

Anemia como nuevo predictor de la mortalidad de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva



Lilian Grigorian-Shamagian, Alfonso Varela-Román,
Pilar Mazón-Ramos, Milagros Pedreira-Pérez,
Pedro Rigueiro-Veloso y José Ramón González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La búsqueda de nuevos factores de riesgo modificables en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad que sigue teniendo una alta mortalidad y morbilidad, puede abrir nuevas vías de tratamiento en el cada vez más amplio grupo de pacientes que la presentan. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la prevalencia de la anemia y determinar su influencia sobre el pronóstico de los pacientes hospitalizados por ICC.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha estudiado a 557 pacientes que ingresaron de forma consecutiva entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2002 en el Servicio de Cardiología de un hospital terciario con el diagnóstico de la ICC. Se han valorado datos demográficos, clínicos, el tratamiento prescrito al alta y la situación vital en mayo de 2003.

RESULTADOS: El seguimiento medio ha sido de 1,4 años. Los pacientes con anemia, que constituían el 44,5% del grupo total, tenían valores medios (desviación estándar) de hemoglobina de 111 (12) g/l, eran más ancianos y presentaban una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y valores más elevados de velocidad de sedimentación globular, pero cifras inferiores de colesterol y tasa de filtración glomerular. La proporción de pacientes que recibieron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores beta fue inferior entre los que tenían anemia. La presencia de anemia se relacionó de forma independiente de otras variables clínicas y de tratamiento, con una mayor mortalidad (riesgo relativo: 2,554; $p = 0,001$), siendo directa la relación entre los valores de hemoglobina y la supervivencia.

CONCLUSIÓN: La anemia es muy prevalente en pacientes hospitalizados por ICC y es un poderoso determinante de la mortalidad en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Anemia. Insuficiencia cardíaca. Pronóstico.

Anemia as a new predictor of mortality in patients hospitalized with congestive heart failure

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The search for novel and modifiable risk factors in heart failure (HF), a condition with still high mortality and morbidity rates, can open new strategies for treatment of a growing number of patients. We decided to evaluate the prevalence of anemia and determine its influence on the prognosis of hospitalized HF patients.

PATIENTS AND METHOD: 557 consecutive patients hospitalized for HF between 31st January 2000 and 31st December 2002 in a Cardiology Department of a tertiary hospital were studied. Demographic and clinical characteristics, as well as treatment upon hospital discharge and survival data were obtained in May 2003.

RESULTS: Mean follow-up was 1.4 years. 44.5% of the whole group of patients presented anemia with mean (standard deviation) hemoglobin levels of 111 (12) g/l, were older, with higher prevalence of ischemic cardiopathy, had higher levels of globular sedimentation rate but lower cholesterol and glomerular filtration rate levels. The prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and betablockers was less frequent among patients with anemia. The presence of anemia was related in a independent way with higher mortality (relative risk: 2.554; $p = 0.001$), the relation between survival and haemoglobin levels being direct.

CONCLUSION: The prevalence of anemia among hospitalized HF patients is very high and its presence constitutes a powerful mortality determinant in this group of patients.

Key words: Anemia. Heart failure. Prognosis.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) representa un importante problema de salud en los países occidentales: afecta a unos 16 millones de personas, tiene una incidencia anual del 1% y una elevada morbilidad y mortalidad. Los datos en España indican que es la enfermedad cardiovascular con un mayor incremento de incidencia y prevalencia^{1,2}. Aunque los resultados de los ensayos clínicos difieren de los estudios de práctica clínica, la mortalidad y morbilidad de la ICC correctamente tratada continúan siendo elevadas³⁻⁶. Por tanto, la identificación de nuevos factores de riesgo modificables relacionados con la morbilidad y la mortalidad de este grupo de pacientes podría ser la base del desarrollo de nuevas estrategias que logren mejorar su manejo clínico.

Datos recientes han puesto de manifiesto que la anemia ligera-moderada es una afección prevalente en pacientes con ICC⁷⁻¹³ y que la anemia crónica grave se asocia a un incremento del riesgo de presentar ICC^{14,15}. En este sentido, se ha descrito un círculo vicioso entre anemia y progresión de la ICC, y se han postulado diversos mecanismos que podrían, por un lado, justificar la presencia de anemia en pacientes con ICC y, por otro, contribuir a la progresión del síndrome^{8,12,15}.

Un análisis reciente de pacientes incluidos en el estudio SOLVD ha identificado que los valores bajos de hemoglobina son un potente predictor de mortalidad independiente de la disfunción renal¹⁶. Diversos estudios recientes indican que la anemia se asocia a una peor situación clínica de los pacientes, mayor riesgo de rehospitalizaciones e incremento de la mortalidad tanto en pacientes con ICC ligera-moderada como avanzada^{8,11-13,16,17}. Sin embargo, hasta la actualidad es limitada la información disponible sobre la relación de la anemia con otros determinantes de la mortalidad y morbilidad, así como su influencia sobre el riesgo de muerte con independencia de otros factores en pacientes con ICC.

En este sentido, merece destacarse que las actuales guías de práctica clínica en ICC no incluyen la anemia como un factor

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Santiago de Compostela.
Av. Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

Recibido el 10-2-2005; aceptado para su publicación el 17-5-2005.

relacionado con la situación clínica y el pronóstico de la enfermedad, ni se contempla como un objetivo terapéutico^{18,19}. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la prevalencia de la anemia y su influencia sobre la mortalidad de un grupo de pacientes hospitalizados de forma consecutiva por descompensación de su cuadro de ICC.

Pacientes y método

Población de estudio

En el período comprendido entre 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2002 ingresaron de forma consecutiva en el Servicio de Cardiología de un hospital terciario del noroeste de España 630 pacientes con el diagnóstico de ICC, definida según los criterios modificados de Framingham (criterios mayores: disnea paroxística nocturna, ortopnea, crepitantes pulmonares, ingurgitación venosa yugular, tercer ruido cardíaco, signos radiológicos de congestión pulmonar y cardiomegalia; criterios menores: disnea de esfuerzo, edemas periféricos, hepatomegalia, derrame pleural; el diagnóstico se consideraba positivo al reunirse al menos 2 criterios mayores, o bien un criterio mayor y 2 menores). Los reingresos se excluyeron del presente análisis y sólo se consideró válido el primero ocurrido durante el período de estudio. Además, para la inclusión en el presente análisis era necesaria la existencia de un estudio analítico de la sangre con determinación del hemograma en el momento del ingreso (antes de la realización de cualquier prueba diagnóstica o terapéutica). Al final, la población de estudio la formaban 557 pacientes. Los excluidos por falta de hemograma al ingresar no presentaban diferencias significativas con el resto del grupo. Para la definición de anemia se han utilizado los criterios de la Organización Mundial de la Salud: valores de hemoglobina plasmática < 130 g/l en varones y < 120 g/l en mujeres²⁰.

Se evaluaron los datos demográficos, los factores de riesgo cardiovascular, la etiología de la ICC (definida según los criterios aplicados en una publicación previa)³, la situación clínica, las pruebas complementarias (radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, cateterismo cardíaco, analítica de sangre) y el tratamiento prescrito al alta. Dos cardiólogos con amplia experiencia en ICC realizaron la selección de los candidatos para su inclusión en el estudio. La variables recogidas se incluían en una base de datos iniciada en el año 2000.

La información acerca de la situación vital de los pacientes se determinó en mayo de 2003 mediante la revisión de los archivos hospitalarios y encuestas telefónicas.

Entre los pacientes en los que no se disponía de datos analíticos o de seguimiento y aquellos en los que esta información se pudo recoger no había diferencias estadísticamente significativas.

Análisis estadístico

Las variables categóricas o dicotómicas se expresan en porcentajes, y para su comparación se ha utilizado la prueba estadística de χ^2 o el test exacto de Fisher. Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar), utilizando el test de la t de Student para la comparación entre grupos.

Se realizaron curvas de supervivencia, utilizando el método de Kaplan-Meier, en el grupo total de pacientes para valorar la asociación de la anemia con la supervivencia, así como para valorar la supervivencia de los pacientes con cuatro niveles equiparables (cuartiles) de hemoglobina, utilizando el test de rangos logarítmicos para valorar las diferencias de supervivencia entre los grupos.

En el análisis multivariado, realizado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, se incluyó la variable anemia ajustada por otras con posible influencia sobre el pronóstico. Los resultantes coeficientes de regresión se utilizaron para estimar los riesgos relativos. La validez de la asunción del modelo de riesgos proporcionales se corroboró mediante el cálculo de las funciones log-log para cada una de las

TABLA 1

Características clínicas y tratamiento de 557 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en el conjunto del grupo y subgrupos con o sin anemia

Variable	Grupo total	Sin anemia	Con anemia	p ^a
Edad, media (DE), años	71,4 (11,7)	69,5 (11,5)	73,8 (11,6)	< 0,001
Hospitalización, media (DE), días	12,5 (8,5)	11,3 (8,2)	14,0 (8,6)	< 0,001
Varones (%)	58,9	60,2	57,3	0,490
Factores de riesgo				
Hipertensión (%)	62,7	62,9	62,6	1,000
Hiperlipemia (%)	43,0	41,4	45,0	0,435
Diabetes mellitus (%)	26,0	24,8	27,7	0,493
Tabaquismo (%)	43,4	33,2	22,6	0,008
Etiología				< 0,001
Cardiopatía isquémica (%)	49,6	39,2	62,5	
Cardiopatía valvular (%)	19,2	20,1	18,1	
Miocardopatía dilatada (%)	9,0	11,3	6,0	
Otra cardiopatía (%)	22,3	29,4	13,3	
Clínica				
IMC (kg/m ²), media (DE)	28,1 (4,6)	28,6 (4,4)	27,5 (4,8)	0,093
IMC > 25 kg/m ² (%)	75,5	79,8	70,5	0,282
NYHA III o IV (%)	68,9	69,2	68,6	0,926
Ingurgitación venosa yugular (%)	43,6	42,3	45,3	0,484
Crepitantes pulmonares (%)	77,0	73,0	81,9	0,014
Tercer ruido (%)	8,0	7,7	8,3	0,873
Hepatomegalia (%)	17,8	18,7	16,7	0,572
Edemas periféricos (%)	34,2	33,9	34,6	0,927
Signos radiológicos				
Edema alveolar (%)	10,2	7,8	13,1	0,060
Derrame pleural (%)	19,4	19,7	18,9	0,825
Cardiomegalia (%)	80,8	81,2	80,3	0,822
Electrocardiografía				
Bloqueo de la rama izquierda (%)	15,2	14,7	15,9	0,719
Ritmo sinusal (%)	53,7	51,5	56,6	0,262
Fibrilación auricular (%)	30,2	34,2	25,2	0,025
Ecocardiografía (%)	86,9	87,4	86,3	0,707
Fracción de eyección < 50 (%)	55,7	57,0	54,0	0,517
Cateterismo cardíaco (%)	41,1	42,7	39,3	0,436
Tratamiento				
IECA (%)	58,7	67,3	56,1	0,010
ARA-II (%)	5,7	7,0	4,9	0,362
Bloqueadores beta (%)	38,8	45,0	36,3	0,049
Espironolactona (%)	15,1	17,7	13,9	0,279
Diuréticos (%)	70,2	71,7	78,9	0,067
Digoxina (%)	19,9	22,7	19,3	0,388
Anticoagulantes (%)	26,2	32,7	21,5	0,006
Antitrombóticos (%)	56,2	55,7	65,5	0,025
Antagonistas del calcio (%)	22,1	20,7	27,4	0,077
Nitratos (%)	39,3	34,7	51,6	< 0,001

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. ^aDiferencia entre los valores de las variables en el grupo con y sin anemia.

TABLA 2

Datos de laboratorio de 557 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el grupo total y subgrupos con o sin anemia

Variable	Grupo total	Sin anemia	Con anemia	p ^a
Hemoglobina (g/l)	133 (79)	151 (102)	111 (12)	< 0,001
Hematocrito (%)	38,8 (6,3)	42,8 (4,4)	33,8 (4,4)	< 0,001
Leucocitos (x µl)	8.524,2 (4.780,5)	8.189,0 (3.096,6)	8.943,8 (6.264,9)	0,065
VSG (mm/h)	35,5 (28,1)	22,7 (19,1)	51,8 (29,3)	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	1,6 (0,8)	1,3 (0,3)	1,9 (0,8)	0,105
TFG (ml/min/1,73 m ²)	67,0 (30,4)	71,1 (2,6)	61,8 (35,8)	< 0,001
TFG < 60 ml/min/1,73 m ² (%)	43,4	33,1	56,4	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	142,6 (86,5)	137,3 (60,6)	149,1 (110,5)	0,111
Colesterol (mg/dl)	188,7 (45,3)	194,6 (46,0)	181,1 (43,5)	0,002

Valores expresados como media (desviación estándar) excepto donde se indica. VSG: velocidad de sedimentación globular; TFG: tasa de filtración glomerular. ^aDiferencia entre los valores de las variables en el grupo con y sin anemia.

covariables introducidas. El nivel de significación estadística que se consideró fue un valor de p menor de 0,05.

Resultados

La muestra estaba formada por pacientes con una edad media (desviación estándar) de 71,4 (11,7) años, y el 60% de ellos eran varones. Entre las características clínicas y analíticas (tablas 1 y 2)

destacaba la prevalencia de hipertensión en el 63% de los casos, cardiopatía isquémica en el 50% y otra cardiopatía (la mayoría de estos pacientes tenía cardiopatía hipertensiva) en el 22% de los pacientes. El estudio ecocardiográfico se realizó en 484 pacientes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se pudo determinar en 474 de ellos, entre los cuales el 56% tenía función sistóli-

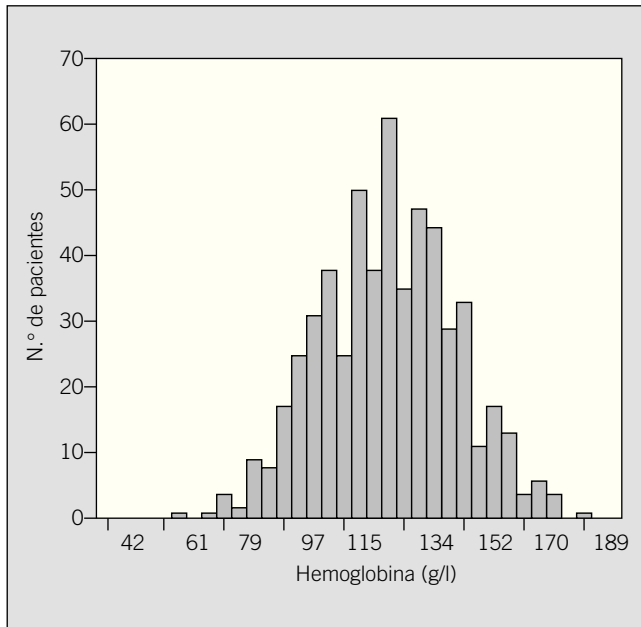


Fig. 1. Distribución de la población de estudio en función de los valores de hemoglobina plasmática.

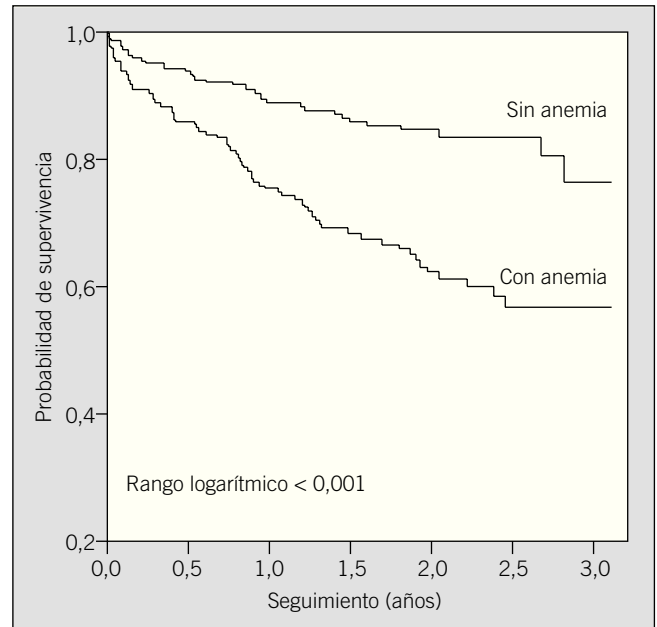


Fig. 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes con y sin anemia.

ca (FSVI) deprimida ($FEVI < 50\%$). El 30% estaba en fibrilación auricular y el 69% se encontraba en clases funcionales III-IV de la New York Heart Association (NYHA) en el momento de la hospitalización. El 44,5% estaba anémico en el momento del ingreso y los valores medios de hemoglobina oscilaban alrededor de 130 (79) g/l en el conjunto del grupo (fig. 1). La función renal estaba moderada-gravemente alterada, con una tasa de filtración glomerular (TGF) menor de 60 ml/min/1,73 m² en el 43% de los pacientes.

Características de los pacientes con y sin anemia

Aunque desde el punto de vista de la situación clínica no había prácticamente diferencias entre los pacientes con y sin anemia, con excepción de crepitantes pulmonares, que eran más frecuentes en los primeros (el 82 frente al 73%), los pacientes con anemia presentaron una serie de características distintivas (tablas 1 y 2): eran significativamente más ancianos (74 frente a 70 años), con estancia hospitalaria más prolongada (14 frente a 11 días), con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (el 62 frente al 39%), insuficiencia renal ($TGF < 60$ ml/min/1,73 m², el 56 frente al 33%), con unos valores más elevados de velocidad de sedimentación globular (52 frente a 23 mm/h) pero más bajos de colesterol sérico (181 frente a 194 mg/dl). Además, la fibrilación auricular era menos frecuente entre los pacientes con anemia (el 25 frente al 34%) y, consecuentemente, menos frecuente la prescripción de anticoagulantes. También

era más baja la prescripción de inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y de bloqueadores beta a los pacientes con anemia. Por el contrario, la utilización de nitratos y antiagregantes plaquetarios era más frecuente entre este grupo de pacientes. Los valores medios de hemoglobina entre los pacientes con anemia eran de 110 g/l y de 150 g/l entre los que no la presentaban.

Supervivencia

El seguimiento medio ha sido de 1,4 años y se ha podido llevar a cabo en 529 pacientes. Al final del estudio, 114 pa-

cientes habían fallecido, 75 (31,6%) en el grupo de los anémicos y 39 (13,4%) en el grupo de los no anémicos.

La presencia de anemia se asoció con una menor supervivencia en el análisis de Kaplan-Meier. Entre los pacientes que la presentaban, la supervivencia al año fue del 75,5% y la supervivencia media de 2,2 años (intervalo de 2,1-2,4 años), mientras que en los pacientes sin anemia estos datos fueron del 88,7% y de 2,8 años (intervalo de 2,7-2,9 años) (fig. 2). Había una relación inversa entre los valores de hemoglobina y la mortalidad, siendo la media de supervivencia de 2,0, 2,4, 2,8 y 2,9 años (rango logarítmico $< 0,0001$)

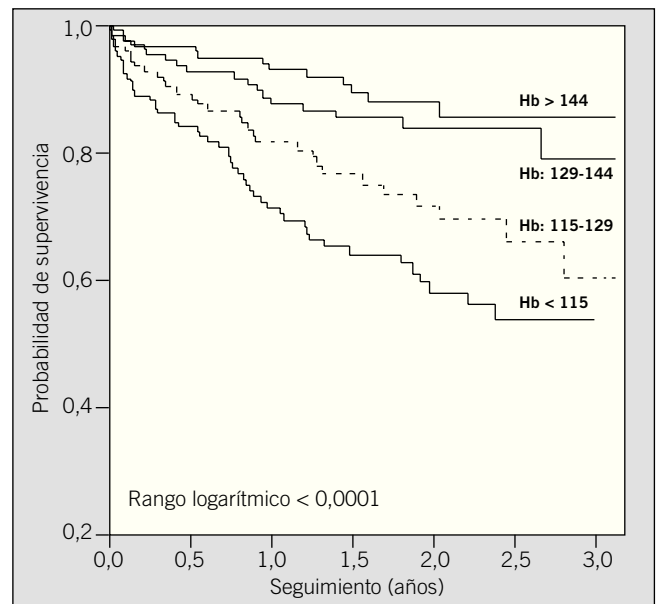


Fig. 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los cuartiles de los valores de hemoglobina (Hb) en la población de estudio.

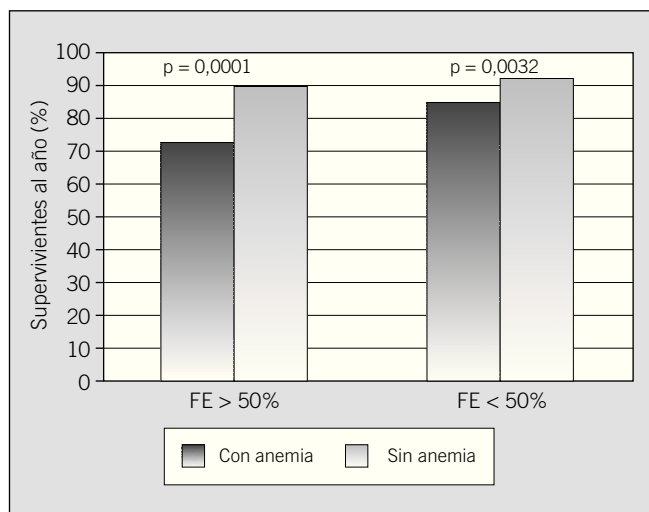


Fig. 4. Supervivencia al año del alta de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con y sin anemia en los subgrupos con función sistólica preservada (FE \geq 50%) y deprimida (FE < 50%).

para los cuartiles crecientes de los valores de hemoglobina (fig. 3).

En el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, etiología, clase funcional, edema alveolar, FSVI, insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²), prescripción de IECA y bloqueadores beta, la presencia de anemia ha demostrado ser el predictor independiente de mortalidad más potente, con un riesgo relativo de 2,55 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,49-4,36; p = 0,001) (tabla 3).

La presencia de anemia se asoció con una menor supervivencia tanto en aquellos con FSVI conservada como en los que la tenían reducida (fig. 4). En el análisis de Kaplan-Meier, entre los pacientes con FSVI conservada, la supervivencia al año y la supervivencia media eran del 72,2% y de 2,2 años (intervalo de 1,9-2,5 años) para aquellos con anemia, y del 90,5% y de 2,9 años (intervalo de 2,7-3,1 años) para los que no la presentaban. La misma relación se observó entre pacientes con FSVI deprimida de nuestra serie: los pacientes con anemia presentaban una supervivencia al año del 84,7%, con una media de supervivencia de 2,3 años (intervalo de 2,1-2,6 años), mientras que en los pacientes sin anemia

la supervivencia al año era del 91,3% y la media de supervivencia de 2,9 años (intervalo de 2,7-3,0 años).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la anemia es muy prevalente en pacientes hospitalizados por ICC y es un poderoso predictor de la mortalidad en este grupo, con independencia de la función renal y otras posibles variables con influencia sobre el pronóstico, como la edad, el sexo, la clase funcional y la etiología. Hay que tener en cuenta que, debido a la definición de anemia utilizada en este estudio, la prevalencia detectada es ligeramente superior a la observada en otros^{7,10}. Observamos una relación directa entre los valores de hemoglobina y la supervivencia, de forma similar al estudio realizado por Horwich et al¹³, sin apreciar, como se ha descrito, un incremento de la mortalidad con los valores más elevados⁸ (efecto J o efecto U). Los pacientes anémicos de nuestra serie mostraban una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica y datos de una mayor actividad metabólica (valores inferiores de colesterol e índice de masa cor-

poral [IMC]) y proinflamatoria (valores más elevados de velocidad de sedimentación globular). Estos hallazgos abren nuevas vías para, por un lado, una mejor comprensión de la fisiopatología de la ICC y, por otro, nuevos planteamientos terapéuticos.

La relación entre anemia y pronóstico en pacientes con ICC, insuficiencia renal y diferentes grados de evolución clínica se ha descrito previamente de forma amplia en estudios internacionales^{21,22} y nuestros resultados amplían los escasos datos nacionales²³.

Diversos estudios epidemiológicos recientes han establecido la relación existente entre la mortalidad y los valores plasmáticos de hemoglobina y de hematocrito en pacientes con ICC^{8,11-13,16,23}, en particular con función sistólica deprimida. En el estudio de Framingham se observa además que la anemia es un factor de riesgo para el desarrollo de ICC²⁴. Como ya hemos mencionado, la anemia podría ser un marcador pronóstico en este grupo de pacientes y, además, contribuir de forma directa a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, son necesarios más datos para conocer los mecanismos que podrían justificar este tipo de relaciones. Los resultados de nuestro estudio indican que esta relación se mantiene en pacientes hospitalizados por ICC, en los que la presencia de anemia incrementa el riesgo de muerte de forma independiente de otros factores con influencia sobre el pronóstico.

Diversas publicaciones recientes han confirmado la influencia de la anemia sobre la situación clínica, capacidad funcional y mortalidad de los pacientes con ICC. Aunque estas relaciones parecen mantenerse en grupos de pacientes con diferentes grados de evolución clínica de su ICC, la práctica totalidad de los estudios publicados incluyen a pacientes con ICC crónica. En algún caso se ha analizado a pacientes incluidos en ensayos clínicos, como el de Mozaffarian et al⁸, basado en el estudio PRAISE (The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), que incluyó a pacientes con ICC avanzada (clases III y IV de la NYHA) y en el que se observa una mortalidad similar a la descrita en nuestra serie. Horwich et al¹³ observan, en pacientes enviados para evaluación de un cuadro de ICC avanzada, una prevalencia de anemia y mortalidad tras el primer año de seguimiento del grupo con anemia similar a la de nuestra serie.

La elevada prevalencia de anemia en nuestro grupo de pacientes podría constituir un determinante de la hospitalización por deterioro de su cuadro de ICC y, por otro lado, podría especularse que su corrección contribuiría a la estabilidad clínica, mejoría funcional y reducción de la mortalidad de este grupo de pacientes.

TABLA 3

Variables con influencia independiente sobre el pronóstico de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca

Variable	Riesgo relativo (IC del 95%)	p
Edad	1,032 (1,003-1,062)	0,028
Cardiopatía isquémica	1,220 (0,721-2,065)	0,458
Sexo varón	1,290 (0,767-2,168)	0,337
Diabetes mellitus	1,008 (0,569-1,783)	0,979
Clase funcional IV de la NYHA	1,021 (0,614-1,696)	0,937
Edema alveolar	1,876 (0,886-3,974)	0,100
Fracción de eyección < 50%	0,837 (0,498-1,408)	0,503
IECA	0,491 (0,298-0,810)	0,005
Bloqueadores beta	0,810 (0,473-1,386)	0,442
TFG < 60 ml/min/1,73 m ²	1,356 (0,811-2,269)	0,246
Anemia	2,554 (1,496-4,361)	0,001

IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; TFG: tasa de filtración glomerular; NYHA: New York Heart Association.

Diversas publicaciones han observado una mejoría funcional de los pacientes con ICC y anemia tratados con eritropoyetina^{9,25,26}; sin embargo, hasta la actualidad los datos son limitados y no disponemos de información sobre la influencia de dicho tratamiento sobre la mortalidad. La anemia en pacientes con ICC, como en otras enfermedades crónicas, podría ser consecuencia de un estado proinflamatorio y estar mediada por valores elevados de citocinas circulantes^{27,28}. Del mismo modo, al igual que en otras situaciones de anemia crónica, los valores de eritropoyetina plasmática se encuentran elevados en pacientes con ICC crónica y anemia²⁹. Por otro lado, la desnutrición podría desempeñar un papel relevante en la génesis de la anemia^{16,30} en pacientes con ICC. Así, se han descrito menores concentraciones plasmáticas de albúmina y un menor IMC en pacientes anémicos¹³. El estado hipercatabólico observado en pacientes con ICC podría explicar la relación entre mortalidad y anemia, aunque en diversas publicaciones se observa que la influencia de la anemia sobre el pronóstico es independiente del IMC y de los valores de albúmina. Nosotros observamos que los pacientes con anemia hospitalizados por ICC muestran cifras de colesterol plasmático y de IMC menores que los pacientes sin anemia, aunque en el caso del IMC la diferencia no alcanza la significación estadística. Si bien la relación entre la anemia y el colesterol plasmático en pacientes con ICC puede ser de naturaleza multifactorial, pensamos que el aumento del metabolismo descrito en estos pacientes puede constituir el determinante principal de esta relación. Por otro lado, la velocidad de sedimentación y el recuento de leucocitos eran más elevados.

La anemia en pacientes con ICC podría ser un reflejo de la hemodilución que pueden presentar estos pacientes. Los resultados de un estudio reciente indican que la anemia asociada a hemodilución en pacientes con ICC parece asociarse a un peor pronóstico que la anemia real³¹, aunque se trata de un estudio con un número de pacientes muy escaso. Nosotros no conocemos la proporción de pacientes que presentan ambos tipos de anemia, aunque es posible que el componente de hemodilución tenga un papel relevante, ya que la congestión era la causa del ingreso hospitalario en la mayoría de los casos. Desde un punto de vista fisiopatológico es posible la existencia de una relación directa entre anemia, isquemia miocárdica y mortalidad en pacientes con ICC. La presencia de cardiopatía isquémica podría aumentar la vulnerabilidad cardíaca a la anemia; por otro lado, la anemia en pacientes con ICC podría predisponer a la isquemia miocárdica, miocardio aturdi-

do, apoptosis y necrosis. Por otra parte, el tratamiento antiagregante utilizado en los pacientes isquémicos puede causar anemia por pérdidas gastrointestinales de sangre. Merecen destacarse los resultados de un estudio en el que la transfusión sanguínea en pacientes con infarto de miocardio y hematocrito inferior al 33% redujo de forma significativa la mortalidad a los 30 días³². En línea con estos resultados, nosotros observamos una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en los pacientes con anemia (un 62,5 frente al 39,2%), y no hay datos de mayor gravedad del cuadro clínico de ICC en el grupo con anemia.

La disfunción renal ha demostrado relacionarse con el pronóstico de pacientes con ICC y cumple un papel central en la fisiopatología de la anemia^{33,34}. Aunque la anemia ha demostrado relacionarse con marcadores plasmáticos de insuficiencia renal (nitrógeno ureico y creatinina)¹³ y la TFG, en diversas publicaciones el incremento del riesgo de muerte asociado a la anemia es independiente de la función renal y otros marcadores pronósticos en la ICC^{11-13,16}. Sin embargo, merecen destacarse los resultados de un estudio en pacientes con insuficiencia renal e ICC en los que la normalización del hematocrito mediante tratamiento con eritropoyetina y hierro se asoció a una tendencia a mayor riesgo de muerte y a tener un infarto de miocardio durante el seguimiento (riesgo relativo: 1,3; IC del 95%, 0,9-1,9; $p = \text{NS}$)³⁵. Nuestros resultados indican también la existencia de una relación entre anemia e insuficiencia renal en pacientes con ICC. En el grupo de pacientes con anemia los valores plasmáticos de creatinina fueron mayores, aunque sin alcanzar la significación estadística, mientras que la TFG fue significativamente menor.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, hay que tener en cuenta que los resultados se limitan a una serie de pacientes hospitalizados con ICC en un servicio de cardiología; por tanto, deben extrapolarse con cautela al grupo global de pacientes con este síndrome. Por otro lado, se refieren a la mortalidad total, desconocemos las causas de mortalidad y tampoco conocemos el número de rehospitalizaciones y sus causas durante el seguimiento. Consideramos el valor de la hemoglobina y el hematocrito de la analítica practicada al ingreso del paciente, y desconocemos la influencia de los cambios en los valores de estos parámetros a lo largo del período de seguimiento. Por último, no disponemos de datos exactos acerca de la causa de la anemia, por lo que la asociación observada con diferentes variables debe valorarse como una posible hipótesis del mecanismo fisiopatológico.

Concluimos que la anemia es muy prevalente en pacientes hospitalizados por ICC, su origen es posiblemente multifactorial y es un poderoso determinante de la mortalidad en este grupo de pacientes. Los resultados de nuestro estudio señalan la necesidad de investigación futura sobre la etiología, prevención y tratamiento de la anemia en pacientes hospitalizados con ICC, así como de estudios aleatorizados con un diseño adecuado para determinar si la prevención y el tratamiento de la anemia reducen la mortalidad en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barrios Alonso V, Peña Pérez G, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, et al. Hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en las consultas de Atención Primaria y de Cardiología en España. *Rev Clin Esp.* 2003;203:334-42.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Gualar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
- Varela-Roman A, Grigorian Shamagian L, Barge E, Bastante P, Gil de la Peña M, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction: long term prognosis. *Heart.* 2005;91:489-94.
- Permayer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:571-8.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation.* 1998;98:2282-9.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
- Urrutia A, Lupón J, González B, Parajón T, Altamir S, Coll R, et al. Anemia y parámetros relacionados en pacientes de una unidad de insuficiencia cardíaca multidisciplinaria. *Med Clin (Barc).* 2004;122:136-7.
- Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1933-9.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1737-44.
- Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002;86:115-21.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107:223-5.
- Kosborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114:112-9.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1780-6.

14. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol.* 2003;60 (Suppl 1):93-102.
15. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:959-66.
16. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:955-62.
17. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:625-8.
18. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:2101-13.
19. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:1527-60.
20. World Health Organization. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:3-37.
21. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:53-61.
22. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:S3-S7.
23. Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:48-53.
24. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights. *Eur Heart J.* 1987;8:23-6.
25. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-80.
26. Mancini DM, Katz SD, Lamanca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-9.
27. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 1999;92:153-60.
28. Bolger AP, Haehling S, Doehner W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Anemia and inflammation in chronic heart failure. *J Card Failure.* 2003;9:33.
29. Volpe M, Tritto C, Testa U, Rao MA, Martucci R, Mirante A, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol.* 1994;74:468-73.
30. Hussein SJ, Jain R, Shlipak MG, Ansari M, Massie BM. Chronic heart failure is not an independent cause of anemia. *J Card Failure.* 2003;9:19.
31. 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;107:226-9.
32. Wu CH, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345:1230-6.
33. 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;35:681-9.
34. Hillege HL, Girbes AR, De Kam PJ, Boomsma F, De Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102:203-10.
35. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339:584-90.