

Artículo original

Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año

Oona Meroño^{a,b,*}, Mercé Cladellas^a, Lluís Recasens^a, Cosme García-García^a, Núria Ribas^a, Víctor Bazan^a, Núria Farré^a, Álvaro Sainz^a, Josep Comin^a y Jordi Bruguera^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

^b Doctorando en Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2011

Aceptado el 6 de marzo de 2012

On-line el 17 de junio de 2012

Palabras clave:

Anemia adquirida intrahospitalaria

Anemia nosocomial

Síndrome coronario agudo

Pronóstico

Estado inflamatorio

RESUMEN

Introducción y objetivos: La anemia al ingreso por un síndrome coronario agudo es un factor de mal pronóstico. Sin embargo, hay poca información sobre la anemia que se adquiere durante el ingreso por un síndrome coronario. Nuestro objetivo es determinar posibles predictores de anemia nosocomial y evaluar su influencia pronóstica en el síndrome coronario agudo.

Métodos: Se incluyó prospectivamente a 221 pacientes que ingresaron en nuestro centro por un síndrome coronario (2009-2010) con valores de hemoglobina normales. Se definió anemia nosocomial sin sangrado evidente como reducción de hemoglobina a valores < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres. Se analizó el pronóstico a 1 año de seguimiento comparando a los pacientes con anemia nosocomial con los que se mantuvieron sin anemia. Se excluyó del análisis a los pacientes con complicaciones hemorrágicas.

Resultados: Se observó anemia nosocomial en el 25% de los pacientes. El análisis multivariable reveló una asociación entre proteína C reactiva > 3,1 mg/dl y aparición de anemia nosocomial (odds ratio = 5,9; intervalo de confianza del 95%, 2,6-13,4; p < 0,001). Al año de seguimiento, el 34,5% de los pacientes con anemia nosocomial habían sufrido complicaciones cardiovasculares y/o muerte, frente al 9% de los que se mantuvieron sin anemia (p < 0,001). La anemia nosocomial resulta ser un predictor potente de mortalidad total y de complicaciones cardiovasculares (hazard ratio = 2,47; intervalo de confianza del 95%, 1,23-4,96; p = 0,01).

Conclusiones: La anemia nosocomial sin sangrado evidente es un predictor de morbilidad a largo plazo. Un estado inflamatorio más marcado, indicado por la proteína C reactiva > 3,1 mg/dl, puede predecir la aparición de anemia durante la hospitalización.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

In-hospital Acquired Anemia in Acute Coronary Syndrome. Predictors, In-hospital Prognosis and One-year Mortality

ABSTRACT

Introduction and objectives: Anemia at hospital admission predicts a poor outcome in patients presenting with acute coronary syndrome. It remains unclear whether in-hospital hemoglobin levels decrease (nosocomial anemia) not related to bleeding also implies a poor prognosis. We aimed to identify predictors of nosocomial anemia and its prognostic significance.

Methods: We prospectively included 221 acute coronary syndrome patients admitted in our institution during the years 2009-2010, with normal hemoglobin levels at admission. Nosocomial anemia was defined as a decrease in hemoglobin levels to <13 g/dL in men and <12 g/dL in women in the absence of apparent bleeding. Clinical variables and hematological inflammatory parameters were assessed in order to identify predictors for the development of nosocomial anemia. We compared the clinical outcome after a 1-year follow-up period of patients without anemia as opposed to those who developed nosocomial anemia.

Results: Nosocomial anemia was registered in 25% of study patients. A >3.1 mg/dL value of C-reactive protein was highly predictive of developing nosocomial anemia (odds ratio=5.9; 95% confidence interval, 2.6-13.4; P<.001). The incidence of mortality and cardio-vascular morbidity was higher in the patients who developed nosocomial anemia (34.5% vs 9%; P<.001). Nosocomial anemia was a strong predictor of cardio-vascular morbidity and mortality in the long-term follow-up (hazard ratio=2.47; 95% confidence interval, 1.23-4.96; P=.01).

Keywords:

Hospital-acquired anemia

Nosocomial anemia

Acute coronary syndrome

Prognosis

Inflammatory state

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Pg. Marítim 25, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: 98605@imas.imim.es (O. Meroño).

Conclusions: Nosocomial anemia predicts a poorer outcome in patients with acute coronary syndrome. Increased C-reactive protein levels, indicating inflammatory state, are predictive of developing in-hospital anemia unrelated to apparent bleeding.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

Hb: hemoglobina
PCR: proteína C reactiva
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La presencia de anemia al ingreso en un síndrome coronario agudo (SCA) varía según las series entre el 15 y el 43%^{1–3} y comporta un aumento de la morbilidad y la mortalidad intrahospitalarias y a largo plazo^{3–6}. Hay poca información sobre la anemia que se produce en algunos pacientes durante la hospitalización por un SCA. Según Salisbury et al⁷, hasta el 57,5% de los pacientes que ingresan con valores de hemoglobina (Hb) normales sufren anemia durante su ingreso⁷. Se ha señalado que estos pacientes que sufren la llamada «anemia nosocomial» tienen también mayor morbilidad al año de seguimiento que los que se mantienen con valores normales de Hb⁸, aunque las complicaciones hemorrágicas pueden influir en el pronóstico de estos sujetos. Los sangrados en los pacientes con SCA no son despreciables, y se deben en parte a los tratamientos antiagregantes y anticoagulantes y a los procedimientos invasivos. Pero las causas de anemia nosocomial de los casos sin hemorragia evidente durante su estancia hospitalaria son poco conocidas y, según alguna serie, hasta en el 86,5% de los pacientes con anemia adquirida no se objetiva sangrado⁸. Sólo algunos autores apuntan a las reiteradas extracciones sanguíneas como posible causa^{9,10}. Por otra parte, se ha descrito un estado inflamatorio en el SCA^{11–13}, aunque no hay información sobre la influencia de la inflamación en la aparición de anemia en el SCA.

Los objetivos de nuestro estudio son analizar las posibles causas de esta anemia nosocomial sin sangrado evidente, determinar predictores clínicos y/o hematológicos y evaluar su influencia en el pronóstico de los pacientes con SCA.

MÉTODOS

Durante los años 2009–2010 ingresaron consecutivamente en la unidad coronaria de nuestro centro 302 pacientes con SCA (con y sin elevación del segmento ST). Se excluyó del análisis a los pacientes con anemia existente en el momento del ingreso ($n = 70$). Asimismo se excluyó a los pacientes que tuvieron complicaciones hemorrágicas durante la estancia hospitalaria ($n = 11$); se consideró hemorragia a todo sangrado intracraneal o clínicamente evidente que fuera causa de muerte o hipotensión o requiriese tratamiento intravenoso, intervención quirúrgica o transfusión de hematíes^{14,15}. Finalmente, el grupo de estudio está formado por 221 pacientes con SCA y Hb normal al ingreso y sin sangrado evidente durante la hospitalización.

Se recogieron prospectivamente variables clínicas y epidemiológicas como edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. Se realizó analítica con hemograma y bioquímica

en el momento de la llegada a urgencias, curva de marcadores de necrosis miocárdica (6 y 12 h) y analítica completa a las ocho de la mañana siguiente al ingreso. La cantidad y el momento de la extracción de los demás análisis fueron según criterio del médico responsable. Se registró el número de analíticas realizadas, los valores de Hb al ingreso y durante la hospitalización, el número de leucocitos al ingreso y su pico máximo detectado. Se determinó el valor de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible en las primeras 24 h del ingreso, con una mediana de tiempo respecto a la hora de llegada al hospital de 16,7 [intervalo intercuartílico, 10,2–20,2] h. Los tratamientos y los procedimientos realizados también se registraron. Se clasificó a los pacientes en dos grupos: grupo 1, formado por quienes sufrieron anemia nosocomial, y grupo 2, que incluyó a los que se mantuvieron con valores normales de Hb durante toda la estancia. Se comparó el pronóstico a 1 año de seguimiento entre ambos grupos. Finalmente, se realizó un subanálisis del estudio para valorar el posible impacto pronóstico de la reducción de Hb > 2 g/dl durante el ingreso, comparando la evolución de los pacientes que presentaban descensos > 2 g/dl con los que no¹⁶. Un solo observador realizó el seguimiento mediante revisión de historias clínicas y seguimiento telefónico.

Definiciones

La Hb al ingreso se definió como el primer valor de Hb obtenido y anemia al ingreso, cuando la Hb inicial era < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres. Se definió anemia nosocomial sin sangrado evidente como la reducción de Hb durante la hospitalización a valores < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres habiendo ingresado con Hb normal y sin evidenciarse ningún sangrado ni complicación hemorrágica. Para analizar la relación entre anemia nosocomial e inflamación se utilizó la PCR, pues es el reactante prototípico de fase aguda; refleja un estado sistémico inflamatorio; está ampliamente validada como marcador de riesgo cardiovascular, se empieza a elevar a las 8 h del inicio de los síntomas de infarto^{17,18}. Se consideró que los pacientes con valores de PCR $> 3,1$ mg/dl (percentil 75 de nuestra serie) presentaban un estado inflamatorio más marcado^{19–22}. Se consideró insuficiencia cardíaca la evidencia clínica o radiológica de congestión venosa pulmonar según la clasificación de Killip²³. Se definió insuficiencia renal como creatinina plasmática $> 1,5$ mg/dl²⁴. Se utilizó la puntuación GRACE como escala de riesgo del SCA^{25,26}. La función sistólica del ventrículo izquierdo se estimó por ecocardiograma o ventriculografía. Las complicaciones cardiovasculares no fatales durante el seguimiento se agruparon en un objetivo combinado compuesto por aparición de un nuevo SCA, ictus o ingreso por insuficiencia cardíaca. Como mortalidad cardiovascular se consideró la debida a SCA, insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular o ictus.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan con media $\pm$ desviación estándar y, cuando no seguían la distribución normal, como mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables categóricas se expresan con el número real y el porcentaje. El análisis de las diferencias clínicas se realizó con la prueba de la *t* de Student para datos independientes y

las proporciones se analizaron con el test de la χ^2 y el exacto de Fisher cuando fue apropiado.

Para determinar posibles asociaciones de las variables con la aparición de anemia nosocomial, se llevó a cabo un análisis de regresión logística²⁷. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se realizó un análisis mediante curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para confirmar que el modelo de predicción fuera óptimo. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia entre los pacientes de los dos grupos con la variable conjunta de complicaciones cardiovasculares y mortalidad mediante el *log rank test*. Para establecer cuáles eran los mejores determinantes de supervivencia, se realizó un análisis multivariable mediante regresión de Cox (modelo saturado). Como covariables se introdujeron las que presentaban una significación estadística marginal ($p < 0,10$) en el análisis bivariable. Después se incluían las variables de una en una si su exclusión no modificaba significativamente la razón de verosimilitud del modelo. Si su exclusión cambiaba más del 15% de la variable de interés, se consideraba efecto de confusión y esta variable se mantenía en el modelo. Los resultados se expresan en *hazard ratio* (HR) y su IC95%. En los análisis multivariables, las variables edad, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica inicial, glucemia inicial, Hb inicial, fracción de eyección, leucocitos máximos y días de ingreso se incluyeron como variables continuas. Las variables que se incluyeron como categóricas fueron la clase Killip máxima (considerando Killip III-IV como indicador), puntuación GRACE (considerando indicador 1 el riesgo moderado e indicador 2 el riesgo alto), presencia de diabetes, anemia nosocomial y valor de PCR $> 3,1$ mg/dl.

La significación estadística se estableció en $p < 0,05$ y los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 18.

RESULTADOS

En nuestra serie de pacientes que ingresaron por un SCA con valores de Hb normales, el 25% (55 pacientes, que forman el grupo 1) sufrieron anemia durante el ingreso sin evidenciarse ningún sangrado. Las características demográficas, las comorbilidades y los datos del ingreso de los dos grupos se muestran en la *tabla 1*.

Los pacientes que tuvieron anemia nosocomial eran de mayor edad (67,6 frente a 60,3 años; $p < 0,001$) y tenían más insuficiencia renal crónica (el 7,2 frente al 1,2%; $p = 0,04$). Presentaron también valores más bajos de presión arterial sistólica al ingreso (136 frente a 147 mmHg; $p = 0,04$) y mayor elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponina T, 4,3 frente a 2,4 $\mu\text{g/l}$; $p = 0,002$). En el grupo 1 la proporción de infartos Killip III-IV fue más alta (el 21,8 frente al 3,6%; $p < 0,001$) y la estancia en la unidad coronaria, más larga (3,2 frente a 2,1 días; $p = 0,02$). Se realizó coronariografía al 80,9% de los SCA con elevación del segmento ST y al 82,5% de los SCA sin elevación del ST. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el número de arterias coronarias afectadas. Se realizó angioplastia al 71% de los pacientes que presentaron SCA con elevación del ST y el 50% de los pacientes con SCA sin elevación del ST. No hubo diferencias significativas entre los grupos en los tratamientos médicos administrados ni en el número de pacientes con vía central, vía arterial, balón de contrapulsación y ventilación mecánica. En la *tabla 2* se muestran los tratamientos y las técnicas realizadas, así como la evolución intrahospitalaria. No hubo diferencias en los días de ingreso hospitalario (7,8 días en grupo 1 y 7,2 en grupo 2; $p = 0,3$).

El comportamiento de las cifras de Hb se muestra en la *tabla 3*. La Hb media inicial de los varones era 15,0 g/dl y la de las mujeres, 13,6 g/dl. La Hb media inicial en el grupo 1 era 14,0 frente a 14,9 g/dl en el grupo 2 ($p < 0,001$). La caída media de Hb durante el ingreso en el grupo 1 fue de 2,5 g/dl (18%) frente a 0,9 g/dl (6%) en

Tabla 1

Características basales y datos del ingreso

	Grupo 1 ^a (n = 55)	Grupo 2 ^b (n = 166)	p
Varones	37 (67,3)	129 (77,7)	0,150
Edad (años)	67,6 $\pm$ 13	60,3 $\pm$ 13	< 0,001
Factores de riesgo			
Diabetes	16 (29,1)	30 (18,1)	0,080
Hipertensión	35 (63,6)	94 (56,6)	0,520
Dislipemia	34 (61,8)	87 (52,4)	0,350
Tabaquismo	24 (43,6)	81 (48,8)	0,850
Comorbilidades			
EPOC	8 (14,5)	17 (10,2)	0,150
Vasculopatía	2 (3,6)	14 (8,4)	0,370
Ictus	2 (3,6)	4 (2,4)	0,640
IRC	4 (7,2)	2 (1,2)	0,040
Datos del ingreso			
FC inicial (lpm)	84 $\pm$ 22	78 $\pm$ 20	0,050
PAS inicial (mmHg)	136 $\pm$ 33	147 $\pm$ 31	0,040
Glucosa inicial (mg/dl)	154 $\pm$ 80	133 $\pm$ 56	0,030
Cr al ingreso (mg/dl)	1,2 $\pm$ 1,1	1,0 $\pm$ 0,9	0,250
PCR (mg/dl)	5,7 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,2	< 0,001
Leucocitos máximos, media (células/ μl)	12.828	11.420	< 0,010
Tipo de SCA			0,230
Con elevación ST	27 (49,1)	68 (40,9)	
Sin elevación ST	28 (50,9)	98 (59,1)	
FE (%)	45 $\pm$ 12	55 $\pm$ 12	< 0,001
Puntuación GRACE			< 0,001
Riesgo bajo	7 (12,7)	52 (31,3)	
Riesgo moderado	10 (18,2)	58 (35,0)	
Riesgo alto	38 (69,1)	56 (33,7)	

Cr: creatinina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; IRC: insuficiencia renal crónica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; SCA: síndrome coronario agudo.

^a Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.

^b Pacientes sin anemia intrahospitalaria.

Tabla 2

Procedimientos, tratamiento médico y evolución intrahospitalaria

	Grupo 1 ^a (n = 55)	Grupo 2 ^b (n = 166)	p
Procedimientos			
Coronariografía	45 (81,8)	134 (80,7)	0,800
Angioplastia	31 (56,4)	99 (59,6)	0,800
Tratamientos			
Ácido acetilsalicílico	53 (96,4)	160 (96,4)	0,400
Clopidogrel	53 (96,4)	166 (100)	1
Heparina	54 (98,1)	165 (99,4)	0,200
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	9 (16,3)	37 (22,3)	0,600
Bloqueadores beta	46 (83,6)	144 (86,7)	0,800
IECA	42 (76,4)	121 (72,9)	0,900
Estatinas	54 (98,1)	164 (98,7)	1
Fibrinolítico	3 (5,5)	11 (6,6)	1
Evolución intrahospitalaria			
Killip III-IV	12 (21,8)	6 (3,6)	< 0,001
Mortalidad hospitalaria	1 (1,8)	3 (1,8)	0,600

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los datos expresan n (%).

^a Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.

^b Pacientes sin anemia intrahospitalaria.

Tabla 3

Comportamiento de la hemoglobina y número de extracciones

	Grupo 1 ^a (n = 55)	Grupo 2 ^b (n = 166)	p
Comportamiento de la hemoglobina			
Hemoglobina inicial (g/dl)	14 ± 1,3	14,9 ± 1,3	< 0,001
Varones	14,5 ± 1,2	15,1 ± 1,2	
Mujeres	13 ± 0,9	13,9 ± 0,9	
Hemoglobina mínima (g/dl)	11,5 ± 1,0	13,9 ± 1,1	< 0,001
Varones	11,8 ± 1,0	14,2 ± 1,0	
Mujeres	10,9 ± 0,8	14,1 ± 1,0	
Caída de hemoglobina (%)	18	6	
Número de extracciones			
≤ 5 (%)	41,8	39,8	0,300
6-7 (%)	36,4	33,1	
> 7 (%)	21,8	27,1	

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.

^a Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.^b Pacientes sin anemia intrahospitalaria.**Tabla 4**

Análisis multivariable de regresión logística. Asociación independiente de la proteína C reactiva con anemia. Primer modelo

	OR (IC95%)	p
PCR > 3,1 mg/dl	4,59 (1,89-11,16)	0,001
Hemoglobina inicial	0,62 (0,44-0,87)	0,006
Puntuación GRACE de riesgo intermedio	0,65 (0,19-2,31)	0,510
Puntuación GRACE de riesgo alto	2,64 (0,77-9,00)	0,121
Mujeres	0,98 (0,39-2,45)	0,957
Edad	1,00 (0,97-1,04)	0,848

IC95%: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PCR: proteína C reactiva.

el grupo 2 ($p < 0,001$). Sólo 5 pacientes (9,1%) con anemia nosocomial presentaron valores de Hb mínima < 10 g/dl. No hubo diferencias entre grupos en el número de analíticas realizadas.

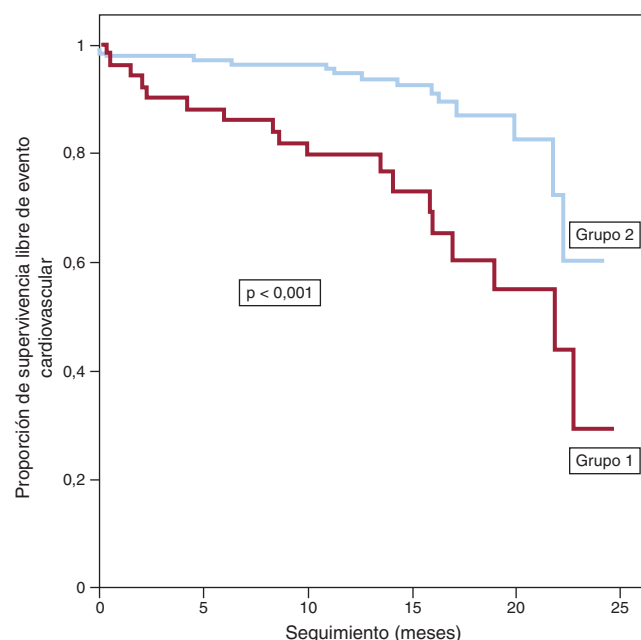
En el análisis univariable se observó que el 36,4% de los pacientes del grupo 1 tenían valores de PCR > 3,1 mg/dl, mientras que sólo el 10,2% del grupo 2 tenía esas cifras de PCR. En el análisis multivariable (tabla 4) se observó asociación entre PCR > 3,1 mg/dl y la aparición de anemia durante la hospitalización (OR = 5,9; IC95%, 2,59-13,41; $p < 0,001$). El otro predictor de

Tabla 5

Eventos durante el seguimiento

	Grupo 1 ^a (n = 55)	Grupo 2 ^b (n = 166)
Eventos cardiovasculares		
SCA		
Mortal	6	4
No mortal	5	0
Ingreso por IC		
Mortal	0	0
No mortal	7	5
Ictus		
Mortal	0	1
No mortal	1	2
FV (mortal)	1	0

FV: fibrilación ventricular; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo.

^a Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.^b Pacientes sin anemia intrahospitalaria.**Figura.** Curva de supervivencia para la variable combinada de mortalidad total y complicaciones cardiovasculares.

aparición de anemia que observamos es el valor de Hb al ingreso, aunque su asociación no resultó tan potente como la de la PCR (OR = 0,58; IC95%, 0,43-0,77; $p < 0,001$). Para las demás variables estudiadas, no observamos asociaciones significativas. El área bajo la curva ROC para el modelo desarrollado fue de 0,85 (IC95%, 0,79-0,92), con calibración aceptable (test de Hosmer-Lemeshow, $p = 0,343$).

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 13,6 [10,2-17,4] meses. Hubo un 5,8% de pérdidas de seguimiento. Las complicaciones en el seguimiento se detallan en la tabla 5. Hubo 12 (21,8%) pacientes con complicaciones cardiovasculares en el grupo 1 y 10 (6,0%) pacientes en el grupo 2 ($p = 0,003$). Respecto la mortalidad cardiovascular, hubo 7 (12,7%) muertes en el grupo 1 y 10 (3%) en el grupo 2 ($p = 0,01$). En la figura se observan las curvas de supervivencia para la variable resultado combinada. En el análisis multivariable (tabla 6), la anemia nosocomial se asociaba a la variable resultado combinada (HR = 2,47; IC95%, 1,23-4,96; $p = 0,01$). La otra variable asociada a peor pronóstico es la edad (HR = 1,07; IC95%, 1,03-1,11; $p < 0,001$).

Evaluación del descenso absoluto > 2 g/dl en los valores de hemoglobina

Para valorar el posible impacto pronóstico de la caída de la Hb en más de 2 g/dl durante el ingreso, independientemente de si dio lugar a anemia nosocomial o no, se realizó un análisis bivariable

Tabla 6

Análisis multivariable de regresión de Cox. Efecto ajustado de la anemia en la variable resultado combinada. Primer modelo

	HR (IC95%)	p
Anemia nosocomial	2,39 (1,11-5,19)	0,027
Puntuación GRACE de riesgo intermedio	0,89 (0,16-4,95)	0,892
Puntuación GRACE de riesgo alto	1,59 (0,30-8,41)	0,583
Edad	1,06 (1,02-1,10)	0,007
Glucemia inicial	1,00 (0,99-1,00)	0,456
Mujeres	0,79 (0,37-1,71)	0,554

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 7

Datos de los pacientes con y sin reducción de la hemoglobina > 2 g/dl

	Descenso > 2 g/dl (n = 48)	Descenso ≤ 2 g/dl (n = 173)	p
Varones	37 (77,1)	129 (74,6)	0,850
Edad (años)	63,9 ± 14	61,7 ± 13	0,340
Datos del ingreso			
FC inicial (lpm)	85 ± 23	77 ± 19	0,030
PCR > 3,1 mg/dl	14 (29,8)	23 (15,5)	0,040
PCR (mg/dl)	3,9 ± 0,8	1,5 ± 0,2	< 0,001
Leucocitos máximos, media (células/μl)	13.690	10.866	< 0,001
Hb ingreso (mg/dl)	14,6 ± 1,2	15,1 ± 1,5	0,010
Hb mínima (mg/dl)	12 ± 1,5	13,7 ± 1,3	< 0,001
Troponina T (μg/l)	4,6 ± 0,7	2,3 ± 0,3	< 0,001
FE (%)	47 ± 12	54 ± 12	< 0,010
Puntuación GRACE			0,020
Riesgo bajo	14 (29,2)	45 (26)	
Riesgo moderado	7 (14,6)	61 (35,3)	
Riesgo alto	27 (56,2)	67 (38,7)	
Tipo de SCA			0,020
Con elevación del ST	28 (58,3)	67 (38,7)	
Sin elevación del ST	20 (41,7)	106 (61,3)	
Killip III-IV	9 (19,1)	9 (5,6)	0,010

FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; SCA: síndrome coronario agudo.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

comparando los datos de los pacientes con descensos en la Hb > 2 g/dl con los que no. Las variables en las que hallamos diferencias entre grupos aparecen en la [tabla 7](#). En el análisis multivariable de supervivencia, una caída de Hb > 2 g/dl no se asoció a mayor riesgo de eventos.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidencia que la anemia nosocomial sin sangrado evidente en los pacientes con SCA es una complicación frecuente (25%) y un predictor de mortalidad y complicaciones cardiovasculares durante el primer año de seguimiento. En nuestra serie los pacientes del grupo 1 partían de valores de Hb inicial ligeramente más bajos que en el grupo 2, aunque en los dos grupos estos valores eran > 14 g/dl. En los pacientes con anemia nosocomial, el descenso de las cifras de Hb fue el triple que en los pacientes que no tuvieron anemia. En este estudio observamos que la anemia adquirida tiene relevancia pronóstica a pesar de que el grado de anemia objetivado fue leve, pues la media de Hb mínima detectada en el grupo de anemia nosocomial fue de 11,5 g/dl, y sólo el 9,1% de los pacientes de este grupo mostraron valores de Hb < 10 g/dl. Esta variación en los valores de la Hb durante la hospitalización concuerda con las cifras publicadas en otros estudios^{7,28}.

Respecto al análisis multivariable adicional para analizar la caída relativa de la Hb en el pronóstico de los pacientes, obtuvimos que los descensos de la Hb en más de 2 g/dl durante el ingreso no suponen mayor tasa de complicaciones cardiovasculares y/o mortalidad cardiovascular durante el seguimiento. Así pues, consideramos que el punto de corte adecuado que serviría en general para discriminar a los pacientes con peor pronóstico sería Hb < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres.

Existen diferentes mecanismos por los que se produce la anemia en pacientes hospitalizados por un SCA. En nuestro estudio,

al excluir a los pacientes que presentaban anemia en el momento del ingreso, eliminamos las causas de anemia crónica (insuficiencia renal crónica, pérdidas digestivas, enfermedades autoinmunitarias, trastornos hematopoyéticos carenciales, etc.), con lo que se seleccionó los casos de anemia debidos a causas aparecidas durante la hospitalización. La causa más evidente de anemia nosocomial es las complicaciones hemorrágicas, descritas como factores independientes de mal pronóstico en los pacientes con SCA^{29,30}. De nuestra serie, excluimos a los pacientes con complicaciones hemorrágicas para analizar las causas y consecuencias de la anemia nosocomial de causa desconocida (en nuestra muestra, el 90,2% del total de pacientes con anemia adquirida). Se ha descrito como posible causa de anemia nosocomial sin sangrado evidente las extracciones sanguíneas repetidas durante la hospitalización^{9,10,31}. En nuestra serie no observamos diferencias en el número de extracciones sanguíneas entre ambos grupos, por lo que la anemia no se puede atribuir a un mayor número de extracciones realizadas durante el ingreso.

Al analizar diferentes variables como posibles predictores de anemia nosocomial sin sangrado evidente, se observó que los pacientes que sufrían anemia tenían valores de PCR al ingreso más elevados. Esto indica una asociación entre PCR elevada y aparición de anemia durante la hospitalización, pues se observó una mayor probabilidad de anemia en los pacientes con PCR > 3,1 mg/dl que en los de cifras de PCR más bajas. Un estado inflamatorio más marcado podría explicar la aparición de anemia nosocomial, pues en algunos pacientes con SCA supondría un aumento de citocinas circulantes que suprimirían la eritropoyesis bloqueando el hierro en los depósitos y disminuyendo su absorción intestinal³². Una hipótesis sería que en algunos pacientes una lesión miocárdica, y debido a cierta variabilidad individual, desencadenaría una cascada inflamatoria mayor y con peores consecuencias no sólo cardíacas y hemodinámicas, sino también en cuanto a absorción y utilización de nutrientes. Este hecho iniciaría el bloqueo de la eritropoyesis y el establecimiento de la anemia unos días después del daño miocárdico. La teoría de este estado inflamatorio más marcado se consolidaría con el hecho de que los infartos de los pacientes que se anemizaron fueron más extensos (mayores valores de troponina T), con mayor proporción de insuficiencia cardíaca y valores de fracción de eyección más bajos ([tabla 1](#)). Se empieza a estudiar la presencia de un estado inflamatorio, su influencia en el metabolismo del hierro y el papel del déficit de hierro (absoluto o funcional) en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca³³⁻³⁶. No hemos hallado referencias de este hecho en los pacientes con SCA. Consecuentemente, creemos que se necesitarían más estudios que profundizasen en el tipo de alteración del metabolismo del hierro en la fase aguda del SCA y su repercusión pronóstica. Asimismo, en una segunda fase, se debería valorar los posibles tratamientos de la anemia nosocomial no hemorrágica, por ejemplo, estudiando el efecto del tratamiento con suplementos de hierro, cuyo beneficio ya se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca³⁷.

En nuestro estudio, la Hb inicial presentó una asociación con la aparición de anemia nosocomial, aunque no de forma tan potente como la PCR. En la mayor parte de la literatura revisada que hace referencia al tema, los pacientes sin anemia al ingreso pero con los valores de Hb inicial en los percentiles más bajos son los que más probabilidades tienen de sufrir anemia. Como es lógico, en estos pacientes, variaciones menores en la Hb harían que entraran en el grupo de anemia nosocomial. Otras posibles causas de anemia descritas, como el sexo o la edad, en nuestro estudio no mostraron asociación significativa.

En nuestro trabajo, igual que en el estudio SIESTA^{38,39}, el valor de PCR no resultó ser un marcador independiente de morbimortalidad. En nuestra serie, un valor elevado de PCR se demostró como potente predictor de anemia nosocomial sin sangrado evidente.

A la vista de nuestros resultados, y teniendo en cuenta que los pequeños grados de anemia pueden pasar inadvertidos en la práctica clínica pero tienen gran importancia pronóstica, sería recomendable monitorizar las variaciones de la Hb. Con esta finalidad, consideramos que se ha de valorar la realización de protocolos clínicos donde se refleje el número de extracciones sanguíneas y el momento de su realización. En estos protocolos se debería incluir el valor de PCR como indicador del grado de inflamación del paciente. En los pacientes con PCR elevada, la monitorización de la Hb tendría aún mayor importancia si cabe. Por otro lado, serían necesarios otros estudios para determinar el tratamiento más adecuado de la anemia nosocomial.

Limitaciones

En este estudio se realizó un análisis mixto de pacientes que sufrieron SCA con y sin elevación del segmento ST, enfermedades que no reciben exactamente iguales tratamiento y manejo. De todas formas, no hallamos diferencias significativas en la distribución del tipo de SCA entre los dos grupos ni diferencias en el pronóstico durante el seguimiento en función de si tenían o no elevación del ST. Al no analizar a los pacientes con anemia al ingreso para excluir las causas de anemia crónica, se pudo excluir también algún caso de anemia subaguda, pero nuestro interés específico era conocer las causas de anemia intrahospitalaria. Al excluir a los pacientes con complicaciones hemorrágicas, no pudimos analizar el impacto pronóstico de estas ni el de las transfusiones sanguíneas, aunque ya hay muchos estudios que muestran que empeoran aún más el pronóstico de los pacientes anémicos^{29,30}. Lamentablemente, no pudimos obtener información sobre el volumen exacto de sangre extraída por muestra, con lo que no podemos asegurar que la cantidad de sangre extraída fuera exactamente igual en los dos grupos. A pesar de ello, consideramos que el número de analíticas realizadas es, aunque indirecta, una buena manera de extrapolar la cantidad de sangre extraída. Otros factores que podrían intervenir en la aparición de anemia, como el estado de hidratación, el número de vías venosas y su localización, tampoco quedaron registrados en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

Este estudio evidencia que la anemia nosocomial sin sangrado evidente en los pacientes con SCA es una complicación frecuente (25%) y un predictor de mortalidad y complicaciones cardiovasculares durante el primer año de seguimiento. Nuestros resultados muestran que este fenómeno se relaciona con un marcado estado inflamatorio, indicado por una PCR > 3,1 mg/dl, que predice el desarrollo de anemia durante la hospitalización. En nuestra serie, la anemia nosocomial no se ha relacionado con un exceso de extracciones sanguíneas durante el ingreso hospitalario.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Bassand JP, Hamm WC, Ardisson D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Bassand JP, Hamm WC, Ardisson D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1070e1-80.
- González-Ferrer JJ, García-Rubira JC, Vivas-Balcones D, Núñez-Gil I, Carda Barrio R, Fuentes-Ferrer M, et al. Pronóstico intrahospitalario de la hemoglobina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:945-52.
- Bassand JP. Impact of anaemia, bleeding, and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J*. 2007;28:1273-4.
- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PJB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobins levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-9.
- Barrabés J, Bodí V, Jiménez-Candil J, Fernández-Ortiz A. Actualización en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64 Suppl. 1:50-8.
- Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, Wang TY, Masoudi FA, Chan PS, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;162:300-9.
- Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Masoudi FA, Rathore SS, Wang TY, et al. Incidence, correlates and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:337-46.
- Shaffer C. Diagnostic blood loss in mechanically ventilated patients. *Heart Lung*. 2007;36:217-22.
- Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostics phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med*. 2005;20:520-4.
- James S, Oldgren J, Lindback J, Johnston N, Siegbahn A, Wallentin L. An acute inflammatory reaction induced by myocardial damage is superimposed on a chronic inflammation in unstable coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005;149:619-26.
- Sánchez PL, Morinigo JL, Pabón P, Martín F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2004;90:264-9.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002;105:1412-5.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJ, Salein D. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI 11B Trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692.
- Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes, moving toward a multimarker strategy. *Circulation*. 2003;108:250-2.
- Sanz GA. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos: un problema no resuelto. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:23-30.
- GUSTO-IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
- James SK, Lindbäck J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: A GUSTO-IV sub-study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1146-54.
- Palmerini T, Marocchi A, Marozzini C, Reggiani LB, Savini C, Marinelli G, et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:685-90.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-44.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
- Gutiérrez I. Medicina de urgencias. Principales problemas clínicos y su tratamiento basado en la evidencia. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007. p. 702.
- Fox KAA, Langrish JP. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:629-32.
- Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con síndrome coronario agudo del score GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:640-8.
- Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:501-7.
- Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, Suleiman A, Blich M, Kapeliovich M, et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:1289-96.

29. Wu WC, 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.
30. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1193-204.
31. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai SM, Chan PS, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *M Arch Intern Med*. 2011;171: 1646-53.
32. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-6.
33. Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
34. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1159-62.
35. Darlington O, Mandal A, Missouris C, Poole-Wilson P. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure. Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241-51.
36. O'Brien J. Iron metabolism, anemia, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1252-3.
37. Van Veldhuisen DJ, Anker S, Ponikowski P, Macdougall I. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:485-93.
38. Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Fernández JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome. Results of the SIESTA study. *Atherosclerosis*. 2010;212:636-43.
39. Heras M. El estudio SIESTA. Otro paso más en el conocimiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:335-7.