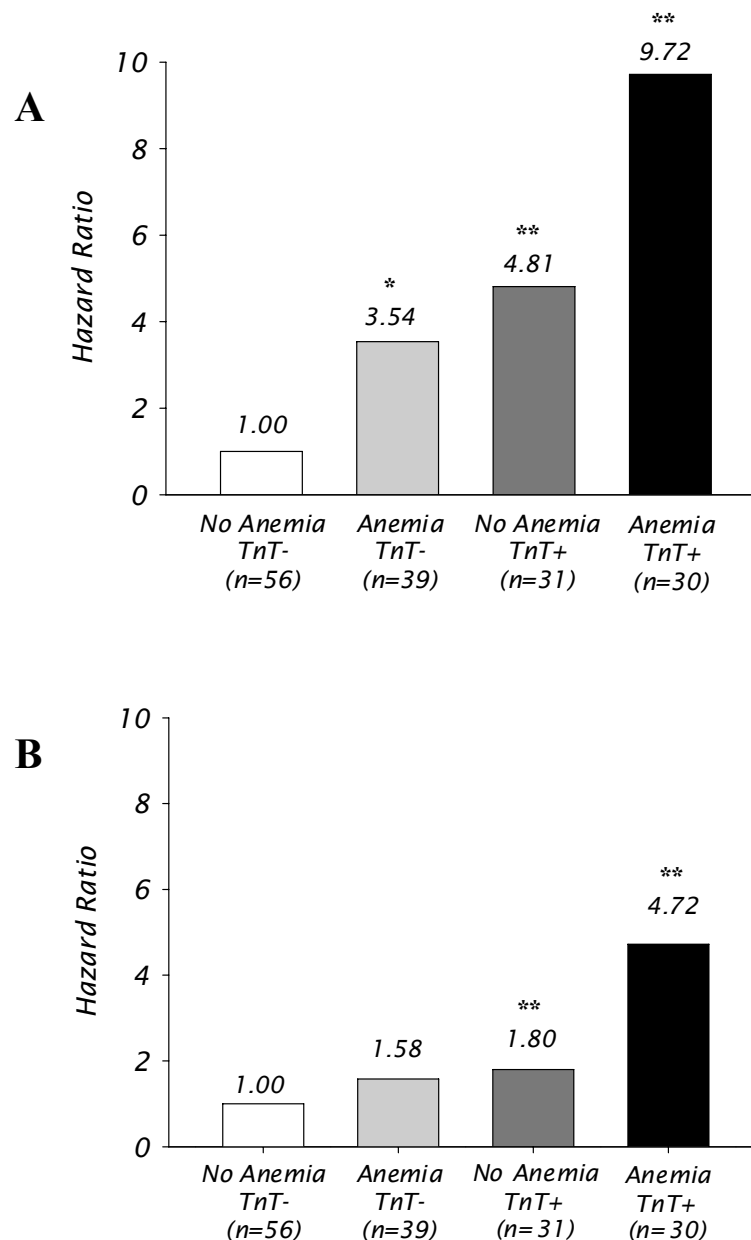


Figura 33. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y TnT elevada. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, $TnT+ > 0.01 \text{ ng/mL}$.

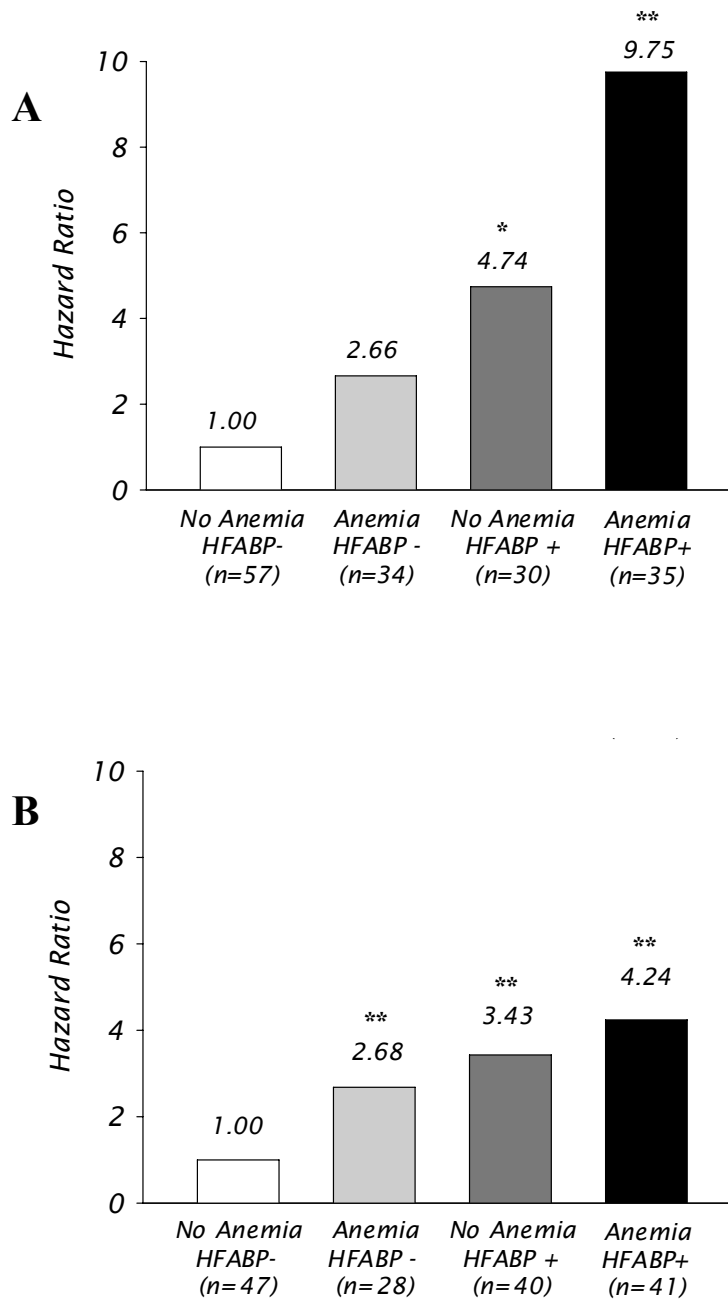


Figura 34. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y H-FABP elevado. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, H-FABP+ > 4.988 ng/mL.

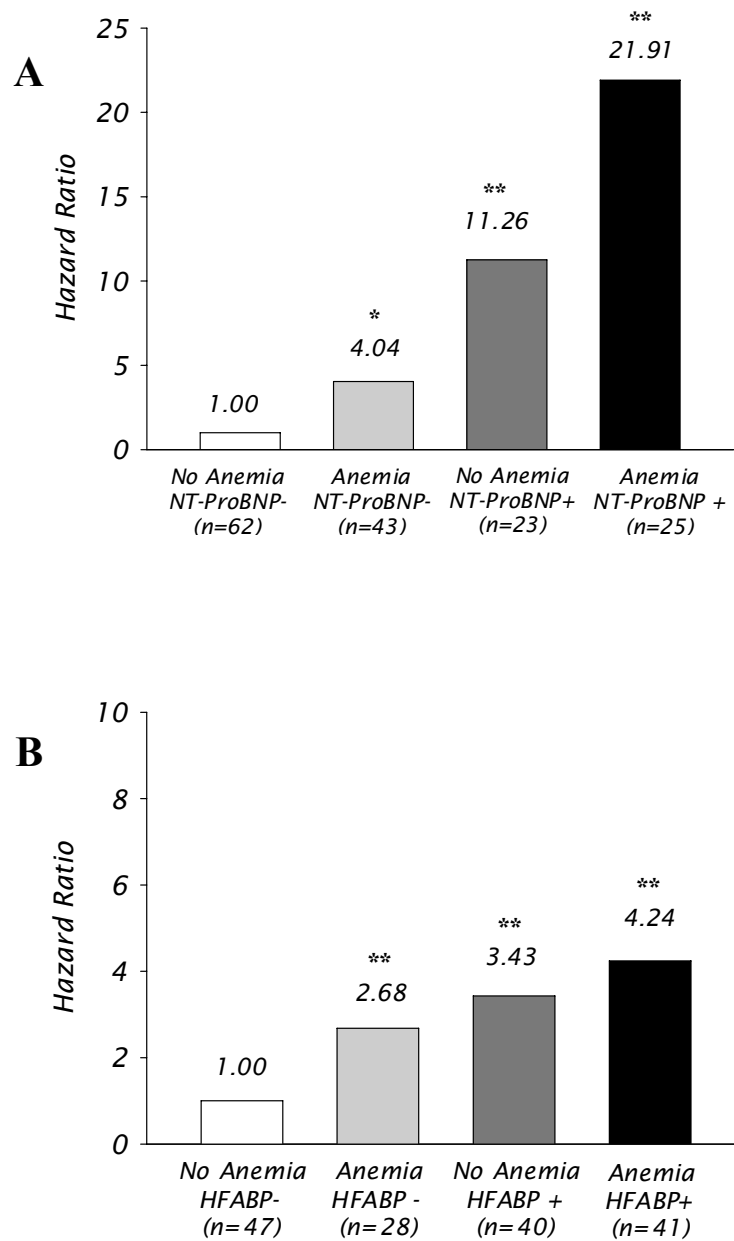


Figura 35. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y NT-proBNP elevado. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, NT-proBNP+ > 3818 pg/mL.

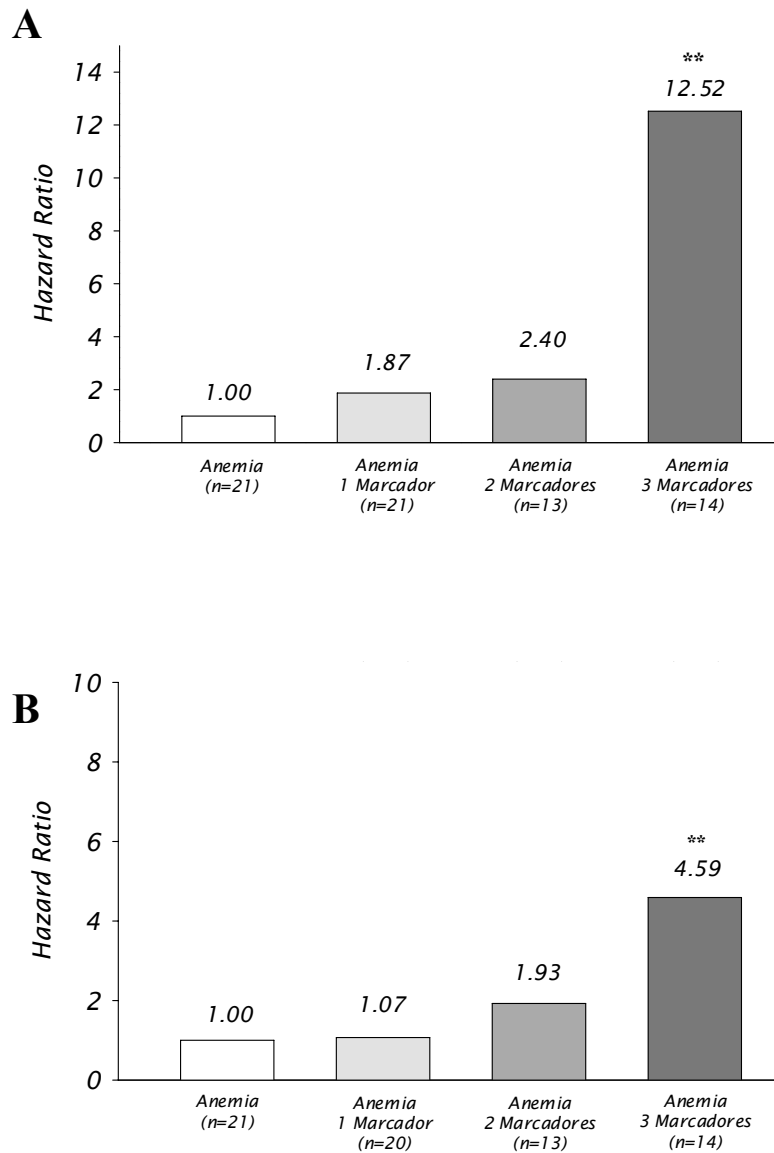


Figura 36. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos. ** $p < 0.01$.

4.3.4.3. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER AL AÑO PARA LA PRESENCIA CONJUNTA DE ANEMIA Y LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS

- **Anemia y troponina T.**

La presencia conjunta de anemia y troponina T elevada se relacionaba con un incremento en la mortalidad, reingresos por IC y eventos combinados al año (Figura 37).

- **Anemia y H-FABP**

La presencia de anemia y H-FABP elevado se relacionaba con un incremento en la mortalidad al año. La ausencia de anemia y el H-FABP bajo se correlacionaba con un descenso en los reingresos por IC y los eventos combinados (Figura 38).

- **Anemia y NT-ProBNP.**

La presencia de anemia y NT-ProBNP elevado se relacionaba con un incremento en la mortalidad, eventos combinados y reingresos por IC al año (Figura 39). La supervivencia acumulada y libre de evento combinado en los pacientes con anemia y NT-ProBNP elevado era significativamente menor que los que sólo tenían anemia. Los que no tenían anemia ni NT-proBNP elevado reingresaban con menor frecuencia.

- **Anemia y marcadores miocárdicos elevados.**

Se establecieron cuatro grupos según la presencia de anemia junto con ninguno, uno, dos o tres de los marcadores elevados. La supervivencia acumulada y libre de evento combinado (no de reingreso por IC) era significativamente menor si tenían anemia con los tres marcadores elevados (Figura 40).

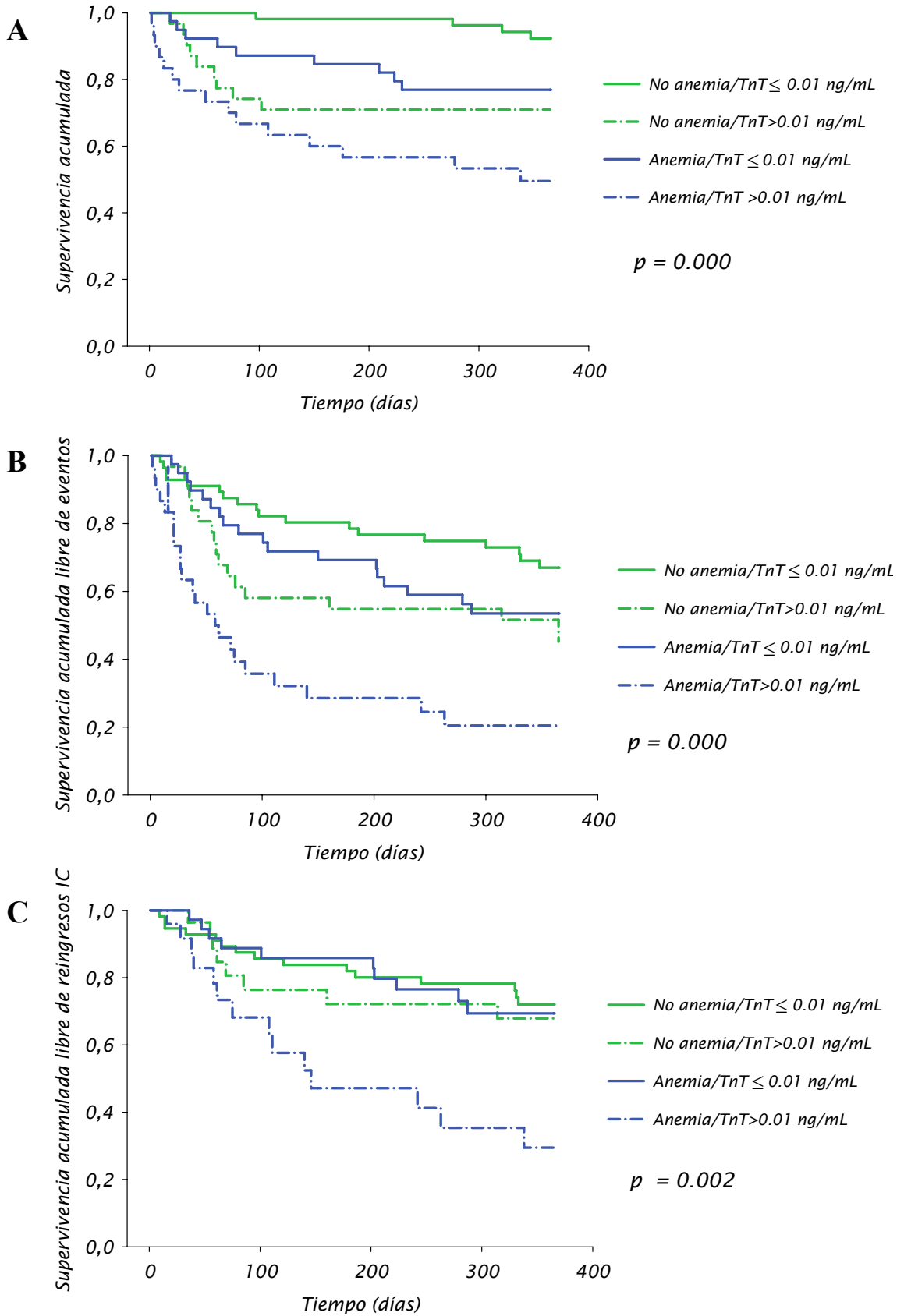


Figura 37. Curvas de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año según anemia y/o TnT elevada. TnT+>0.01 ng/mL.

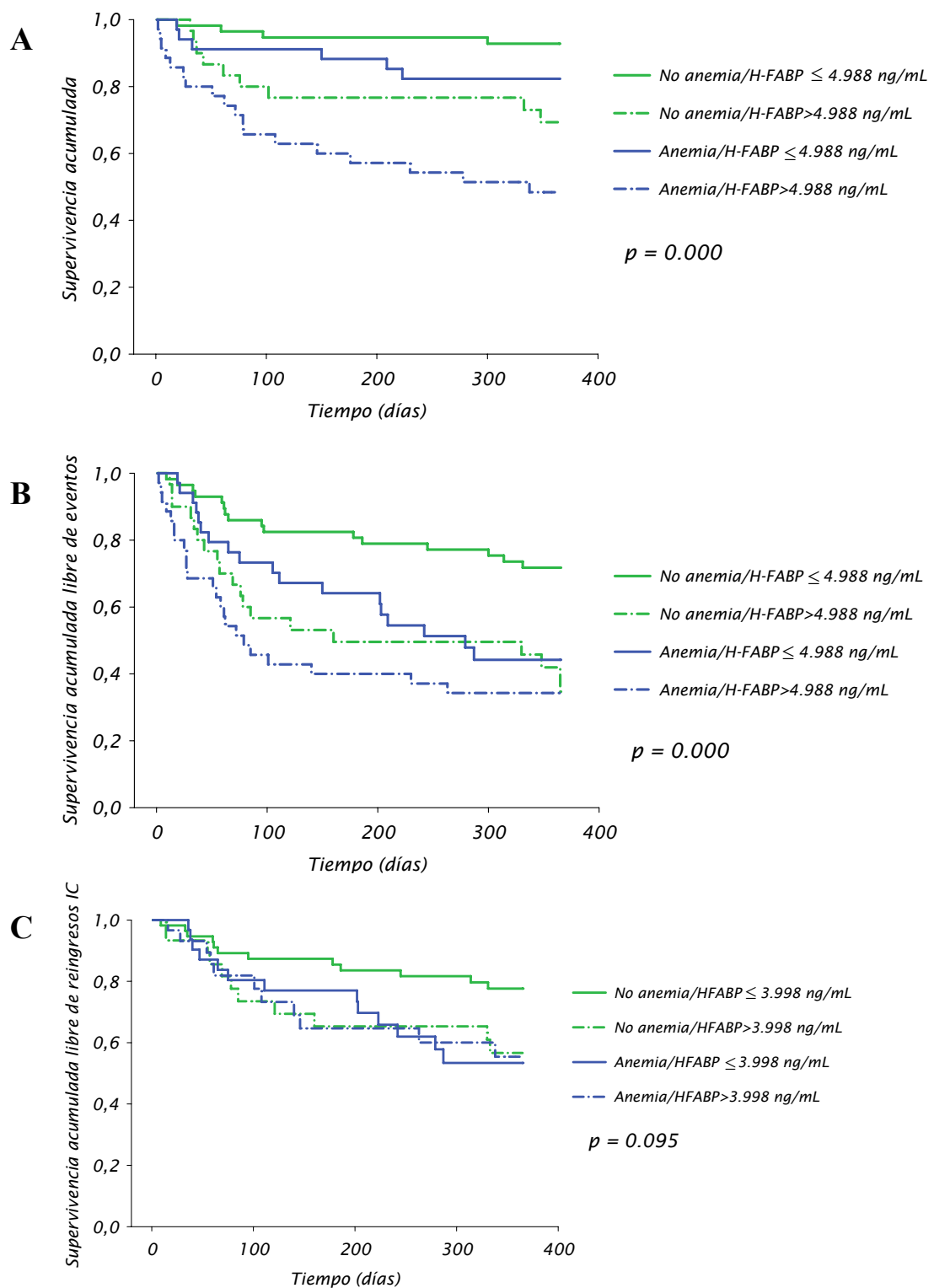


Figura 38. Curva de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año según la anemia y/o H-FABP elevado. HFABP+ > 4.988 ng/mL.

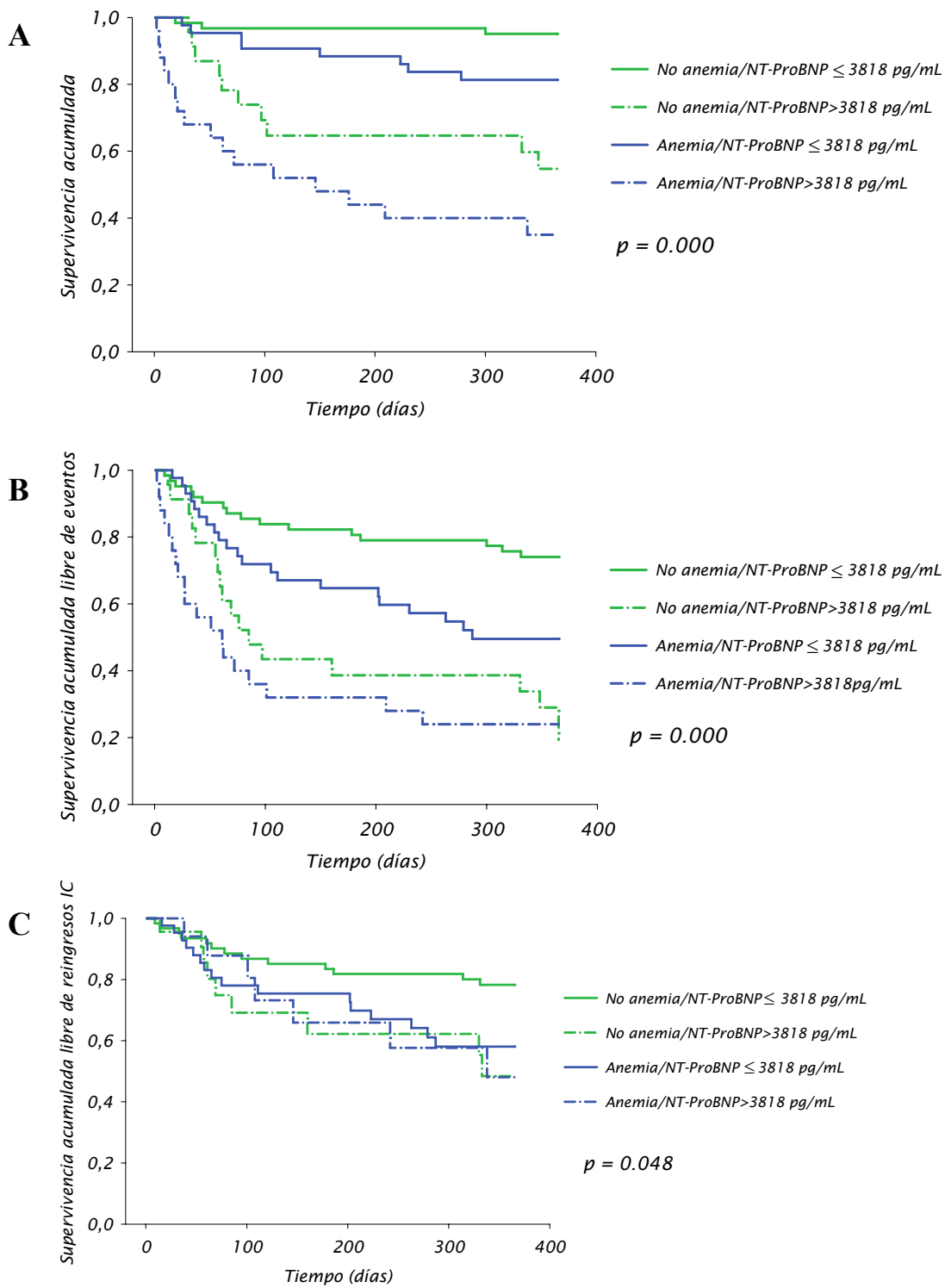


Figura 39. Curva de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingreso por IC (C) al año según anemia y/o NT-proBNP elevado. NT-proBNP+ > 3818 pg/mL.

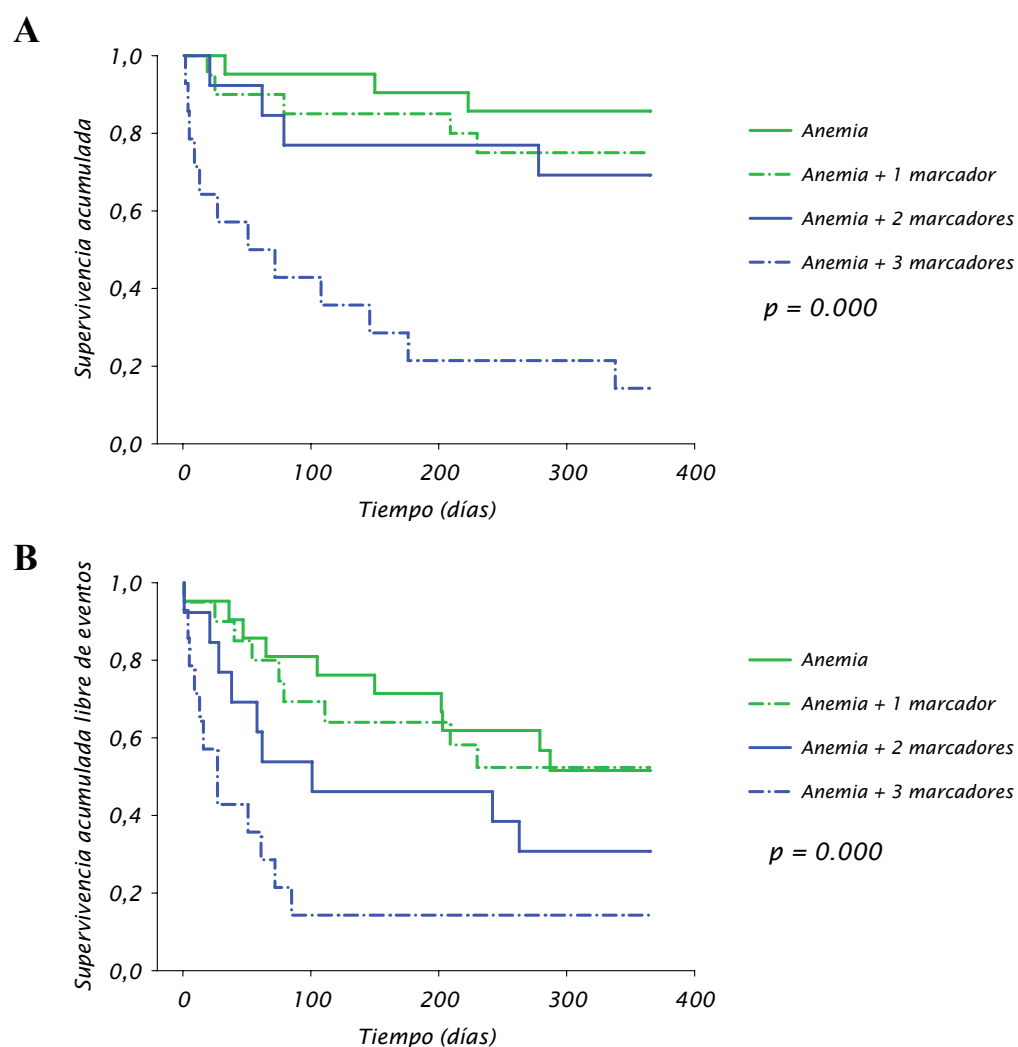


Figura 40. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) al año según la presencia de anemia y uno o más marcadores elevados.

4.3.5. VALOR PRONÓSTICO EN EL SEGUIMIENTO.

Se realizó un seguimiento medio de 19 ± 13 meses (mediana 20 meses, rango de 10 a 31 meses) en el que fallecieron 64 pacientes (41 %), 36 en el grupo anemia y 28 en el grupo no anemia.

Las causas de los fallecimientos estaban recogidas en el 81.3 % de los casos, estando el 51.6 % en relación con su IC y el 29.7 % en relación a otra causa.

El 45.3 % (n=67) de los pacientes reingresaron por IC a lo largo del seguimiento, el 48.4 % de los pacientes con anemia y el 43 % de los pacientes sin anemia.

El 62.8 % de los pacientes (n=98) tenía un evento combinado a lo largo del seguimiento (muerte, el 20.5 %, o reingreso por IC, el 42.3 %). En el grupo anemia la frecuencia de evento combinado fue del 69.6 % y en el no anemia del 57.5 %.

La mortalidad, reingresos por IC y evento combinado fue mayor en el grupo anemia y cuanto menor era el valor de hemoglobina, pero sólo había diferencias significativas en cuanto a la mortalidad.

En el Anexo 6 se representan las curvas de supervivencia de Kaplan Meier en el seguimiento así como el porcentaje y el riesgo de muerte y evento combinado en el seguimiento en los diferentes grupos según la presencia de anemia y/ó TnT ó H-FABP ó NT-ProBNP. Continúan teniendo más riesgo de mortalidad y evento combinado los pacientes con anemia y algún marcador miocárdico elevado, bien TnT, H-FABP o NT-proBNP, aunque éste es inferior al que tenían al año. En las curvas de supervivencia se observa también cómo a más largo plazo se igualan la mortalidad y eventos combinados. No hay diferencias en los reingresos por IC (curvas no representadas).

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN

5.1.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Los sujetos del estudio eran pacientes hospitalizados con diagnóstico de IC (de novo o no) con una edad media avanzada (75.57 ± 9.20 años), una mayor prevalencia de mujeres (62.8 %) y un índice de masa corporal elevado (28.58 ± 5.74 kg/m², IMC >25 kg/m² en el 70 %), sin diferencias significativas entre los pacientes anémicos y no anémicos.

En cuanto a los antecedentes patológicos, los porcentajes eran muy similares y tampoco había diferencias significativas entre ambos grupos, con una alta prevalencia de hipertensión arterial (82.1 %), diabetes mellitus (53.2 %) e insuficiencia renal moderada o severa (51.9 %). En el estudio de Wesler con 338 pacientes hospitalizados y edad media similar al presente estudio, los porcentajes eran inferiores siendo el 40.2 % mujeres, el 65 % hipertensos, el 36 % diabéticos y el 47.6 % tenían insuficiencia renal, probablemente porque en dicho estudio la principal etiología de IC fue la isquémica (77 % vs 17.3 %), con un 6 % (vs 36.5 %) sólo de hipertensiva¹⁰⁸. En el registro OPTIMIZE-HF (“Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure”), se incluyeron, desde Marzo del 2003 a Diciembre del 2004, 48612 pacientes con IC de 259 hospitales de Estados Unidos, con una edad media de 73.20 ± 13.95 años, los porcentajes eran algo superiores y más similares a nuestro estudio con

un 51.6 % de mujeres, un 70.9 % de hipertensos, un 41.5 % de diabéticos y un 23 % de insuficiencia renal crónica (creatinina > 2 mg/dL) o en diálisis¹⁰⁹. En España, en el Registro SEMI-IC, estudio multicéntrico realizado con 2145 pacientes hospitalizados entre 2000 y 2001, la comorbilidad era también muy frecuente, aunque los porcentajes eran algo inferiores a los de nuestro estudio (HTA 62 %, DM 38.6 %, IR 10 %, mujeres 57.3 %)¹¹⁰. La similitud de nuestra muestra con otros registros de IC indican que es representativa de los pacientes que ingresan por IC en Medicina Interna, aportando validez externa al estudio.

5.1.2. ANEMIA: PREVALENCIA, ETIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN.

PREVALENCIA DE LA ANEMIA.

A pesar de la importancia de la anemia, se ha visto que está infradiagnosticada. Según Tang et al sólo el 3 % de los pacientes tenían diagnóstico previo de anemia¹⁷.

Hay una gran variabilidad en la prevalencia de la anemia en los pacientes con insuficiencia cardíaca (del 5 al 55 %, >20 % en la mayoría), dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, de la población estudiada y de la severidad de la IC^{5,11-16}.

Las definiciones de anemia varían significativamente entre los estudios, usando el valor de hemoglobina (<11 a <13 g/dL) o el valor de hematocrito (<35 % a <41 %) y diferenciando o no por el sexo¹⁴. Variaciones

mínimas en el umbral de hemoglobina o hematocrito para definir la “anemia” en el mismo estudio doblaban la frecuencia de pacientes “anémicos”¹³. Como en muchos de los estudios realizados, en éste se han utilizado los criterios de la OMS para definir la anemia (hemoglobina menor de 12 g/dL en las mujeres ó menor de 13 g/dL en los hombres), encontrando una prevalencia del 44.2 %. En un metanálisis publicado en 2008, donde se incluyeron 34 estudios, con 153.180 pacientes, usaban también con frecuencia los criterios de la OMS, con una prevalencia de anemia inferior, del 37.2 %²³. En España hay escasos datos de la prevalencia de anemia en IC. En los estudios realizados por Formiga et al, en pacientes con IC de debut, y por Grau-Amorós et al, en pacientes hospitalizados con IC, la prevalencia, según los criterios de OMS, fue del 43 % y del 52.7 %, respectivamente^{20,21}.

Los pacientes incluidos en los diferentes estudios son ambulatorios u hospitalizados y con IC de debut, crónica o aguda. En el nuestro, eran hospitalizados y muchos con ingresos previos por IC (62.8 %), lo que aumentaba la prevalencia de anemia. Ésta fue muy similar a la de los estudios de Maraldi et al (2006) (45 %) y Baggish et al (2007) (44 %), también realizados en pacientes hospitalizados y con anemia definida por la OMS^{111,112}.

La presencia de anemia en nuestros pacientes era también más frecuente según la severidad de la IC, es decir, cuanto mayor era la clase de la NYHA (32.1, 33.3, 53.2, 61.1 %, respectivamente), porcentajes similares al estudio realizado por Androne et al. donde describió como la prevalencia

podía variar desde un 33 % en clase II hasta un 68 % en clase IV¹¹³. Los pacientes estaban hospitalizados, por lo que la mayoría eran de la clase NYHA III–IV, lo que eleva también la prevalencia de anemia del estudio.

La frecuencia más elevada de anemia se ha relacionado también con la edad avanzada, el sexo femenino, más sintomatología o signos de fallo cardíaco, un bajo peso corporal o la existencia de comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes, hipertensión)^{5,12–19}. Por lo tanto, la mayor prevalencia de anemia con respecto a otros estudios puede ser debido también a que estos factores (a excepción del IMC bajo) estaban presentes en muchos de nuestros pacientes.

ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA.

La anemia en la IC puede ser secundaria a causas muy diversas.

En este estudio los pacientes anémicos tenían valores muy superiores de EPO ($p=0.000$) e inferiores de sideremia ($p=0.000$) y ferritina ($p=0.002$). Un mayor grado de anemia estaba asociado con valores más altos de EPO y más bajos de sideremia y ferritina.

Los pacientes con IC suelen tener deficiencia de hierro por problemas de malabsorción gastrointestinal o malnutrición, el uso de antiagregantes de forma crónica o la gastritis urémica asociada a insuficiencia renal^{16,18,19,23,25,27}. La prevalencia del déficit de hierro es muy variable debido a los diversos criterios usados para definirlo. En la mayoría de los estudios suele ser menor del 30 %^{12,18,25}. En los pacientes anémicos de nuestro estudio la frecuencia de ferropenia fue más elevada, del 47.8 %, y la

de microcitosis fue del 42 %. El porcentaje de ferropenia fue similar al estudio de Silva et al (43 %) definida también por niveles bajos de hierro sérico o ferritina pero con un porcentaje de microcitosis muy inferior (6 %) ¹¹⁴. En el estudio de Nanas et al. realizado con pacientes anémicos e IC grave encontraron que los depósitos de hierro estaban disminuidos en la médula ósea hasta en el 73 % de los pacientes, a pesar de tener el hierro sérico o ferritina normales y una frecuencia baja de anemia microcítica ¹¹⁴. Además se ha visto que, aunque los niveles de los depósitos sean adecuados, hay un déficit funcional en su utilización ^{18,39}.

En este estudio no se investigó la causa de la anemia ferropénica, aunque el uso frecuente de antiagregación/anticoagulación (42 %/31.9 %) podría tener una relación causal en muchos de ellos. El porcentaje de antiagregación o anticoagulación en los pacientes anémicos sólo era ligeramente superior, sin encontrar diferencias significativas.

En estudios previos ya se ha descrito que los niveles de EPO endógena están más elevados en los pacientes con IC anémicos y que se correlacionan con la severidad de los síntomas de IC. Sin embargo, este incremento es menor que la respuesta que se necesitaría para compensar la hipoxia existente en estos pacientes. Además, es frecuente la resistencia periférica a la EPO, por la interferencia con citoquinas inflamatorias, lo que también explicaría el aumento de sus niveles ^{16,18,23,25,28}.

No se han determinado las citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) que están aumentadas en estos pacientes e influyen en varios mecanismos de la eritropoyesis por lo que no se ha podido ver su relación con los niveles

de EPO, con el valor de hemoglobina y con la existencia de anemia inflamatoria o de los trastornos crónicos.

Más rara es la aparición de un déficit de vitamina B12 y ácido fólico^{12,25,116}, sin encontrar ningún caso en nuestra serie.

También es frecuente la hemodilución en la IC disminuyendo las cifras de hemoglobina debido a la retención de agua^{22,23}. Androne et al encontraron que cerca de la mitad de los pacientes en espera de trasplante cardíaco y clínicamente euvolémicos tenían anemia por hemodilución¹¹³. En la mayoría de los estudios no se tiene en cuenta este factor. Sin embargo, en el nuestro el 13.8 % de los pacientes con anemia por hemodilución (anemia que se corrige tras eliminar la retención hídrica del paciente con IC) se incluyeron en el grupo no anemia al no padecerla realmente.

A pesar de que el 59.4 % de los pacientes anémicos tenían insuficiencia renal moderada o severa, sólo el 8.7 % de los casos de anemia se atribuyeron a la insuficiencia renal como causa primordial. En otros estudios como el de Formiga, el porcentaje de anemia en relación a la insuficiencia renal ha sido superior (17 %)²⁰.

El uso de inhibidores del eje renina-angiotensina (IECAS ó ARA-II) se asocia a una menor producción de EPO y a una reducción de los niveles de hemoglobina^{12,16,22}. En el estudio SOLVD, el uso de enalapril incrementaba el riesgo de anemia en un 56 % al año¹⁹. En nuestros pacientes, aunque el porcentaje que tomaban IECAS ó ARA-II era elevado (63.2 %), no había

diferencias significativas en la existencia de anemia con los que no los tomaban.

Finalmente, en la mayoría de los estudios la anemia se clasifica, hasta en un 57 % de los casos, como normocítica normocrómica de enfermedad crónica debido a que son varios los mecanismos implicados en su producción (activación de citoquinas, producción inadecuada de eritropoyetina, defectos en la utilización del hierro con depósitos adecuados), sin identificar causa tratable^{12,18,20,28,29}. Sin embargo, en el presente estudio sólo al 27.5 % se les clasificó como anemia de enfermedad crónica pero este porcentaje podría haber sido mayor si se hubieran podido evaluar los pacientes con ferropenia sin respuesta al tratamiento con hierro y con niveles elevados de citoquinas^{16,18,29}.

Por lo tanto, aunque sean varios los mecanismos implicados en la producción de anemia y sea difícil su clasificación etiológica, la causa más frecuente de anemia de nuestro estudio fue la ferropénica (47.8 %), seguido de la anemia de enfermedad crónica (27.5 %), a diferencia de estudios previos donde ésta era la más frecuente.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA.

La anemia está fuertemente asociada a un empeoramiento clínico y a un aumento de la mortalidad, lo que hace lógico la importancia de su tratamiento. Sin embargo, hoy en día persiste la controversia en este tema.

La corrección de las anormalidades hematínicas podría ayudar pero muchos casos tienen anemia de enfermedad crónica y, si no existe

deficiencia de hierro, éste podría provocar toxicidad. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis podrían ser más útiles debido a la insuficiente producción de EPO y al aumento en sus requerimientos por la médula ósea.

Los estudios que existen de tratamiento con EPO y/o hierro están realizados con un número pequeño de pacientes y con un escaso seguimiento y los resultados no son claros por lo que habrá que esperar a los estudios del RED-HF y del IRON-HF para ver la eficacia y seguridad de la EPO y del hierro intravenoso en la IC así como los niveles óptimos de tratamiento^{30,31}.

En la actualidad sólo en los casos de insuficiencia cardíaca con anemia moderada-severa e insuficiencia renal moderada-severa se recomienda el tratamiento con EPO y suplementos de hierro¹².

Ninguno de los pacientes del estudio estaba en tratamiento con EPO, quizás porque su uso en la IC es una práctica que todavía no es recomendada en las Guías Clínicas de IC por estar aún en experimentación.

También hay que destacar el escaso número de pacientes con anemia ferropénica que estaban tratados al ingreso (18 %), probablemente porque ésta no era conocida. Al alta, el porcentaje de pacientes con anemia ferropénica tratados era mayor pero continuaba siendo bajo (50 %).

En los estudios realizados sobre la anemia en la IC no hay apenas datos sobre su tratamiento. En éstos, sólo el 10 % de los pacientes diagnosticados de anemia recibían tratamiento^{13,19}. En 2008, Tang describió

un porcentaje de anémicos tratados superior, el 21 % con hierro y el 8 % con EPO¹⁷. En nuestro estudio, el porcentaje con tratamiento al alta para la anemia fue mayor (33.8 %), pero a todos ellos se les prescribió hierro oral y a ninguno EPO. No obstante, dada la importancia pronóstica de la anemia, este porcentaje es muy bajo y mientras se obtienen los datos de los ensayos clínicos puestos en marcha, debería fomentarse, al menos, el tratamiento con EPO a los pacientes con anemia, insuficiencia renal e IC y con hierro, a aquellos con anemia ferropénica.

EVOLUCIÓN DE LA ANEMIA Y SU TRATAMIENTO

Los datos sobre la evolución de la anemia en el tiempo son limitados. En la bibliografía publicada la incidencia de anemia es del 12 al 15 % a los 6 meses. Los pacientes con anemia persistente en el tiempo eran los que tenían peor pronóstico¹⁷.

En el seguimiento anual de nuestro estudio se observó que la prevalencia de anemia era todavía más elevada (55 %), probablemente porque se trataba a pocos pacientes, por los efectos secundarios de los fármacos y porque su IC o insuficiencia renal era más avanzada, con un porcentaje más bajo de resolución de anemia (12.1 %) que de nueva aparición (18.2 %). Los valores son similares a los observados en el estudio COMET (“Carvedilol or Metoprolol evaluation trial”), con una incidencia al año del 14.1 %¹⁷. En el estudio de Tang (2008), realizaban un seguimiento de sólo 6 meses con una aparición de anemia de novo del 20 % y una resolución del 43 %, porcentaje muy superior probablemente porque usaron

valores de hemoglobina inferiores para el diagnóstico de anemia ($Hb \leq 12 \text{ g/dL}$ ó 11 g/dL según fueran varones o mujeres)¹⁷.

El porcentaje de pacientes tratados en la revisión anual era incluso más bajo (26 %) que al alta del ingreso de inclusión (33.8 %), la mayoría con hierro (20 %). Había dos casos en tratamiento con EPO, ambos con insuficiencia renal severa, pero todavía podrían haberse beneficiado más pacientes de dicho tratamiento (48 % de los pacientes con anemia al año tenían un $MDRD-4 < 60 \text{ mL/min}$).

En resumen, la anemia en los pacientes de nuestro estudio es muy prevalente (44.2 %) y principalmente ferropénica y de enfermedad crónica, con un porcentaje de pacientes tratados muy bajo, tanto al ingreso (10 %) como al alta (33.8 %). Esta es una de las razones por las que probablemente ha aumentado la presencia de anemia al año (55 %). Debido al mal pronóstico de la anemia en la IC y su prevalencia tan elevada se debería insistir en diagnosticarla y tratarla en los casos en los que sea posible, con lo que se podría mejorar el pronóstico de la IC.

5.1.3. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON IC Y ANEMIA.

Los pacientes anémicos usan más medicación para la IC debido a una mayor resistencia al tratamiento médico ¹⁷. En nuestro estudio sólo el porcentaje de espironolactona era significativamente mayor en el grupo anemia ($p=0.01$) y, como ya se ha comentado anteriormente, no había diferencias significativas en el porcentaje con IECAS, ARA II y diuréticos. En estudios previos se ha visto que los IECAS/ARA II potencian la aparición de

anemia^{12,16,20,22} y que hay más porcentaje con diuréticos y digoxina y a más altas dosis en los pacientes anémicos^{13,17,98,116}. En el estudio de Tang encontraban también mayor porcentaje de diuréticos, antagonistas del calcio y nitritos en los pacientes anémicos¹⁷, a diferencia de nuestro estudio donde no se observaron dichas diferencias. Sin embargo, en el estudio de Witte los pacientes con IECAS tenían con más frecuencia anemia pero no se encontró relación entre la dosis de diuréticos y el valor de hematocrito²⁷.

El porcentaje de pacientes con betabloqueantes y IECAS al alta era mayor que al ingreso probablemente porque muchos eran IC de debut y no tenían dicho tratamiento, introduciéndolos según recomiendan las Guías Clínicas. También tenían más porcentaje de diuréticos, digoxina y anticoagulantes, como tratamiento sintomático ya que la mayoría presentaban síntomas congestivos al ingreso y/o arritmia como causa de la descompensación. La frecuencia de antagonistas del calcio era menor probablemente porque eran sustituidos por antihipertensivos más recomendados en la IC. Posteriormente en la revisión anual sólo se observó un aumento de los ARA-II y un descenso en los IECAS probablemente por la aparición de efectos secundarios a estos últimos.

5.1.4. TIPO DE DISFUNCIÓN CARDÍACA, CLASE FUNCIONAL, INGRESOS PREVIOS POR IC Y DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

La mayoría de los estudios están realizados en pacientes con FE deprimida. En este estudio se incluyeron los pacientes con IC tanto con FE conservada (60.9 %) como deprimida. La frecuencia de anemia en los

pacientes con FE conservada (51.9 %) fue significativamente superior a la de los pacientes con FE deprimida (32.7 %). En muchos de los estudios realizados sólo se incluían pacientes con FE deprimida y, en los que incluyen pacientes con FE preservada, los resultados son discordantes ya que en algunos la frecuencia de anemia es similar, y en otros es superior, a la de los pacientes con FE deprimida^{12,21,109,118-121}. Nuestra muestra no está seleccionada en este aspecto, siendo representativa de la población con IC que ingresa en los servicios de Medicina Interna.

Un 51.2 % tenían clase de la NYHA III ó IV previa al ingreso (82.0 % en el ingreso) con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de anémicos (63.8 %). Como ya se ha comentado, y de forma similar a otros estudios, cuanto mayor era la clase de la NYHA, el porcentaje de pacientes anémicos aumentaba^{14,113}.

Un 68.9 % tenían ingresos previos por IC. En el grupo de anémicos la frecuencia era significativamente mayor (75.4 %), lo que es lógico dado que la anemia empeora el pronóstico, aumentando la morbilidad y por lo tanto el riesgo de hospitalización^{15,16,18,19}.

No había diferencias en los días de estancia hospitalaria en pacientes anémicos y no anémicos (9.52 ± 5.74 vs 9.17 ± 6.38 días). En el estudio de Formiga realizado con pacientes con IC de novo, aunque la estancia hospitalaria era mayor en los que tenían anemia (12 ± 17 vs 8.6 ± 7 días), tampoco había diferencias significativas²⁰. Sin embargo, en el registro OPTIMIZE-HF, los días de hospitalización eran significativamente superiores en el grupo con una hemoglobina inferior, lo que parece más lógico dado

que dichos pacientes suelen tener una morbilidad mayor¹⁰⁹. Probablemente en nuestro estudio la estancia hospitalaria era similar en pacientes anémicos porque en éstos la IC era más avanzada con ingresos recientes, limitándose la actuación a la compensación del paciente y no se les realizaban pruebas complementarias (ecocardiografía, estudios etiológicos de anemia) durante su hospitalización.

5.2. MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA Y ANEMIA

En el corazón con IC se produce un remodelado cardíaco, con dilatación e hipertrofia del ventrículo izquierdo que lleva a la muerte celular miocárdica (apoptosis y necrosis)²². La anemia, debido a la hipoxemia y/o inflamación existentes, podría favorecer esta isquemia/necrosis^{33,34}. Tanto TnT como H-FABP son marcadores de daño miocárdico y están elevados en la IC^{46,49,53-55,65,73-78}. Una mayor elevación de éstos en los pacientes con IC anémicos podría reflejar un grado de isquemia mayor. Sin embargo, no se ha estudiado previamente la relación entre anemia y estos marcadores de necrosis (TnT o H-FABP). Sólo hay un estudio de Ralli et al. con 264 pacientes, considerando la Troponina I (≥ 0.04 ng/mL) y el BNP en pacientes anémicos, donde se vio que la anemia estaba asociada con BNP elevado ($p=0.002$) y con Troponina I elevada (50.9 % vs 46.8 % en no anémicos; $p=0.3$)⁷⁰.

En el presente estudio hay diferencias en los valores de H-FABP, con valores mayores en el grupo anemia o cuanto menor era la hemoglobina. Estos datos apoyan la hipótesis planteada de que los pacientes con IC y

anemia deberían tener valores más elevados de marcadores de necrosis y, por lo tanto, mayor grado de isquemia/necrosis miocárdica. Sin embargo, no se encontró relación entre el valor de hemoglobina o anemia y TnT. En estudios como los de Setsuda (2002 y 2004), H-FABP era más discerniente que TnT ya que ésta es un componente del aparato miofibrilar y existe en menor cuantía en el citosol, liberándose sobre todo cuando el cardiomiocito es completamente dañado y hay daño miofibrilar^{41,53,78,123}. También se ha visto que H-FABP tiene una sensibilidad y especificidad mayor que TnT^{73,77,78}. Además, con el método habitual de determinación de la TnT, ésta no es detectable en muchos pacientes con IC. En un estudio realizado por Latini en 2007 con pacientes con IC estables determinaron TnT con una técnica ultrasensible (mínima detección ≥ 0.001 ng/mL frente al 0.01 ng/mL de la tradicional), con un porcentaje mucho mayor de detección (92 % vs 10.4 %) ⁴⁷. Probablemente por todo ello, no se han encontrado diferencias en los valores de TnT de nuestro estudio y se necesitaría haber utilizado una técnica más sensible para detectar diferencias en los valores menores de 0.02 ng/mL ya que en el 60.9 % de los casos el valor de TnT fue ≤ 0.01 ng/mL.

El porcentaje de pacientes con valores elevados de TnT (>0.01 ng/mL) y H-FABP (≥ 4.44 ng/mL) era superior en el grupo anemia frente al grupo no anemia, 43.5 vs 35.6 % ($p=0.32$) y 58.0 vs 43.7 % ($p=0.1$), respectivamente. No hay estudios previos con los que podamos comparar estos valores pero, aunque no se han encontrado diferencias significativas, sí hay cierta tendencia a favor de nuestra hipótesis.

El incremento de la necrosis de los miocitos y la apoptosis contribuyen a la progresiva disfunción del ventrículo izquierdo, elevando los péptidos natriuréticos^{81,89,100,101}. Además se ha visto que la necrosis y la isquemia miocárdica sin necrosis es suficiente para liberar BNP y NT-proBNP y que la anemia puede elevar los valores de NT-proBNP independientemente de la presencia o severidad de la IC^{81,84,89,100,101,103,104}. Por todo ello se protocolizó en el estudio la determinación de los valores de NT-proBNP, objetivando que eran significativamente mayores en el grupo anemia y cuanto menor era el valor de hemoglobina. Ya en estudios previos se han visto resultados similares con valores más elevados de NT-proBNP así como también de los otros péptidos natriuréticos (BNP, proBNP)^{70,102-104}.

Se observó un porcentaje superior de pacientes con valores de NT-proBNP elevado (≥ 2427 pg/mL) en el grupo anemia frente al no anemia, 64.2 vs 38.8 % ($p=0.002$). En el estudio de Schou, realizado en 345 pacientes con IC estable con FE deprimida el valor de la mediana fue inferior (1381 pg/mL), pero con porcentajes similares de NT-proBNP elevado según la presencia o no de anemia (71 % y 42 %, $p<0.001$)⁹⁸.

Se podría pensar que la elevación de NT-proBNP fuera secundaria a la presencia de disfunción ventricular pero realizando un subanálisis según la existencia de FE preservada o no, los resultados seguían siendo significativos en el grupo con FE preservada.

Sería útil realizar un estudio donde se detectara la isquemia con pruebas funcionales en los pacientes anémicos y no anémicos aunque sería mucho más costoso, menos accesible y más complejo que una

determinación analítica por lo que no podría hacerse rutinariamente, con menor aplicabilidad clínica, además de que sólo informaría sobre la macroisquemia y no sobre la microisquemia existente.

En resumen, los marcadores miocárdicos, en especial H-FABP y NT-proBNP, están aumentados en los pacientes con IC y anemia, lo que parece indicar que el grado de isquemia es mayor en dichos pacientes.

MARCADORES MIOCÁRDICOS E INFLUENCIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Mediante regresión logística binaria se analizó el efecto que tenía la insuficiencia renal sobre los marcadores miocárdicos elevados. Tanto la insuficiencia renal como la anemia eran factores predictores independientes de NT-proBNP elevado. En la presencia de TnT elevada sólo influía la insuficiencia renal y en la de H-FABP ninguno de los dos. Así los pacientes con anemia tenían valores más elevados de H-FABP y de NT-proBNP, pero al introducir en el análisis multivariante la presencia de insuficiencia renal moderada-severa, existente en un gran porcentaje de los pacientes (51.9 %), la anemia sólo influía de forma independiente en la presencia de NT-proBNP elevado. Sin embargo, si sólo se incluyeran los pacientes con MDRD-4 > 60 mL/min, los anémicos continuaban teniendo con más frecuencia NT-proBNP o H-FABP elevado (51.9 vs 23.9 %, $p=0.01$ y 42.9 vs 38.3 %, $p=0.69$, respectivamente).

En estudios previos se había descrito ya que los valores de H-FABP y TnT están aumentados en la insuficiencia renal pero éstos seguían manteniendo su valor pronóstico y diagnóstico^{68,69,124}. También se ha visto

en otros análisis multivariantes que la hemoglobina y el filtrado glomerular eran factores predictores independientes de los péptidos natriuréticos, al igual que en nuestro estudio^{70,102-104}.

Según estudios de Austin o Takami, es probable que la incidencia incrementada de IC en los pacientes con IR sea lo que eleve los péptidos natriuréticos ya que los pacientes con IR sin evidencia de enfermedad cardíaca estructural o sobrecarga hídrica no tenían elevación de los niveles de los péptidos, incluso con IR severa. Sin embargo, en los que la insuficiencia renal se asociaba a disfunción sistólica los valores eran más elevados que los que sólo tenían una de las dos⁹¹. No obstante, en la mayoría de estudios es clara la influencia de la insuficiencia renal en los valores de H-FABP y NT-proBNP ya que el aclaramiento renal, y por lo tanto su eliminación, están disminuidos, aumentando ambos marcadores^{73,91,124,125}.

En resumen, aunque la anemia era predictora de HFABP y NT-proBNP en el análisis bivalente, al introducir la insuficiencia renal en el análisis multivariante, sólo es predictora independiente de NT-proBNP elevado.

5.3. VALOR PRONÓSTICO DE LA ANEMIA Y LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS.

La mortalidad intrahospitalaria en el ingreso índice fue del 5.1 %, similar al registro SEMI-IC, 6.1%, y superior al estudio ADHERE, 3.6 %, o al estudio OPTIMIZE-HF, 3.8 %, probablemente porque, aunque la edad de los

pacientes y la prevalencia de anemia eran similares, en nuestro estudio había una mayor frecuencia de insuficiencia renal, factor de mal pronóstico, y de ingresos previos por IC, y por lo tanto de IC más avanzada^{109,110,126}. La mortalidad también fue más frecuente en los pacientes con anemia y cuanto menor era la hemoglobina¹⁰⁹.

La mortalidad global al año fue de un 23.7 %, siendo del 34.8 % en el grupo anemia y del 14.9 % en el de no anemia ($p=0.004$). El 31.8 % reingresaron por IC y el 47.4 % tuvieron algún evento al año. En el estudio de Redondo-Bermejo, con un seguimiento de 18 meses, la mortalidad y los reingresos por IC fueron menores (17.6 % y 14.4 %, respectivamente)¹¹. En otros trabajos, como el de Formiga, realizado con pacientes con IC aguda de novo, la mortalidad al año en anémicos fue del 29 % y en no anémicos del 19 %, pero no había diferencias estadísticamente significativas²⁰. Más recientemente, en un metanálisis realizado en 2008 con un periodo de seguimiento de 6 meses a 5 años, la mortalidad fue del 46.8 % en pacientes anémicos y del 29.5 % en pacientes no anémicos, probablemente porque el tiempo de seguimiento fue mayor²³. Al final de nuestro estudio, tras un seguimiento medio de 19 ± 13 meses, los porcentajes se asemejan más, con una mortalidad total del 41 %, 52.2 % en anémicos y 32.2 % en no anémicos.

En la mayoría de los estudios se ha visto que la anemia es un factor independiente de mortalidad y que está asociada a un peor pronóstico y a un mayor riesgo de hospitalización^{12,15,16,18,19,22,23}. En nuestro estudio los pacientes con anemia tenían una supervivencia acumulada y libre de eventos al año menor que los que no tenían anemia pero no se obtuvieron

diferencias en cuanto a la supervivencia libre de reingresos por IC. Así, los pacientes con anemia tenían mayor riesgo de muerte (HR 2.648; IC 95 % 1.348–5.204, $p=0.004$) y evento combinado al año (HR 1.993; IC 95 % 1.258–3.156, $p=0.003$) pero no de reingresos por IC (HR 1.691; IC 95 % 0.953–3.001, $p=0.073$). Los resultados fueron similares a los de Redondo-Bermejo (2007) donde encontraron una asociación entre un menor valor de hemoglobina al alta hospitalaria y un mayor riesgo de muerte (RR=1.232; IC 95 %, 1.103–1.375) y de evento combinado (muerte o reingreso por IC) (RR=1.152; IC 95 % 1.058–1.255) pero no de reingreso por IC no fatal (RR=1.081; IC 95 % 0.962–1.215)¹¹.

En el análisis multivariante, la anemia fue un factor independiente de mortalidad (HR 2.541, IC 95 % 1.226–5.265) y evento combinado al año (HR 1.802, IC 95 % 1.122–2.894), al igual que en la mayoría de los estudios previos^{19,23}. En el realizado por Sánchez-Torrijos, la anemia era factor predictor independiente de mortalidad (HR 1.85, IC 95 % 1.12–3.06) pero también, a diferencia de nuestro estudio, de reingresos por IC (HR 1.87, IC 95 % 1.28–2.74)²⁴. Sin embargo, en algunos estudios no se ha encontrado esta relación, como en el de Formiga, donde la hemoglobina al ingreso no era un factor predictor pronóstico independiente de muerte al año ni tenía influencia en la readmisión (esto último igual que en nuestro estudio)²⁰.

Cuando se realizó el análisis de la hemoglobina como variable cuantitativa, por cada gramo de descenso en la cifra de hemoglobina aumentaba en un 15.9 % el riesgo de muerte y en un 11.3 % el riesgo de evento. En un análisis retrospectivo de 9107 pacientes hospitalizados por IC

el riesgo de muerte aumentó en un 10.2 % y en estudios prospectivos, en un 14.2 %, datos similares a los nuestros¹⁹. En el estudio de Sánchez-Torrijos, el aumento en el riesgo de muerte por cada descenso de hemoglobina fue mayor, de un 20.5 %²⁴.

La elevación de TnT, H-FABP y NT-proBNP están asociados también a un peor pronóstico. Se usaron como puntos de corte los valores de la curva ROC de mortalidad total (objetivo principal), con un área bajo la curva de 0.68 a 0.76, según el marcador, y, por lo tanto, con un adecuado nivel de discriminación. Se observó que TnT (≥ 0.01 ng/mL), H-FABP (≥ 4.988 ng/mL) o NT-proBNP (≥ 3818 pg/mL) elevados eran predictores de mortalidad y evento combinado al año, pero sólo TnT elevada era predictora de reingresos por IC.

En el análisis multivariante de Cox, anemia, H-FABP y NT-proBNP elevados eran factores independientes de mortalidad. En cuanto a eventos, fueron anemia y NT-proBNP elevado. No había factores independientes asociados a reingresos IC. TnT elevada no era predictora independiente de muerte, de reingreso por IC ni de evento combinado. H-FABP alto elevaba el riesgo de muerte en 2.45 veces y NT-proBNP elevado aumentaba el riesgo de muerte y evento en 3.57 y 2.02 veces, respectivamente.

En la mayoría de los estudios, TnT es un predictor independiente de mortalidad y eventos, a diferencia de nuestro estudio donde, tras el análisis multivariante, no aumentaba el riesgo de mortalidad ni de evento combinado. En el estudio de Pascual-Figal, con pacientes ambulatorios con IC no isquémica, TnT > 0.01 ng/mL, tras el ajuste multivariante de Cox, era

predictora de eventos adversos (mortalidad cardiaca o trasplante cardiaco) con una HR de 1.359 (IC 95 % 1.037–1.782)¹³⁰. En el de You et al, troponina I también era un predictor independiente de mortalidad (HR 1.10, IC 95 % 1.05–1.15)⁶⁴. Sin embargo, en el estudio de Hudson, realizado en pacientes ambulatorios, la elevación de TnT estaba independientemente asociada a un incremento de eventos (HR 2.42, IC 95 % 1.28–4.55) pero no de muertes⁶¹. En el de Sakhuja también encontraron que TnT elevada era estadísticamente significativa en el análisis univariante, pero al incluir la concentración de NT-proBNP en el análisis multivariante, no era predictora independiente de mortalidad al año¹²⁷.

Tanto H-FABP como NT-proBNP elevados eran predictores independientes de muerte, pero sólo NT-proBNP era de evento combinado. En un estudio de Setsuda, TnT y H-FABP elevados (>4.5 ng/mL), pero no el BNP, eran predictores independientes de eventos (HR 2.24 y 1.95, respectivamente)⁷⁹. No obstante, en el realizado por Niizeki tanto H-FABP (4.3 ng/mL) como BNP eran predictores independientes de eventos cardiacos (muerte cardíaca o reingreso por IC), con HR 5.41 y 2.41, respectivamente⁸⁰.

Tras el seguimiento de los pacientes del estudio PRIDE, en el análisis multivariante demostraban que una concentración de NT-proBNP > 986 ng/L era predictora de muerte al año, con una Hazard ratio de 2.88, inferior a nuestro estudio (para NT-proBNP > 3818 pg/mL, HR=3.57), probablemente porque el NT-proBNP era medido en pacientes que acudían a Urgencias con disnea, con lo que muchos no tendrían IC y los valores del péptido serían

inferiores (mediana fallecidos 3277 vs 5580 pg/mL; mediana supervivientes 299 vs 1850 pg/mL)¹⁰⁶. En el estudio de Schou, establecen como punto de corte el valor de la mediana (1381 pg/mL), con valores de HR ajustada para mortalidad (HR=2.40, IC 95 % 1.40–4.10), similar al estudio Val-HeFT (“Valsartan Heart Failure”) y COPERNICUS (“Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival”), pero también muy inferior a nuestro estudio probablemente porque el punto de corte es mucho menor en todos ellos. En estos estudios también se objetivó, a diferencia del nuestro, que aumentaba el riesgo de hospitalización por cualquier causa^{98,128,129}. En el estudio de Sakhuja, NT-proBNP superior a 3174 ng/L también triplicaba el riesgo de muerte al año (HR 2.76, IC 95 % 1–62–5.36)¹²⁷. En el COPERNICUS, el riesgo de evento (mortalidad total u hospitalización por IC) (RR=2.4, IC 95 % 1.8–3.4) sí era similar a nuestro estudio (HR=2.57)¹²⁹. En un reciente estudio realizado en España (2008) NT-proBNP y TnT, así como la cistatina C, eran también factores predictores de mortalidad y/o ingresos por IC en el análisis multivariante¹³⁰.

En resumen, en los estudios anteriormente referidos, al igual que en el nuestro, se ha visto que anemia, TnT, H-FABP y NT-proBNP tienen valor pronóstico para mortalidad o para eventos tanto a corto o a largo plazo, aunque en el análisis multivariante, no se ha podido demostrar el valor pronóstico independiente en todos ellos.

En recientes estudios se está empezando a utilizar TnT, marcador de daño miocárdico, junto con el péptido natriurético B (BNP), marcador de sobrecarga miocárdica, como factores pronósticos y para la estratificación

del riesgo^{39,41,48,49,51,55,56,130}. Los pacientes que tenían elevados ambos, eran de más alto riesgo de eventos adversos^{48,52,57,81,89,99,107}. En el estudio realizado por Manzano-Fernández et al (2008), la presencia de dos o más de los marcadores elevados (NT-proBNP > 3345 pg/mL, cistatina C > 1.21 mg/L y/o TnT > 0.011 ng/mL) aumentaba el porcentaje y riesgo de eventos adversos de un 37.1 % (HR 1.43) si tenían un marcador elevado, a un 43.6 % (HR 2.37) si tenían dos, ó a un 66.7 % (HR 3.64) si tenían los tres¹²⁹. Algunos estudios preliminares han mostrado que elevaciones de H-FABP y TnT estaban también asociadas a un peor pronóstico^{73,74,78}. En nuestro estudio sólo se analizó la relación entre marcadores en el análisis de Cox multivariante, ya que no era objetivo del trabajo.

La novedad de nuestro estudio fue estudiar el valor pronóstico combinado de la anemia con la presencia de un marcador miocárdico elevado ya que no hay apenas datos previos. En el estudio de Ralli vieron que la anemia en presencia de TnI detectable, BNP elevado o ambos estaba asociado a un incremento en la mortalidad⁷⁰. También en el estudio de Schou (2007) en pacientes con IC sistólica, los que tenían anemia y NT-proBNP por encima de la mediana (1381 pg/mL) tenían 5 veces más riesgo de muerte⁹⁸.

Nuestros pacientes con combinación de anemia y TnT, H-FABP ó NT-proBNP elevados tenían mayor riesgo de muerte o de evento combinado (no de reingresos por IC) que los que no tenían ninguno o sólo uno de los dos (anemia o marcador elevado). En los que tenían anemia y TnT, H-FABP ó NT-proBNP elevado, el riesgo de muerte al año era 9.72, 9.75 ó 21.91 veces

mayor frente a los que no tenían ni anemia ni algún marcador elevado. El riesgo de evento combinado era 4.72, 4.24 ó 5.74 veces mayor, respectivamente. Igualmente, la supervivencia acumulada y libre de eventos era menor cuando tenían anemia y uno de los marcadores elevados. También se observa que en la mayoría de los casos la presencia de un marcador elevado tiene más implicación pronóstica (muertes y eventos), que la existencia sólo de anemia, y que la existencia de los tres marcadores elevados era también de peor pronóstico.

Según lo anterior, en la práctica clínica la presencia conjunta de anemia y TnT, H-FABP ó NT-proBNP elevado podría tener valor pronóstico. Los pacientes que tendrían peor pronóstico serían los que tienen anemia y NT-proBNP elevado, seguidos de los que tengan anemia y TnT elevada y, posteriormente, anemia y H-FABP elevado. Aunque no se ha analizado detalladamente, ya que no era objetivo del trabajo, se ha visto que el pronóstico en los que tenían anemia era peor cuantos más marcadores estuvieran elevados. No se ha analizado si la presencia de varios marcadores elevados, con independencia de la anemia, empeoraba el pronóstico pero en estudios previos, como ya se ha comentado, y como era de esperar, se ha visto que sí^{26,48,57,73,74,78,81,89,99,107,130}.

En el análisis multivariante, también hay que destacar el hecho de que la insuficiencia renal, reconocido factor de mal pronóstico en la IC^{61,64,131-133}, no tuviera valor pronóstico independiente de muerte ni evento combinado en nuestro estudio, datos similares a los de Redondo-Bermejo y Sánchez-Torrijos^{11,24}.

5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los grupos anemia y no anemia eran bastante homogéneos y no presentaban diferencias significativas en sus características epidemiológicas y comorbilidad con lo que se controlaban mejor todos los aspectos que pudieran alterar los niveles séricos de los marcadores miocárdicos, tales como la edad, insuficiencia renal y cardiopatía isquémica previa.

1. Los pacientes se recogieron en el ingreso con niveles de marcadores en fase de descompensación. En estudios previos se ha visto su utilidad pronóstica en fase de descompensación (Ej. estudio ADHERE¹²⁶) pero debido a que se recogieron en las primeras 72 horas y no a la llegada a Urgencias, los niveles podrían variar según el grado de compensación del paciente.
2. La edad y pluripatología de los pacientes era muy elevada lo que dificultó su seguimiento y revisión analítica al año. Aunque no se pudieron revisar un 23 % de los pacientes, gracias a la base de datos del hospital se dispuso de la variable “exitus” y “reingreso por IC”. Sin embargo, aquellos que hipotéticamente reingresaron o fallecieron fuera de nuestro hospital no se pudieron recoger. No obstante esto se intentó minimizar con llamadas y entrevistas telefónicas al domicilio y/o a familiares de los pacientes.
3. En muchos estudios se excluyen los pacientes con un valor de creatinina superior a 1.5–2.5 mg/dL. En el presente estudio sólo se excluyeron los pacientes con IR en diálisis, MDRD-4 < 15 mL/min/1.73 kg/m² o creatinina > 3mg/dL ya que se consideró que para tener una

muestra representativa de la población debían incluirse los pacientes con IR moderada-severa dada la elevada prevalencia de la coexistencia con IC (el 63 % de los pacientes con IC tiene algún grado de IR y el 29 % IR severa)³⁵. Además, la presencia de IR en IC es un importante predictor de mortalidad y eventos^{61,64,131-133} por lo que es útil analizar su valor pronóstico junto con la anemia y los marcadores miocárdicos. Sin embargo, en estudios previos se ha visto la elevación de los marcadores en la IR, aunque continúan manteniendo su utilidad pronóstica^{73,91,124,125}. Por ello, se estudió la influencia de la IR en los marcadores de forma cualitativa mediante un análisis de regresión logística. También se realizó un subanálisis excluyendo los pacientes con MDRD-4 < 60 mL/min/1.73 kg/m² y se incluyó la IR en el análisis de regresión múltiple de Cox.

4. En cuanto a la etiología de la anemia, no se investigaron las causas de anemia ferropénica. Además, la IC produce un estado inflamatorio, aumentando la ferritina, como reactante de fase aguda (no se midieron citoquinas ni otros reactantes de inflamación), interfiriendo en la interpretación de si está elevada porque verdaderamente existan niveles altos de depósitos o por la inflamación existente y en este caso el hierro disponible para la eritropoyesis podría ser escaso. En ambos casos, la etiología de la anemia se hubiera clasificado como anemia de enfermedad crónica y, aunque en el segundo caso habría asociada una ferropenia, el mecanismo principal sería también la inflamación.
5. No se dispone en la bibliografía previa de valores de referencia de los marcadores elevados o no según la presencia de anemia, por lo que se

usó el valor de la mediana, ya que el área bajo la curva ROC era muy bajo (<0.5), sin capacidad de discriminación ni de demostrar diferencias entre los grupos. Sin embargo, en el análisis del valor pronóstico de los marcadores, los puntos de corte para predecir la mortalidad total al año (objetivo principal) sí se establecieron mediante las curvas ROC ya que los valores del área de la curva y su intervalo de confianza no incluían al 0.50. Los valores fueron de 0.680, 0.710 y 0.764, según se tratara de TnT, H-FABP y NT-proBNP, lo que significa que un individuo seleccionado aleatoriamente del grupo de fallecidos tenía el 68 %, 71 % ó 76 % de las veces un valor de TnT, HFABP y NT-proBNP mayor que un individuo elegido al azar del grupo de supervivientes. No se usó el valor de la mediana ya que la sensibilidad era menor, lo que no nos interesaba ya que lo que se pretendía era clasificar lo más exactamente posible los pacientes con peor pronóstico para intensificar el seguimiento y tratamiento. A efectos prácticos, se ha usado el mismo valor de corte de los marcadores en la probabilidad de evento combinado y reingreso por IC al año y al seguimiento, objetivos secundarios. Los puntos de corte usados en la bibliografía para el valor pronóstico eran muy similares a nuestro estudio en cuanto a TnT (0.01 ng/mL) y H-FABP (4.3 a 5.4 ng/mL). Con NT-proBNP hay mucha más variabilidad siendo desde 895 a 3700 pg/mL, según el valor de la mediana o de la curva ROC y según los diferentes estudios.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La anemia en pacientes con IC ingresados en un Servicio de Medicina Interna es muy prevalente (44.2%), siendo principalmente ferropénica y de enfermedad crónica. El porcentaje de anémicos con tratamiento es muy bajo.
2. Los pacientes con anemia tienen con mayor frecuencia fracción de eyección conservada, mayor deterioro de la clase funcional de la NYHA e ingresos previos por IC. No se ha objetivado una estancia hospitalaria mayor en los pacientes anémicos.
3. La prevalencia de anemia en pacientes con IC continúa siendo muy elevada al año (55%), con un porcentaje de pacientes tratados también muy bajo.
4. La anemia en los pacientes con IC es predictora independiente de mortalidad y evento combinado por lo que se debería insistir en diagnosticarla y tratarla para poder mejorar el pronóstico de la IC.
5. Los marcadores miocárdicos, en especial H-FABP y NT-proBNP, están aumentados en los pacientes con IC y anemia, lo que puede indicar que el grado de isquemia cardíaca es mayor en dichos pacientes.
6. Los pacientes ingresados por IC con marcadores miocárdicos elevados tienen más muertes y eventos al año. Sin embargo, tras el análisis multivariante, sólo NT-proBNP y H-FABP son predictores

independientes de mortalidad, y NT-proBNP, de evento combinado. TnT elevada es el único factor predictor de reingresos por IC.

7. En este estudio los puntos de corte obtenidos para predecir mortalidad en pacientes con IC mediante curvas ROC fueron para TnT >0.01 ng/mL, H-FABP >4.988 ng/mL y NT-ProBNP >3818 pg/mL.
8. La mortalidad y los eventos adversos en los pacientes con IC a lo largo del seguimiento total continúan siendo más frecuentes en aquellos con anemia y/o algún marcador elevado, aunque el riesgo es mucho mayor en el primer año de seguimiento.
9. Los pacientes ingresados por IC con anemia y un marcador miocárdico elevado (TnT+, HFABP+ ó NT-ProBNP+) tienen un mayor porcentaje de muertes y eventos combinados que si sólo tienen anemia. El riesgo de muerte y evento al año es desde 3 a 17 veces mayor, según el marcador.
10. Valorar la presencia de anemia junto con la determinación de los niveles de NT-ProBNP, TnT ó H-FABP al ingreso del paciente con IC ayudaría a establecer su pronóstico al año. Aquellos con anemia y un marcador elevado (TnT+ >0.01 ng/mL, H-FABP+ >4.988 ng/mL ó NT-ProBNP+ >3818 pg/mL) conformarían grupos de mayor riesgo que posiblemente se beneficiarían de intensificar su vigilancia y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (2): 163-170.
- 2- De la Fuente Cid R, Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, Lado Lado F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. Proporciones de epidemia. *An Med Interna* 2007; 24 (10): 500-504.
- 3- Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the North of Spain). *Am J Cardiol* 2001; 87 (12): 1417-1419.
- 4- Muñiz García J, Crespo Leiro MG, Castro Beiras A. Insuficiencia cardiaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 Supl F: 2-8.
- 5-Roig E. La anemia en la insuficiencia cardíaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (1): 10-12.
- 6- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (10):1041-1049.
- 7- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 Supl C: 4-9.
- 8- Fonarow GC. Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2008; 155 (2): 200-207.
- 9- Muñoz R, Comin J, Cuenca J, Delgado J. Insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 Supl 1: 48-57.
- 10- Follath F. Ischemic versus non-ischemic heart failure: should the etiology be

determined? Heart Fail Monit 2001; 1 (4): 122–125.

11– Redondo–Bermejo B, Pascual–Figal DA, Hurtado–Martínez JA, Monserrat–Coll J, Peñafiel–Verdú P et al. Determinantes clínicos y valor pronóstico de la hemoglobina en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca sistólica. Rev Esp Cardiol 2007; 60 (6): 597–606.

12– Tang YD, Katz SD. Anemia in Chronic Heart Failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation 2006; 113 (20): 2454–2461.

13– Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? J Nephrol 2004; 17 (6): 749–761.

14– Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. Am Heart J 2005; 149 (3): 391–401.

15– Tang YD, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. Heart Fail Rev 2008; 13 (4): 387–392.

16– Anand IS. Anemia and chronic heart failure. Implications and treatment options. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (7): 501–511.

17– Tang WH, 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 (5): 569–576.

18– Anand IS. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. Heart Fail Rev 2008; 13 (4): 379–386.

19– Pagourelas ED, Koumaras C, Kakafika AI, Tziomalos K, Zorou PG, Athyros VG et al. Cardiorenal anemia syndrome: do erythropoietin and iron therapy have a place in the treatment of heart failure? Angiology 2009; 60 (1): 74–81.

20– Formiga F, Chivite D, Castañer O, Manito N, Ramón JM, Pujol R. Anemia in new-onset congestive heart failure inpatients admitted for acute decompensation.

Eur J Intern Med 2006; 17 (3): 179–184.

21– Grau–Amorós J, Formiga F, Jordana–Comajuncosa R, Urrutia A, Aramburu Bodas O, Ceresuela LM. Prevalencia de la anemia en la insuficiencia cardiaca. Resultados del estudio GESAIC. Rev Clin Esp 2008; 208 (5): 211–215.

22– Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2002; 4 (6): 681–686.

23– Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (10): 818–827.

24– Sanchez–Torrijos J, Gudín–Uriel M, Nadal–Barangé M, Jacas–Osborn V, Trigo–Bautista A, Giménez–Alcalá M et al. Valor pronóstico de las cifras de hemoglobina en el momento del alta en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol 2006; 59 (12): 1276–1282.

25– Okonko DO, Anker SD. Anemia in Chronic Heart Failure: Pathogenetic Mechanisms. J Card Fail 2004; 10 Supl 1: 5–9.

26– Clark AL, Cleland JG. Anemia and Chronic Heart Failure. Are we asking the right questions? Circulation 2005; 112 (12): 1681–1683.

27– Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? Am Heart J 2004; 147 (5): 924–930.

28–Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. Curr Opin in Cardiol 2008; 23 (2): 141–147.

29–Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. Heart Fail Rev 2008; 13 (4): 393–404.

- 30– RED–HF trial. Reduction of events with darbepoetin alfa in heart failure trial. URL disponible en: www.clinicaltrials.gov/NTC00358215.
- 31– Iron supplementation in heart failure patients with anemia: The IRON–HF study. URL disponible en: www.clinicaltrials.gov/NTC00386126.
- 32– FAIR–HF. Ferinject assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure. URL disponible en: www.clinical.trials.gov/NTC00520780.
- 33– Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Supl 3: 14–18.
- 34– Chonchol M, Nielson C. Hemoglobin levels and coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155 (3): 494–498.
- 35– Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, Sandach A, Behar S, Caspi A et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29 (8): 1029–1036.
- 36– Petrie CJ, Mark PB, Weir RA. Broken pump or leaky filter? Renal dysfunction in heart failure a contemporary review. *Int J Cardiol* 2008; 128 (2): 154–165.
- 37– Melloni C, Peterson ED, Chen AY, Szczech LA, Newby LK, Harrington RA et al. Cockcroft–Gault versus modification of diet in renal disease. Importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non–ST–segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (10): 991–996.
- 38– National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 supl 1): 1–266.
- 39– Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20 (3): 201–210.

- 40– Jortani S, Prabhu S, Valdes R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem* 2004; 50 (2): 265–278.
- 41– Setsuda K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002; 113 (9): 717–722.
- 42– Goto T, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Sato K, Ueda R, Dohi Y. Circulating concentrations of cardiac proteins indicate the severity of congestive heart failure. *Heart* 2003; 89 (11): 1303–1307.
- 43– Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004; 90 (10): 1110–1113.
- 44– Wang TJ. Significance of circulating troponins in heart failure: if these walls could talk. *Circulation* 2007; 116 (11): 1217–1220.
- 45– Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11 (7): 504–509.
- 46– Xue C, Yu H, Li R, Wo J, Cui J, Cheng H et al. Clinical significance of serum cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Chin Med J* 2003; 116 (3): 469–471.
- 47– Latini R, Masson S, Anad IS, Missov E, Carlson M, Vago T et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116 (11): 1242–1249.
- 48– Sato Y, Kuwabara Y, Taniguchi R, Nishio Y, Miyamoto T, Fujiwara H et al. Malignant link between chronic heart failure and acute cardiac decompensation in patients with persistently increased serum concentrations of cardiac troponin. *Int J Card* 2008; 126 (2): 171–176.
- 49– Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS et al.

Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358 (20): 2117–2126.

50–Perna ER, Macín SM, Cimbaro Canella JP, Alvarenga PM, Ríos NG, Pantich R et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 99 (2): 253–261.

51–Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358 (20): 2148–2159.

52– Horwich TB, Patel J, MacLellan R, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108 (7): 833–838.

53– Setsuda K, Seino Y, Ogawa T, Ohtsuka T, Seimiya K, Takano T. Ongoing myocardial damage in chronic heart failure is related to activated tumor necrosis factor and Fas/Fas ligand system. *Circ J* 2004; 68 (8): 747–750.

54– Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999; 138 (1): 95–99.

55– Potluri S, Ventura HO, Mulumudi M, Mebra MR. Cardiac troponin levels in heart failure. *Cardiol Rev* 2004; 12 (1): 21–25.

56– Taniguchi R, Sato Y, Yamada T, Ooba M, Higuchi H, Matsumori A et al. Combined measurements of cardiac troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in patients with heart failure. *Circ J* 2004; 68 (12): 1160–1164.

57– Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89 (6): 691–695.

- 58– Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patients identification. *Circulation* 2004; 110 (16): 2376–2382.
- 59– Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006; 113 (16): 1958–1965.
- 60– Setsuda K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84 (5): 608–611.
- 61– Hudson MP, O’Connor CM, Gattis W, Tasissa GA, Hasselblad V, Holleman CM et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004; 147 (3): 546–552.
- 62– Eggers KM, Lagerqvist B, Oldgren J, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008; 156 (3): 588–594.
- 63– Ilva T, Lassus J, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur Heart Fail* 2008; 10 (8): 772–779.
- 64– You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J* 2007; 153 (4): 462–470.
- 65– Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*

2001; 103 (3): 369–374.

66– Bozbas H, Yildirim A, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clin Med Res* 2006; 4 (1): 79–84.

67– Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142 (9): 786–791.

68– Buhaescu I, Izzedine H, Covic A. Cardiac troponins in renal failure– time for an optimistic consensus? *Int J Clin Pract* 2005; 59 (11): 1317–1325.

69– Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2005; 51 (11): 2059–2066.

70– Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 150 (6): 1220–7.

71– Soler Díaz A, Garrido Fernández M, Navarro Castelló R, Díaz Torres J. Marcadores séricos bioquímicos cardíacos. Creatinfosfoquinasa sérica total. Lactatodeshidrogenasa. Glutámico oxalacético transaminasa. *PortalesMédicos.com* (en línea) 2007 October 3. URL disponible en:
<http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/715/1/Marcadores-sericos-bioquimicos-cardiacos-Creatinfosfoquinasa-serica-total-CPK-creatinquinasa-CK-total-Lactodeshidrogenasa-LDH-Glutamico-oxalacetico-transaminasa-GOT-AST.html>.

72– Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M et al. The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (1): 22–29.

73– Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma

markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005; 352 (1–2):15–35.

74– Azzazy HM, Pelsers MM, Christenson RH. Unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications. *Clin Chem* 2006; 52 (1): 19–29.

75– Arimoto T, Takeishi Y, Shiga R, Fukui A, Tachibana H, Nozaki N et al. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2005; 11 (1): 56–60.

76– Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, Kelly DP. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation* 1996; 94 (11): 805–812.

77– Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T et al. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; 72 (1): 109–114.

78– Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Cardiac Fail* 2007; 13 (2): 120–127.

79– Setsuda K, Seino Y, Kitahara Y, Arau M, Ohbayashi T, Takano T et al. Elevated levels of both cardiomyocyte membrana and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; 72 (4): 569–574.

80– Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takahashi T, Okuyama H, Takabatake N et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ J* 2005; 69 (8): 922–927.

81– Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS et al. BNP consensus panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive heart failure* 2004; 10 (5 supl 3): 1–30.

82– Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006; 175 (6): 611–617.

83– Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (25): 2357–2368.

84– de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345 (14): 1014–1021.

85– Maeder MT, Mueller C, Pfisterer ME, Buser PT, Brunner–La Rocca HP. Use of B-type natriuretic peptide outside of the emergency department. *Int J Cardiol* 2008; 127 (1): 5–16.

86– Isaac D. Biomarkers in heart failure management. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23 (2): 127–133.

87– Tsutamoto T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Tanaka T, Yamamoto T et al. Direct comparison of transcardiac difference between brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2007; 9 (6–7): 667–673.

88– Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard–Saussine S, Fareh J, Clopton P et al. Pro-B-Type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (19): 1874–1882.

89– Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol*

2008; 101 (3 supl 1): 49–55.

90– Defilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007; 53 (8): 1511–1519.

91– Austin WJ, Bhalla V, Hernández–Arce I, Isakson SR, Beede J, Clopton P et al. Correlation and prognosis utility of B–type natriuretic peptide and its amino–terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126 (4): 506–512.

92– Dickstein K, Cohen–Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole–Wilson P et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933–989.

93– Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119 (14): 1977–2016.

94– Arnold JM, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti N, Haddad H et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006; 22 (1): 23–45.

95– Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, Giannetti N, Haddad H et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart

failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007; 23 (1): 21–45.

96– Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes–Genis A, Ordonez–Llanos J, Santalo–Bel M et al. NT–proBNP testing for diagnosis and short– term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT–proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27 (3): 330–337.

97– Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88 (1): 82–91.

98– Schou M, Gustafsson F, Corell P, Kistorp CN, Kjaer A, Hildebrandt PR. The relationship between N–terminal pro–brain natriuretic peptide and risk for hospitalization and mortality is curvilinear in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2007; 154 (1): 123–129.

99– Masson S, Latini R. Amino–terminal pro–B–type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101 (3 supl 1): 56–60.

100– Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T. Difference in elevation of N–terminal pro–BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non–ST elevation acute coronary syndrome. *Circ J* 2006; 70 (11): 1372–1378.

101– Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbrüchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004; 18 (15): 1928–1930.

102– Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT–proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(8): 787–794.

- 103– Nybo M, Benn M, Mogelvang R, Jensen JS, Schnohr P, Rehfeld JF et al. Impact of hemoglobin on plasma pro-B-type natriuretic peptide concentrations in the general population. *Clin Chem* 2007; 53 (11): 1921–1927.
- 104– Willis MS, Lee ES, Grenache DG. Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 2005; 358 (1–2): 175–181.
- 105– Cournot M, Mourre F, Castel F, Ferrières J, Destrac S. Optimization of the use of B-type natriuretic peptide levels for risk stratification at discharge in elderly patients with decompensated heart failure. *Am Heart J* 2008; 155 (6): 986–991.
- 106– Januzzi JL, Sakhuja R, O`Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dysnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006; 166 (3): 315–320.
- 107– Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008; 101 (2): 231–237.
- 108– Wesler D, Silverberg D, Sheps D, Blum M, Keren G, Schwartz D et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 96 (1): 79–87.
- 109– Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gatti Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH et al. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008; 101 (2): 223–230.
- 110– Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina Interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin* 2002; 118 (16): 605–610.
- 111– Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Onder G, Pedone C, Woodman RC et al.

Anemia, physical disability, and survival in older patients with heart failure. *J Card Fail* 2006; 12 (7): 533–539.

112– Baggish AL, van Kimmenade R, Bayer–Genis A, Davis M, Lainchbury JG, Frampton C et al. Hemoglobin and N–terminal pro–brain natriuretic peptide: Independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure Results from the International Collaborative of NT–proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta* 2007; 381(2): 145–150.

113– Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107 (2): 226–229.

114– De Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K et al. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98 (3): 391–398.

115– Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (12): 2485–2489.

116– Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004; 10 Supl 1: 1–4.

117– Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27 (12): 1440–1446.

118– Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhya B, Wesley–Farrington D et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol* 2004; 93 (8): 1055–1057.

119– Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O´Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006; 151 (2): 457–462.

120– Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett M, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart* 2005; 91 (7): 907–913.

121– Latado AL, Passos LC, Darzé ES, Lopes AA. Comparison of the effect of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 98 (12): 1631–1634.

122– Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Garcia-Acuña JM, Mazon Ramos P, Virgos Lamela A et al. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart* 2006; 92 (6): 780–784.

123– Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, Morrell C, Farrin A, Barth JH et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (21): 2061–2067.

124– Górski J, Hermens WT, Borawski J, Mysliwiec M, Glatz JF. Increased fatty acid-binding protein concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1997; 43 (1): 193–195.

125– Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (3): 582–586.

126– Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008; 101 (2): 231–237.

127– Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52 (8): 1528–1538.

- 128– Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110 (13): 1780–1786.
- 129– Pascual-Figal D, Manzano-Fernández S, Pastor F, Garrido I, Casas T, Sánchez J et al. Valor de la determinación seriada de troponina T en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca no isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (7): 678–686.
- 130– Manzano-Fernández S, Boronat-García M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ et al. Complementary prognosis value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponina T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103 (12): 1753–1759.
- 131– Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (3): 681–689.
- 132– Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004; 10 (6): 467–472.
- 133– Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13 (6): 422–430.

ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS DE FRAMINGHAM

CRITERIOS DE FRAMINGHAM:

Se requiere la existencia de 2 CRITERIOS MAYORES ó 1 MAYOR Y 2 MENORES que no puedan ser atribuidos a otra causa.

CRITERIOS MAYORES

Disnea paroxística nocturna
 Ingurgitación yugular
 Estertores crepitantes
 Cardiomegalia
 Edema agudo de pulmón
 Galope por tercer ruido
 Aumento de presión venosa yugular > 16
 cm H₂O
 Reflujo hepatoyugular

CRITERIOS MENORES

Edemas maleolares
 Tos nocturna
 Disnea de esfuerzo
 Hepatomegalia
 Derrame pleural
 Reducción de 1/3 de la capacidad
 vital
 Taquicardia (≥ 120 lat/min)

CRITERIO MAYOR O MENOR

Pérdida de peso > 4,5 Kg en 5 días en respuesta al tratamiento

ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO PARA EL PACIENTE

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE NECROSIS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y SU RELACIÓN CON LA ANEMIA”

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar, de manera completamente voluntaria, en un estudio que se va a realizar en personas que, como usted, padecen una insuficiencia cardiaca. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Es importante que sepa que en este estudio no se le va a someter a un nuevo tratamiento con un fármaco en investigación cuyos efectos no sean conocidos, ni a ninguna prueba diagnóstica diferente de la que habitualmente solicite su médico. Todos los fármacos que se utilicen se les prescribirá siguiendo las recomendaciones actuales de práctica clínica habitual. No obstante, la legislación española y los principios éticos de confidencialidad exigen que usted conozca los detalles del estudio y conceda su consentimiento a participar en el mismo.

A continuación le informamos sobre la razón de ser del estudio y los aspectos más importantes del mismo.

¿Cuál es su enfermedad?

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad muy común que se origina cuando el corazón no es capaz de bombear la cantidad de sangre apropiada para las necesidades del organismo. Como consecuencia de ello, la sangre se acumula primero en los pulmones, produciendo lo que se conoce coloquialmente como “pulmones encharcados”, que es la razón del ahogo, y después en el resto del organismo dando lugar a la hinchazón de las piernas.

¿Por qué es necesario este estudio?

En los últimos años se han producido avances muy importantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, como consecuencia de la introducción de diversos medicamentos. Sin embargo, existen dudas importantes sobre el origen, mecanismos, tratamiento y significado pronóstico de la anemia, descenso de los glóbulos rojos, cuando aparece conjuntamente con la insuficiencia cardiaca.

¿Qué características deben reunir los pacientes para participar en el estudio?

Teniendo en cuenta la información que anteriormente le hemos aportado, los pacientes que participarán deben tener, como usted, un diagnóstico claro de insuficiencia cardiaca. Además es necesario que acudan a las citas que el médico establezca, para poder realizar un seguimiento adecuado.

¿Cuáles son los objetivos del estudio y qué pruebas diagnósticas y tratamiento se practicarán?

El objetivo de este trabajo es conocer la frecuencia y el valor pronóstico (capacidad de prever ingresos o peor evolución) de la anemia en la insuficiencia cardiaca en diferentes situaciones.

Por participar en el estudio, no se le someterá a ninguna prueba diagnóstica especial, ni a ningún tratamiento que no esté recomendado por las autoridades médicas y sanitarias.

A parte de otras visitas que pueda establecer su médico, para llevar a cabo el estudio se realizará una visita al año con extracción de analítica. La realización de otras pruebas diagnósticas y los cambios de tratamiento los decidirá su médico en función de lo que considere más adecuado para usted.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos por participar en el estudio?

Este estudio no comporta ningún riesgo para usted en cuanto se limita a recoger los datos de su enfermedad y su evolución.

¿Qué sucede si decide abandonar el estudio?

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. Por supuesto, aunque usted abandone el estudio seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por su médico.

¿Cómo se asegurará la confidencialidad de los datos?

Para la realización del estudio debemos conocer algunos de sus datos médicos relacionados con la enfermedad. Estos se registrarán en un cuaderno con un código numérico, cuya correspondencia con la identidad del paciente únicamente conocerá su médico. La recolección y análisis posterior de todos estos datos se realizará garantizando estrictamente su confidencialidad de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de registro. No podrán tener acceso a los datos del estudio, codificados para mantener el anonimato, personas ajenas a la investigación.

ANEXO 3. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE
NECROSIS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y SU RELACIÓN CON LA ANEMIA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, _____

He leído y comprendido la hoja de información que me ha sido entregada y he podido hacer preguntas sobre los objetivos y metodología aplicada en el proyecto “ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE NECROSIS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y SU RELACIÓN CON LA ANEMIA”.

Me he entrevistado con el investigador D. y comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo igualmente que puedo abandonar el estudio:

- a) Cuando quiera.
- b) Sin tener que dar explicaciones ni exponer mis motivos.
- c) Sin que ello repercuta en manera alguna en mi asistencia médica.

Por todo lo anteriormente expuesto, DOY MI CONSENTIMIENTO para participar en el proyecto arriba señalado.

Y para que así conste, firmo en Sevilla, a _____

FDO:

ANEXO 4. CÁLCULO DEL PESO Y DEL FILTRADO GLOMERULAR: FÓRMULAS

CÁLCULO DEL PESO MEDIANTE LA FÓRMULA DE BEHNKE

Para determinar el peso corporal a través del método de Behnke se mide la talla en decímetros y los siguientes doce perímetros en centímetros:

- Hombros: aproximadamente 7 a 8 cm bajo la línea del acromion, con sujeto relajado y a media espiración.
- Tórax: en la línea de los pezones, a media espiración.
- Abdomen normal: a nivel umbilical, relajado y a media espiración.
- Abdomen máximo: al mismo nivel anterior, en máxima inspiración y distensión del abdomen.
- Caderas: a nivel de las prominencias máximas de los glúteos.
- Muslo: inmediatamente bajo la línea del reborde de las nalgas.
- Rodilla: a nivel bicondíleo.
- Pierna: en la prominencia máxima de la pantorrilla.
- Tobillos: a nivel bimalleolar.
- Brazo: en punto medio entre acromion y olecranon, con brazo colgando relajado.

-Antebrazo: en prominencia máxima de antebrazo.

-Muñeca: a nivel de articulación radiocubital.

Tiene un error de estimación de 700 gramos para mujeres y 600 gramos para hombres.

$$\text{Peso (kg)} = \frac{[\text{suma de los perímetros (cm)}]^2 \times \text{talla (dm)}}{339}$$

CÁLCULO DEL FILTRADO GLOMERULAR

Fórmula MDRD-4:

$$FGR (ml / \text{min} / 1.73 m^2) = 186 \times \text{Creatinina suero}^{-1.154} (mg/dl) \times \text{Edad}^{-0.203} (\text{años}) \times 0.742 \text{ si mujer}$$

Ecuación de Cockcroft:

$$\text{Aclaramiento Creatinina (mL / min)} = \frac{(140 - \text{Edad en Años})}{72 \cdot \text{Creatinina (mg / dl)}} \cdot \text{Peso (kg)} \cdot 0.85 (\text{en mujeres})$$

ANEXO 5. EVALUACIÓN FUNCIONAL

ÍNDICE DE BARTHEL

Alimentación	
Dependiente	0
Necesita alguna ayuda	5
Independiente en todo	10
Baño	
Necesita ayuda	0
Independiente	5
Aseo personal	
Necesita ayuda	0
Independiente	5
Vestirse y desvestirse	
Dependiente	0
Necesita ayuda parcial	5
Independiente	10
Control anal	
Incontinente	0
Incontinencia ocasional	5
Contigente	10
Control vesical	
Incontinente	0
Incontinencia ocasional	5
Contigente	10
Uso del W.C.	
Dependiente	0
Necesita alguna ayuda	5
Independiente	10

Traslado cama-silla	
Imposible	0
Ayuda importante, puede sentarse	5
Ayuda mínima (verbal o física)	10
Independiente	15
Paseo	
Imposible	0
Independiente en silla de ruedas	5
Pasea con ayuda de una persona	10
Independiente	15
Subir y bajar escaleras	
No puede	0
Necesita ayuda	5
Independiente	10
PUNTUACIÓN TOTAL	

Barthel

< 20 Dependencia total

20-35 Dependencia grave

40-55 Dependencia moderada

≥60 Dependencia leve

100 Independiente.

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

IAM	1
Insuficiencia cardiaca	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad vascular cerebral	1
Demencia	1
Hemiplejia	2
Enfermedad respiratoria crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica leve	1
Hepatopatía crónica moderada/severa	3
Diabetes sin lesión órganos diana	1
Diabetes con lesión órganos diana	2
Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Leucemia	2
Linfoma	2
Insuficiencia renal crónica	2
SIDA	6
Total	

CUESTIONARIO ABREVIADO DE PFEIFFER	
¿Cuál es la fecha de hoy? (día, mes y año)	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Dónde estamos ahora?	
¿Cuál es su número de teléfono? (sustituir por dirección si no tiene teléfono)	
¿Cuántos años tiene?	
¿Cuál es su fecha de nacimiento? (día, mes y año)	
¿Quién es ahora el presidente del gobierno?	
¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?	
¿Cuáles son los 2 apellidos de su madre?	
Reste de 3 en 3 a partir de 20 hasta llegar a 0	
Puntuación	Nº total de errores

Pfeiffer

0-2 errores Normal.

3-4 errores Deterioro leve.

5-7 errores Deterioro moderado.

8-10 errores Deterioro grave.

ANEXO 6. VALOR PRONÓSTICO EN EL SEGUIMIENTO

En este Anexo se muestra de forma gráfica el valor pronóstico de la anemia y los marcadores miocárdicos a la finalización del estudio.

DISTRIBUCIÓN DE MORTALIDAD Y EVENTO COMBINADO EN EL SEGUIMIENTO SEGÚN CUARTILES DE HEMOGLOBINA.

- Figura A-1. Distribución de mortalidad y evento combinado en el seguimiento por cuartiles según los valores de hemoglobina.

CURVAS DE KAPLAN MEIER EN EL SEGUIMIENTO SEGÚN LA PRESENCIA DE ANEMIA Y/O MARCADORES MIOCÁRDICOS.

- Figura A-2. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia.
- Figura A-3. Curvas de supervivencia acumulada, libre de evento combinado y libre de reingresos por IC en el seguimiento según TnT.
- Figura A-4. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado en el seguimiento según H-FABP.
- Figura A-5. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado en el seguimiento según NT-proBNP.
- Figura A-6. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado según la presencia de anemia y/o TnT elevada.

- Figura A-7. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y/o H-FABP elevado.
- Figura A-8. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y/o NT-proBNP elevado.
- Figura A-9. Curvas de supervivencia acumulada y libre de evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y uno o más marcadores.

PORCENTAJE DE MUERTES Y EVENTOS COMBINADOS EN EL SEGUIMIENTO SEGÚN LA PRESENCIA DE ANEMIA Y CADA UNO DE LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS.

- Figura A-10. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y TnT.
- Figura A-11. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y H-FABP.
- Figura A-12. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y NT-proBNP.
- Figura A-13. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y uno o más marcadores miocárdicos elevados.

RIESGO DE MORTALIDAD Y EVENTO COMBINADO EN EL SEGUIMIENTO

- Figura A-14. Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y TnT.
- Figura A-15. Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y H-FABP.
- Figura A-16. Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y NT-proBNP.
- Figura A-17. Hazard ratio para predecir mortalidad y evento combinado en el seguimiento según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos.

DISTRIBUCIÓN DE MORTALIDAD Y EVENTO COMBINADO EN EL SEGUIMIENTO SEGÚN CUARTILES DE HEMOGLOBINA.

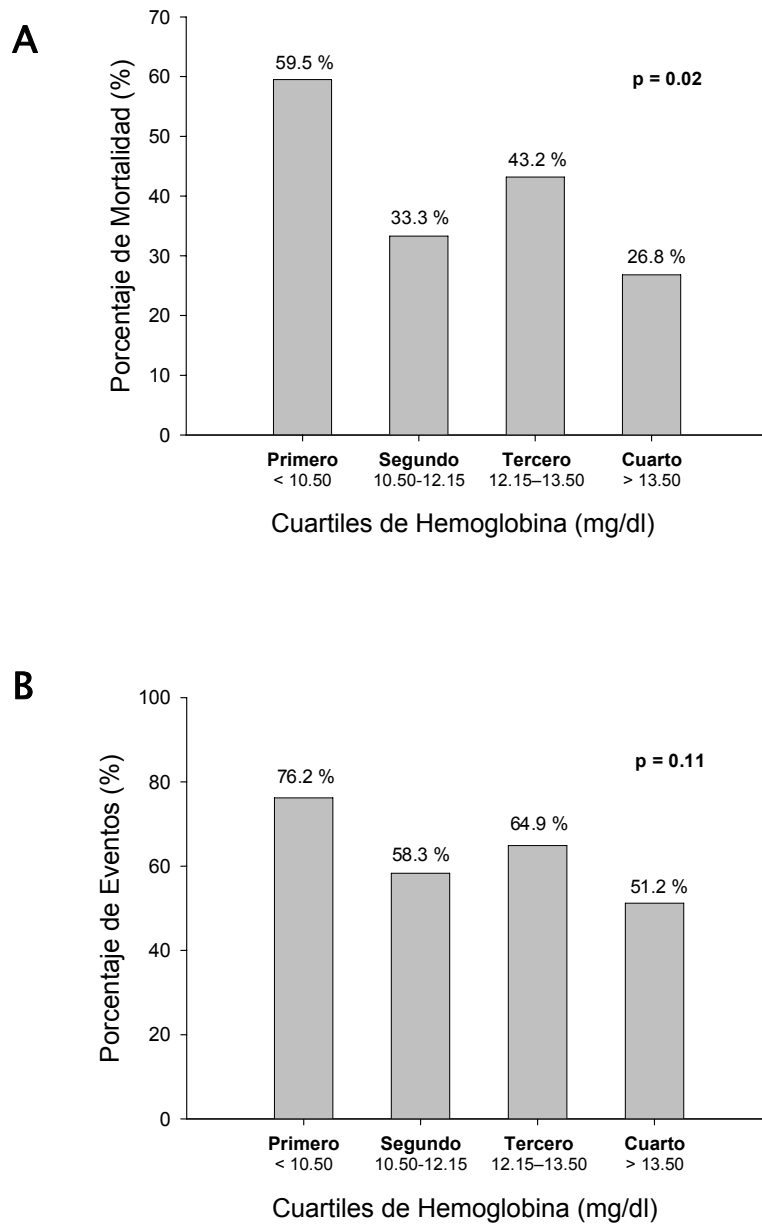


Figura A-1. Distribución de mortalidad (A) y de evento combinado (B) en el seguimiento por cuartiles según los valores de hemoglobina.

CURVAS DE KAPLAN MEIER EN EL SEGUIMIENTO SEGÚN LA PRESENCIA DE ANEMIA Y/O MARCADORES MIOCÁRDICOS.

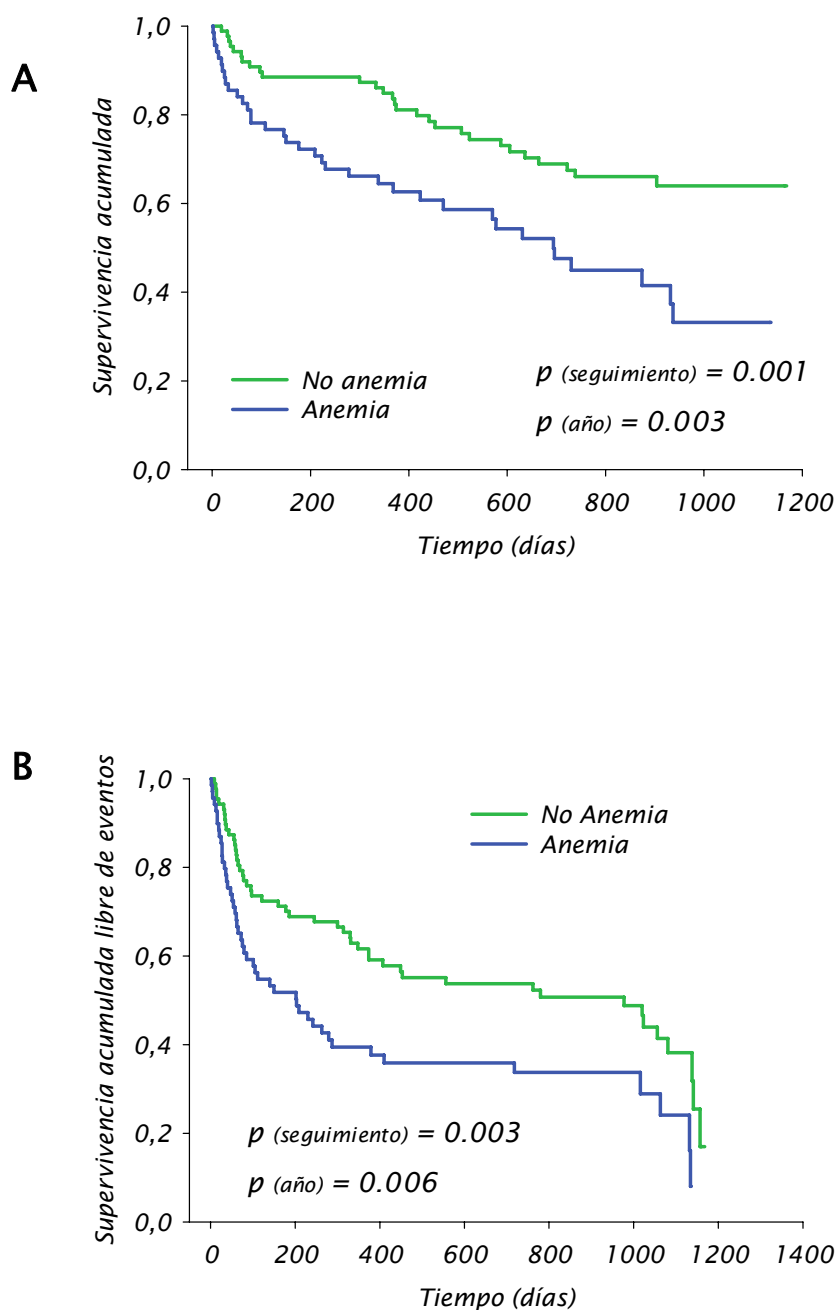


Figura A-2. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia.

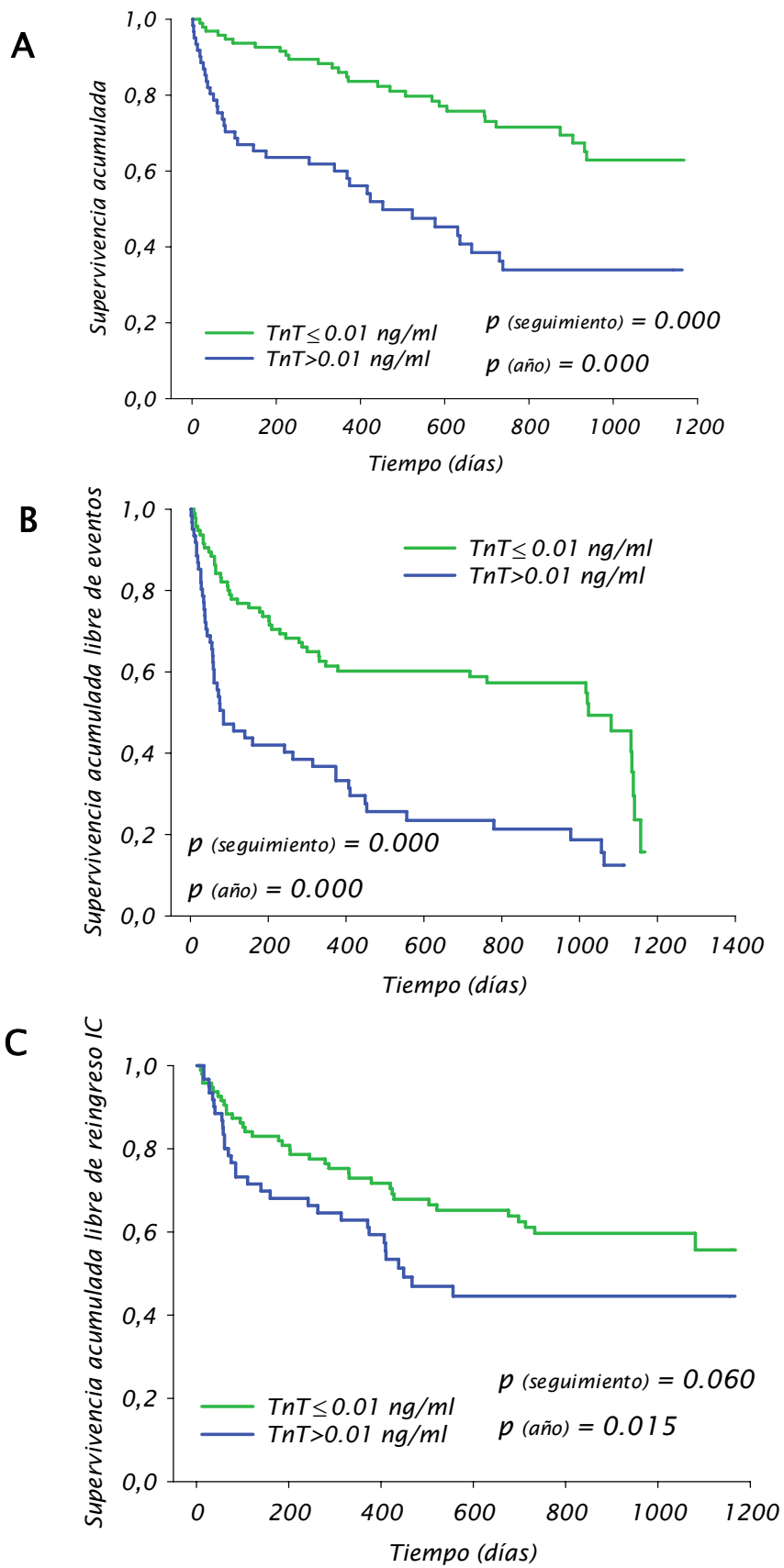


Figura A-3. Curva de supervivencia acumulada (A), libre de evento combinado (B) y libre de reingresos por IC (C) en el seguimiento según TnT. TnT+>0.01 ng/mL.

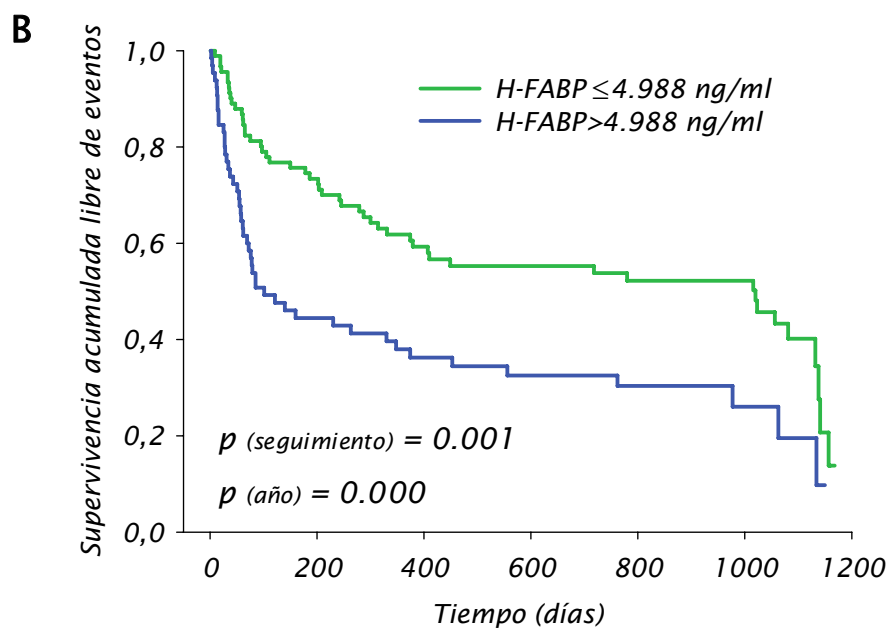
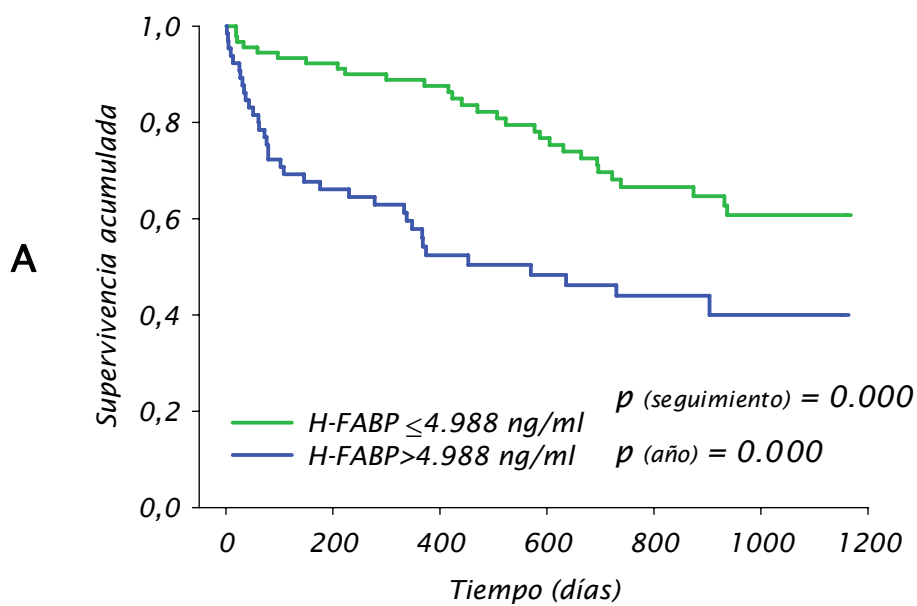


Figura A-4. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según H-FABP. $H\text{-FABP}_+ > 4.988 \text{ ng/mL}$.

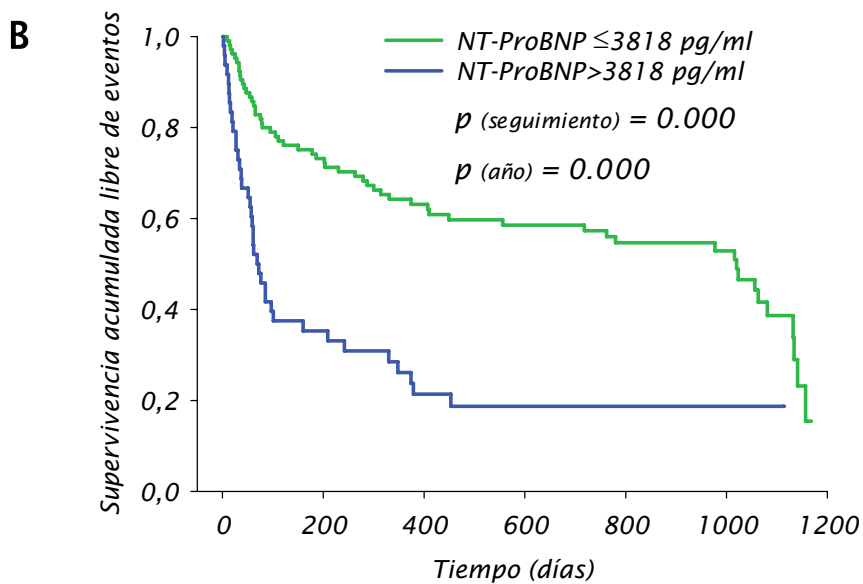
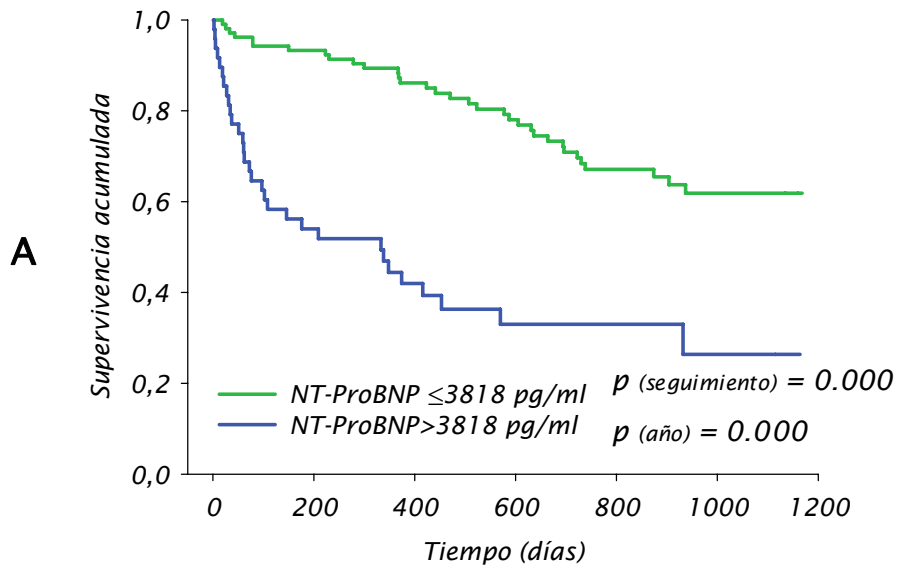


Figura A-5. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según NT-proBNP. NT-proBNP > 3818 pg/mL.

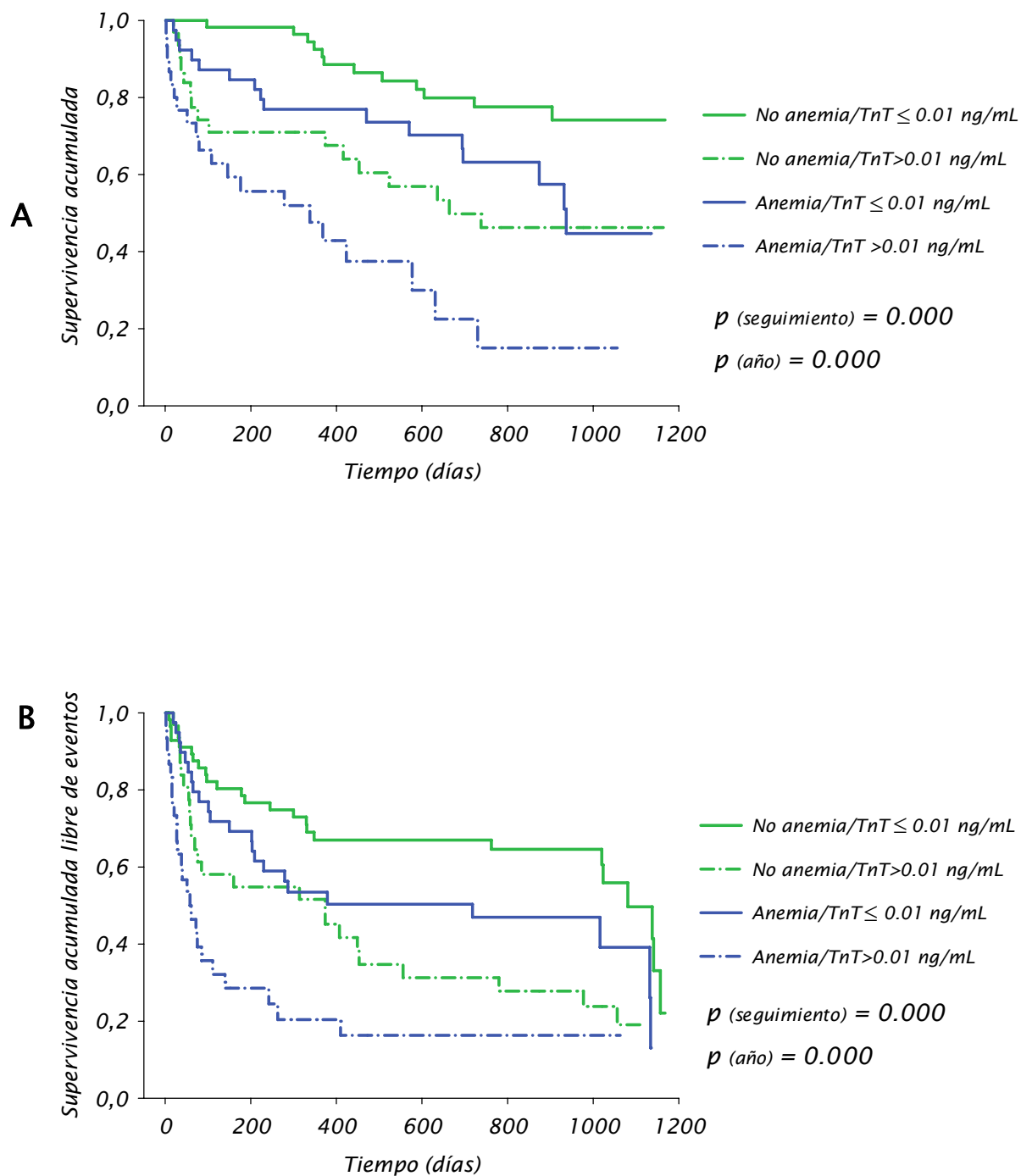


Figura A-6. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y/o TnT elevada. TnT+>0.01 ng/mL.

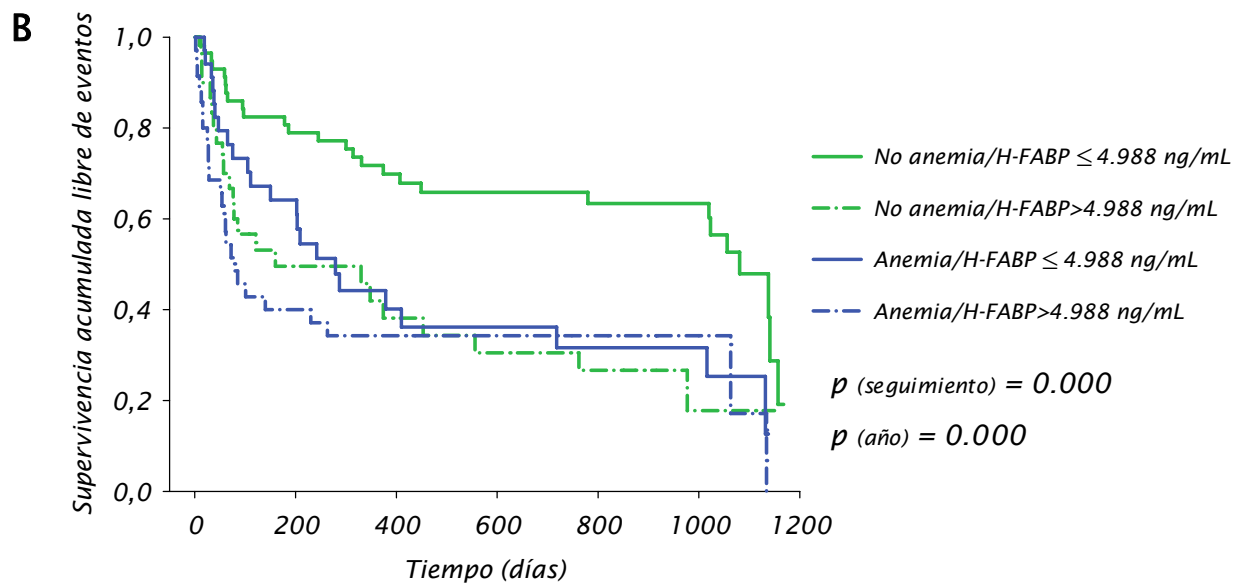
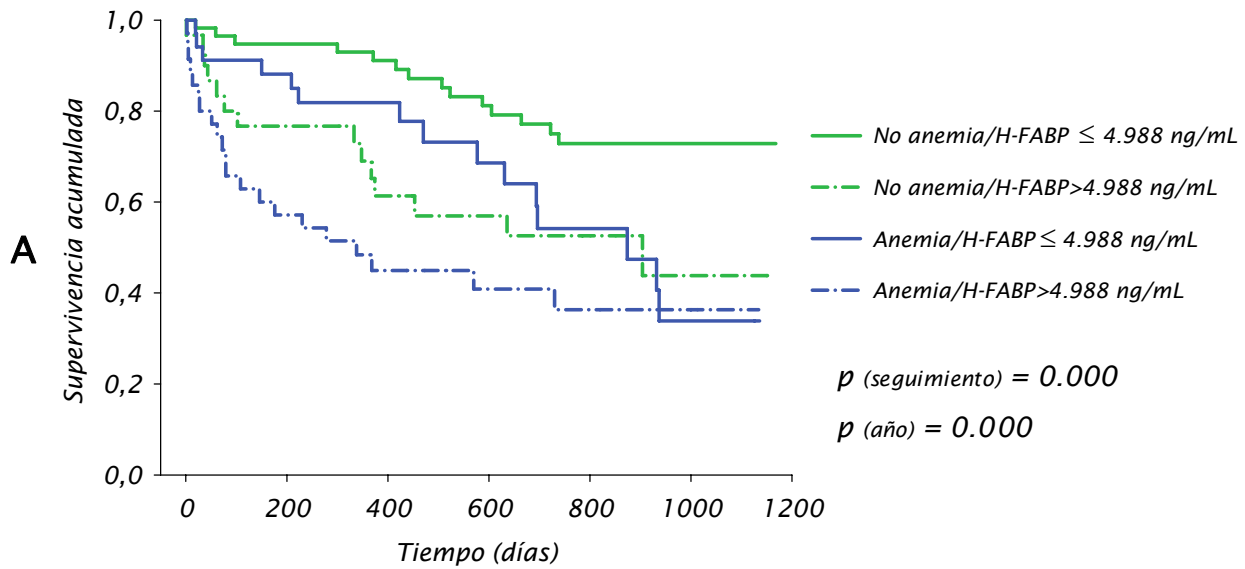


Figura A-7. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y/o H-FABP elevado. H-FABP+ $>$ 4.988 ng/mL.

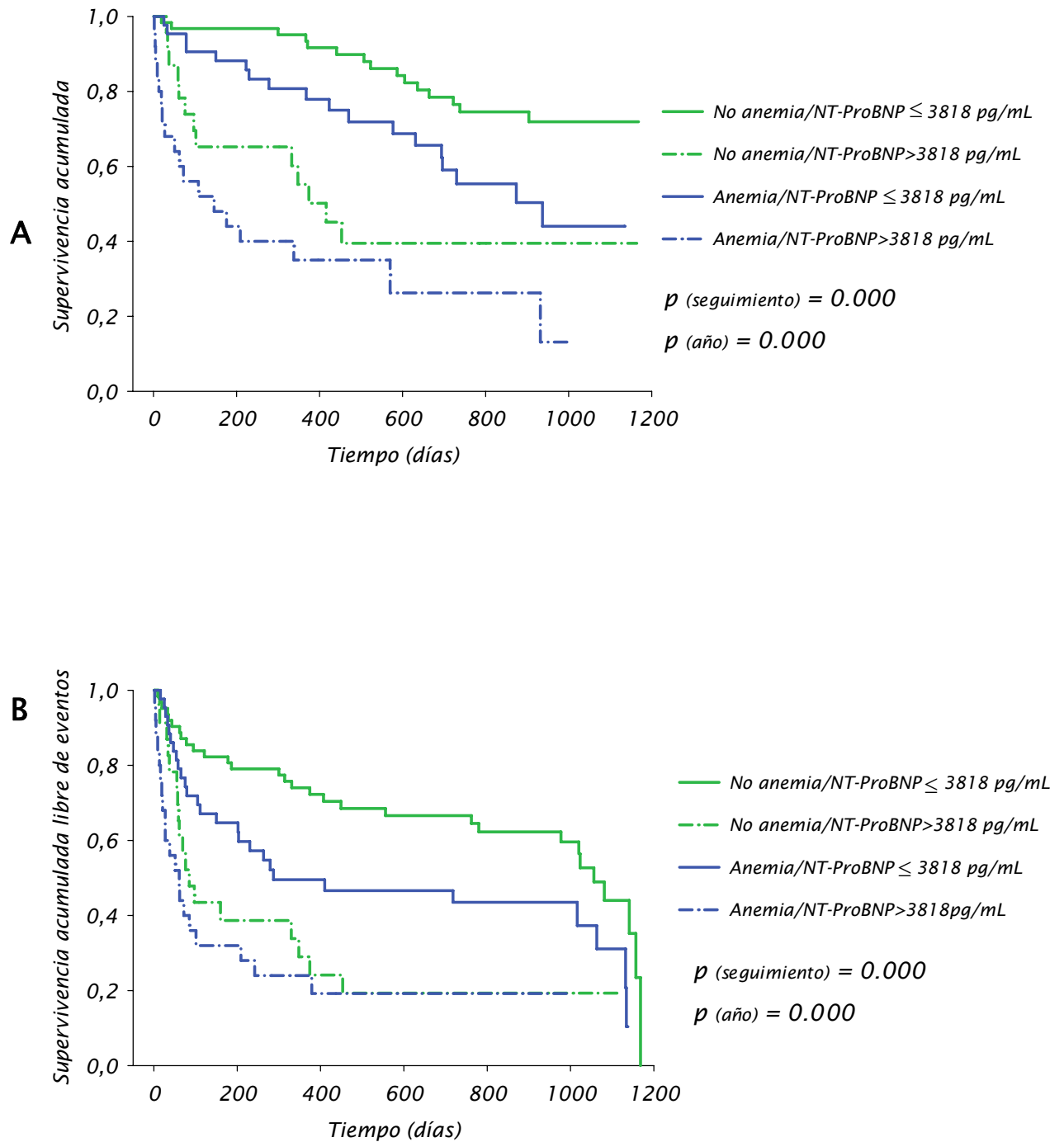


Figura A-8. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y/o NT-proBNP elevado. NT-proBNP+ $>$ 3818 pg/mL.

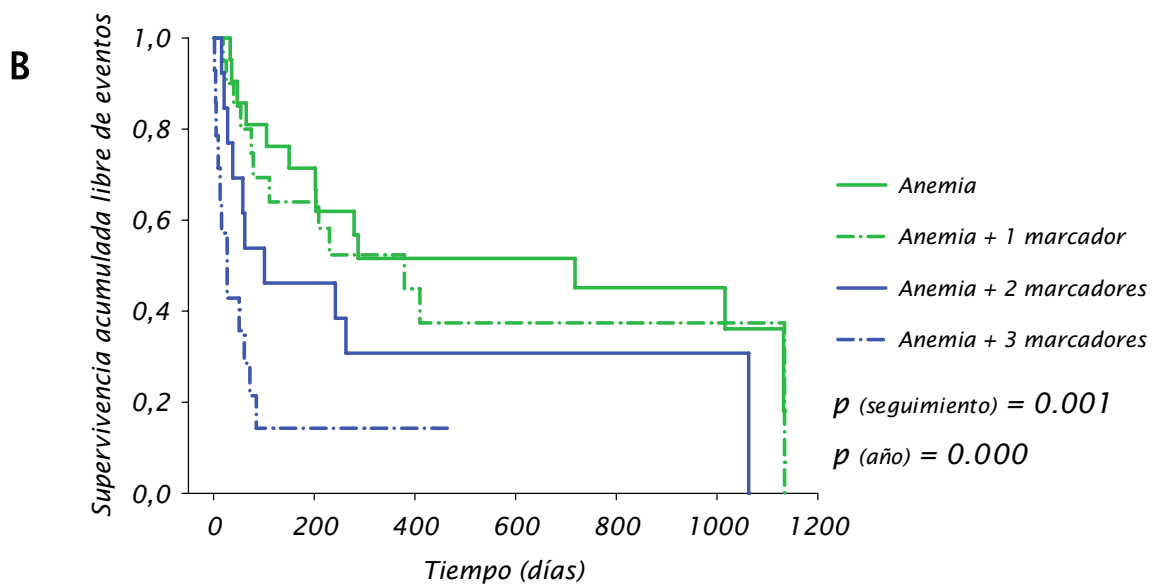
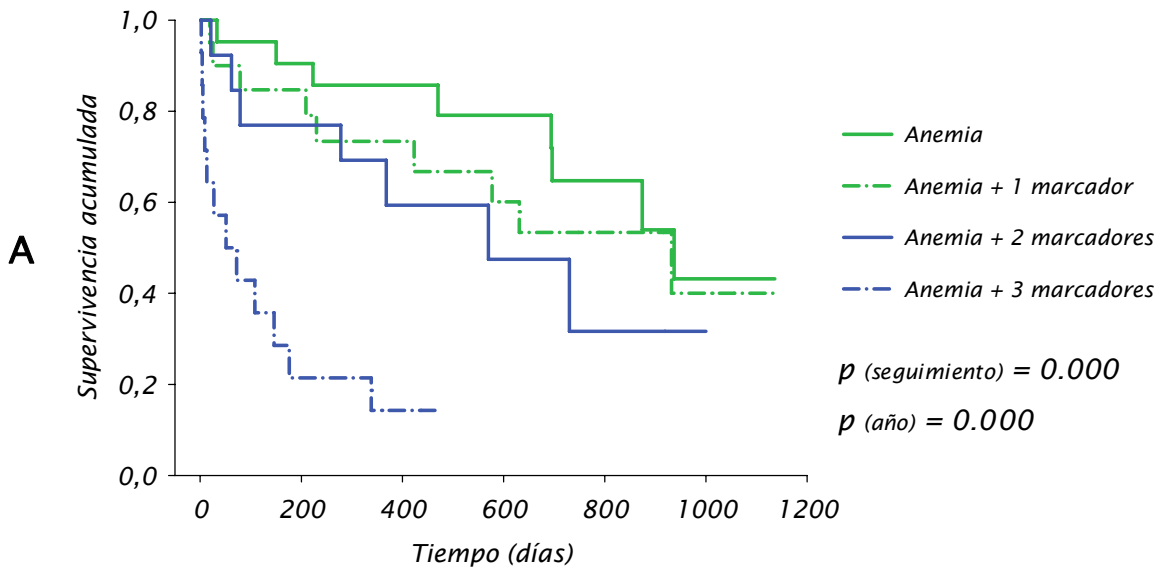


Figura A-9. Curva de supervivencia acumulada (A) y libre de evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y uno o más marcadores elevados.

PORCENTAJE DE MUERTES Y EVENTOS COMBINADOS EN EL SEGUIMIENTO SEGÚN LA PRESENCIA DE ANEMIA Y CADA UNO DE LOS MARCADORES MIOCÁRDICOS.

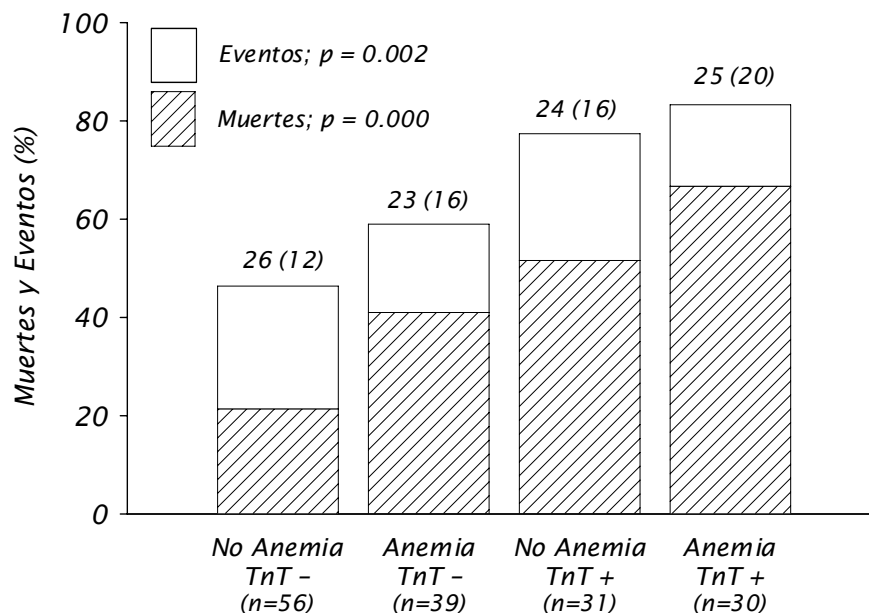


Figura A-10. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y TnT. TnT+ > 0.01 ng/mL.

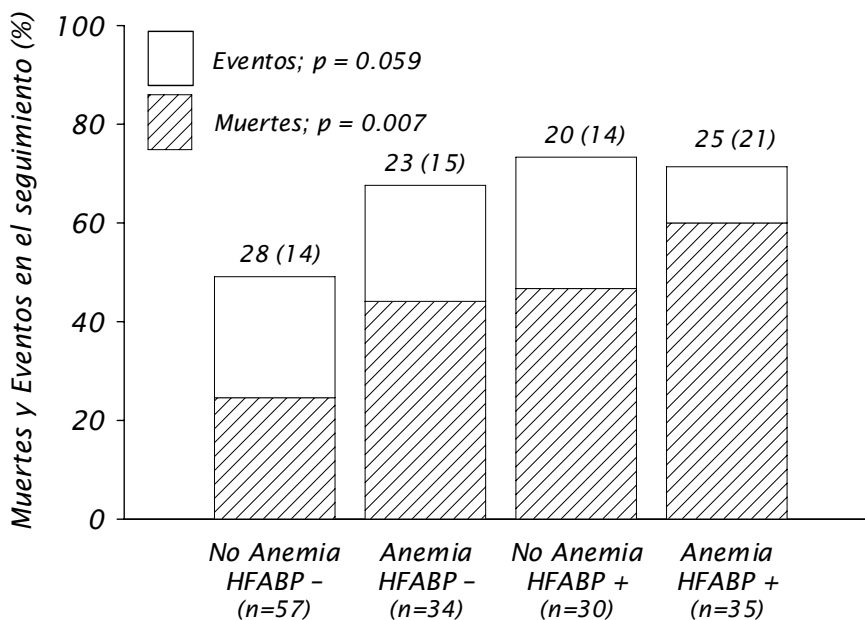


Figura A-11. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y H-FABP. H-FABP+ > 4.988 ng/mL.

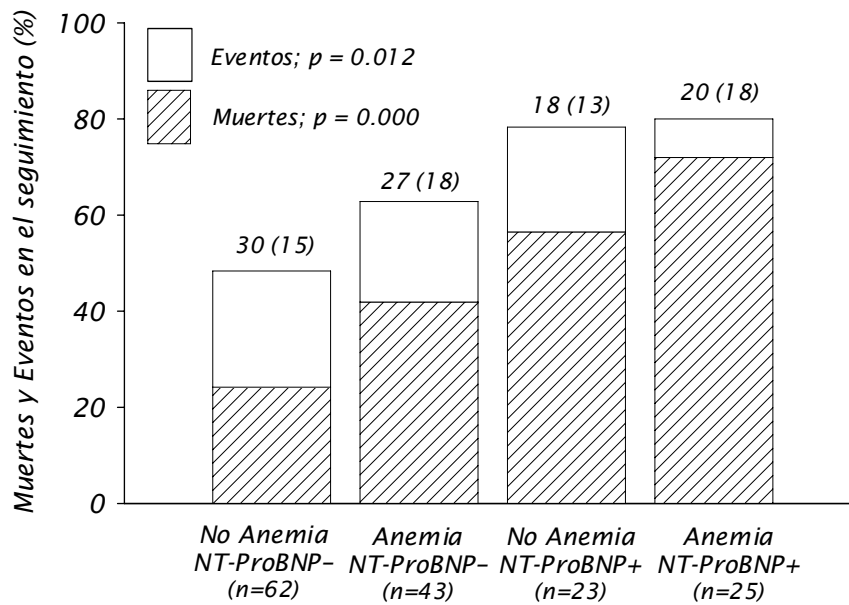


Figura A-12. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y NT-proBNP. NT-proBNP+ > 3818 pg/mL.

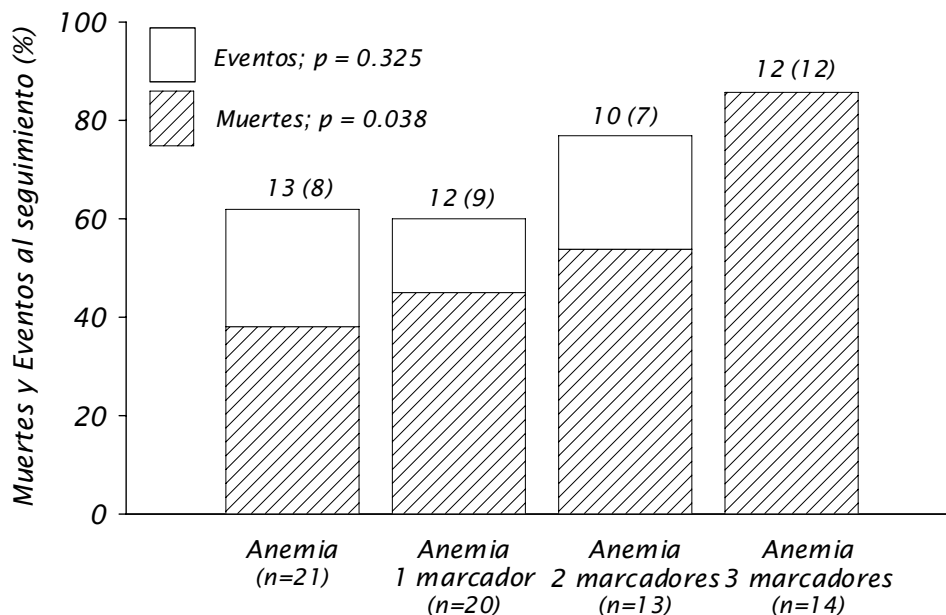


Figura A-13. Porcentaje y número absoluto de muertes y eventos combinados en el seguimiento según la presencia de anemia y uno o más marcadores miocárdicos elevados.

RIESGO DE MORTALIDAD Y EVENTO COMBINADO EN EL SEGUIMIENTO

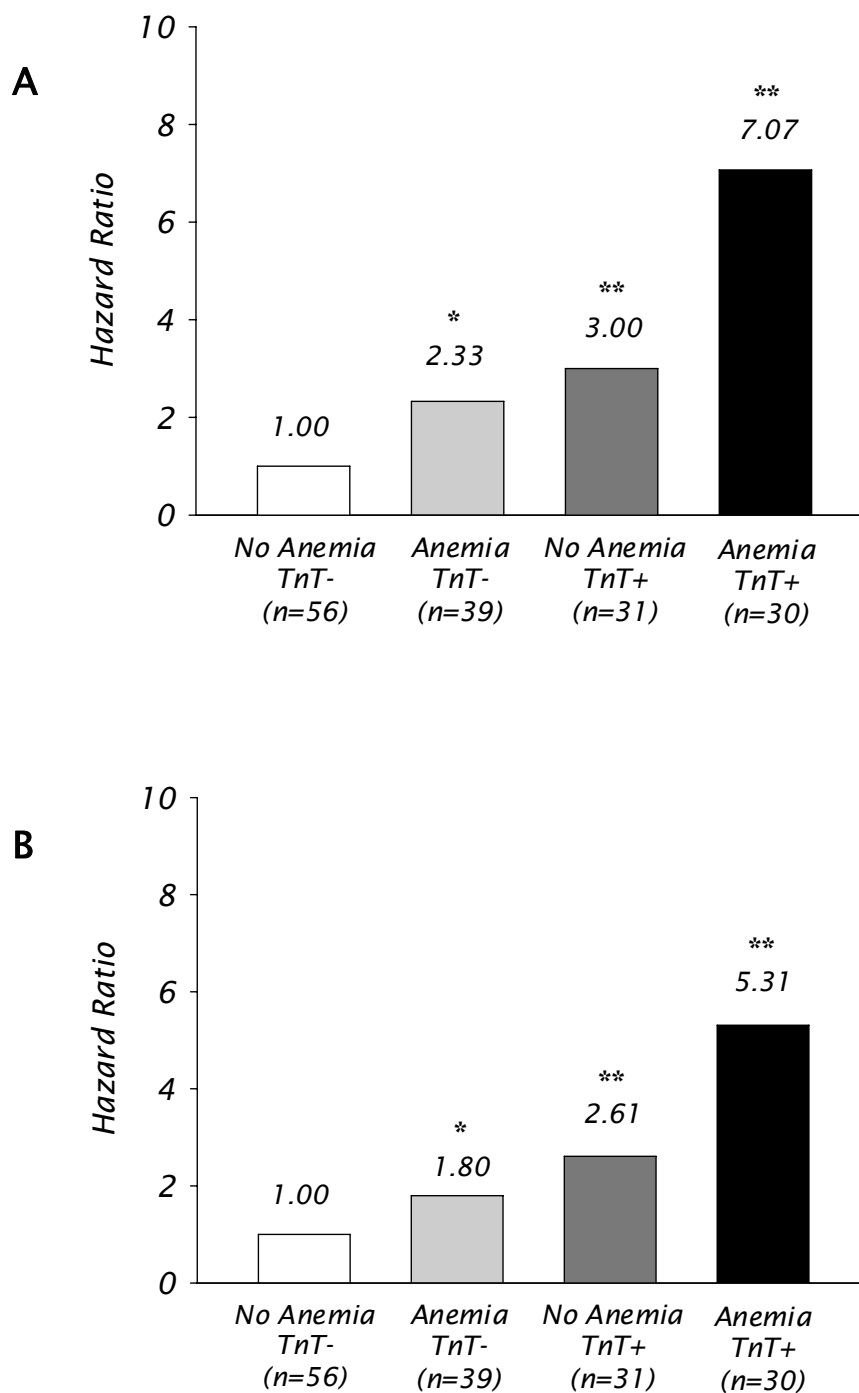


Figura A-14. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y TnT. ** $p < 0.01$, TnT+ > 0.01 ng/mL.

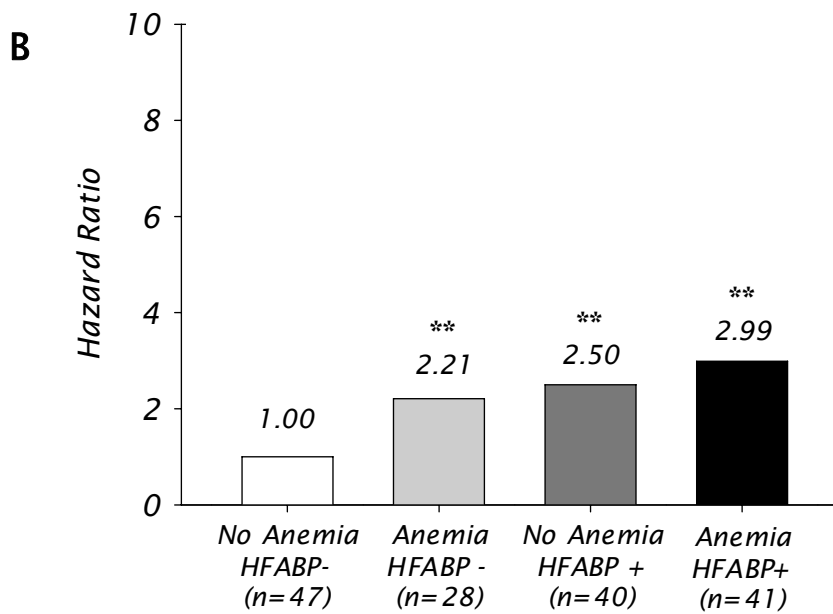
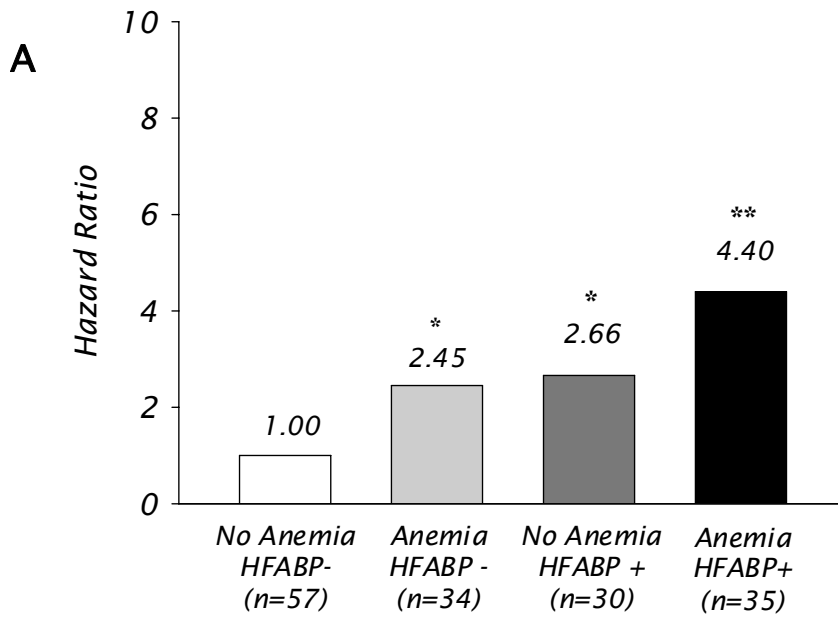


Figura A-15. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y H-FABP. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, HFABP+ > 4.988 ng/mL.

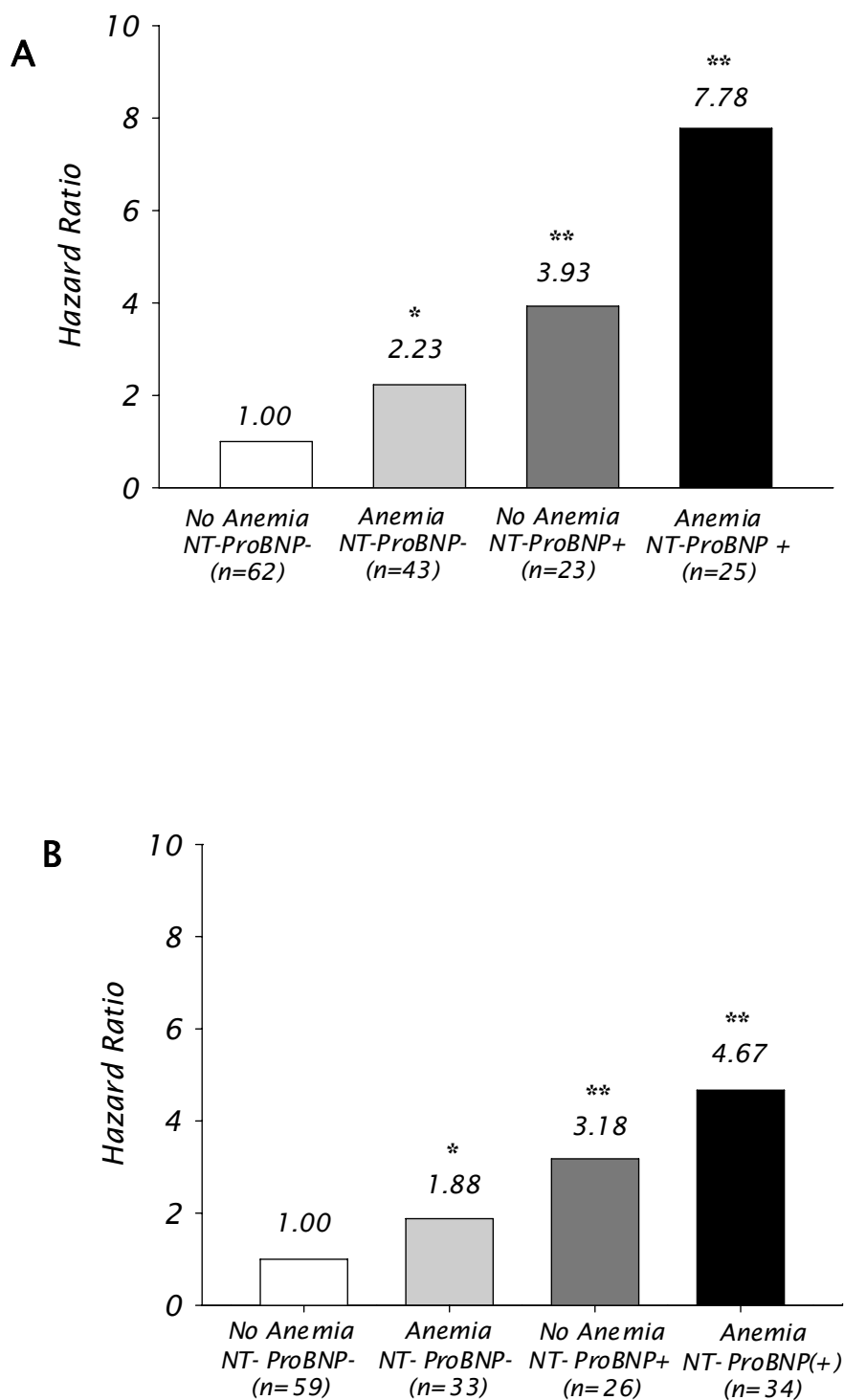


Figura A-16. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y NT-proBNP. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, NT-proBNP+ > 3818 pg/mL.

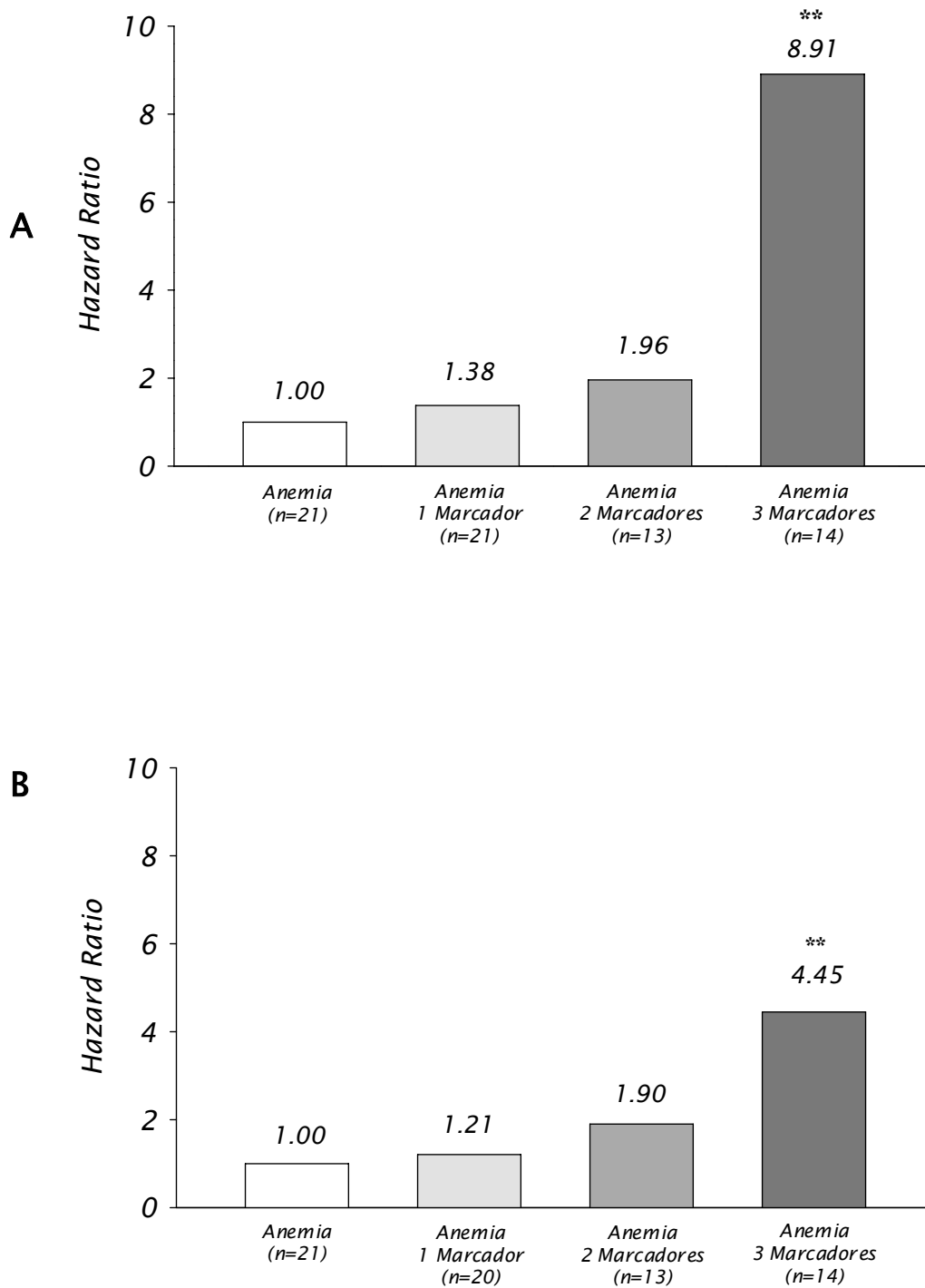


Figura A-17. Hazard ratio para predecir mortalidad (A) y evento combinado (B) en el seguimiento según la presencia de anemia y marcadores miocárdicos. ** $p < 0.01$.