

# Determinantes clínicos y valor pronóstico de la hemoglobina en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca sistólica

Belén Redondo-Bermejo<sup>a</sup>, Domingo A. Pascual-Figal<sup>a</sup>, José A. Hurtado-Martínez<sup>a</sup>, Jorge Montserrat-Coll<sup>b</sup>, Pablo Peñafiel-Verdú<sup>a</sup>, Francisco Pastor-Pérez<sup>a</sup>, José A. Giner-Caro<sup>a</sup> y Mariano Valdés-Chávarri<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardiaca. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

**Introducción y objetivos.** En pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, la anemia es frecuente y se asocia con un aumento de la mortalidad. Estudiamos los determinantes del valor de hemoglobina y su valor pronóstico a medio plazo en una población amplia de pacientes hospitalizados con IC sistólica.

**Métodos.** Se incluyó a 460 pacientes consecutivos (68,3 ± 12,3 años, 74% varones) hospitalizados con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] < 45%). En el momento del alta hospitalaria se realizaron las determinaciones bioquímicas y hematológicas y se recogieron las variables clínicas y ecocardiográficas. Los pacientes fueron seguidos durante 16,8 ± 9,7 meses.

**Resultados.** Un total de 189 (41,1%) pacientes presentaban anemia (según la definición de la Organización Mundial de la Salud). Los determinantes independientes del valor de hemoglobina fueron la edad (riesgo relativo [RR] = 1,035; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,011-1,060; p = 0,004), el sexo femenino (RR = 1,843; IC del 95%, 1,083-3,135; p = 0,024), diabetes mellitus (RR = 1,413; IC del 95%, 1,087-1,838; p = 0,010), urea plasmática (RR = 1,013; IC del 95%, 1,005-1,022; p = 0,001) y diuréticos del asa (RR = 2,801; IC del 95%, 1,463-5,364; p = 0,002). Un menor valor de hemoglobina se asoció con un mayor riesgo de muerte evento (RR = 1,232; IC del 95%, 1,103-1,375; p < 0,001) y del evento combinado de muerte o reingreso por insuficiencia cardiaca (RR = 1,152; IC del 95%, 1,058-1,255; p < 0,001), pero no de reingreso por insuficiencia cardiaca no fatal (RR = 1,081; IC del 95%, 0,962-1,215; p = 0,265). La transfusión de hematíes durante el ingreso no modificó el incremento del riesgo de muerte (RR = 2,19; IC del 95%, 1,40-3,41; p = 0,001).

**Conclusiones.** En pacientes hospitalizados con IC sistólica, el valor de hemoglobina en el momento del alta es

un predictor independiente de mortalidad a medio plazo, pero no de reingresos por IC no fatal. Sus principales determinantes fueron la edad, el sexo, la función renal, la diabetes y la necesidad de diuréticos.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardiaca. Anemia. Hemoglobina. Pronóstico.

## Clinical Determinants and Prognostic Value of Hemoglobin in Hospitalized Patients With Systolic Heart Failure

**Introduction and objectives.** Anemia is a common finding in outpatients with heart failure (HF) and is associated with increased mortality. The aims of this study were to identify determinants of the hemoglobin level in a large group of hospitalized patients with systolic HF and to investigate the medium-term prognostic value of the hemoglobin level.

**Methods.** The study included 460 consecutive patients (age 68.3 [12.3] years, 74% male) who were hospitalized with a diagnosis of HF and left ventricular systolic dysfunction (i.e., a left ventricular ejection fraction <45%). At hospital discharge, biochemical and hematological parameters were measured and clinical and echocardiographic variables were recorded. Patients were followed up for 16.8[9.7] months.

**Results.** Anemia, as defined by World Health Organization criteria, was present in 189 (41.1%) patients. The following independent determinants of the hemoglobin level were identified: age (relative risk [RR]=1.035, 95% CI, 1.011–1.060; P=.004), female sex (RR=1.843, 95% CI, 1.083–3.135; P=.024), diabetes mellitus (RR=1.413, 95% CI, 1.087–1.838; P=.010), plasma urea level (RR=1.013, 95% CI, 1.005–1.022; P=.001), and loop diuretic use (RR=2.801, 95% CI, 1.463–5.364; P=.002). A decrease in hemoglobin level was associated with increased risks of death (RR per g/dL=1.232, 95% CI, 1.103–1.375; P<.001) and death or HF readmission (RR per g/dL=1.152, 95% CI, 1.058–1.255; P<.001), but not with readmission for non-fatal HF (RR per g/dL=1.081, 95% CI, 0.962–1.215; P=.265). Blood transfusion during hospitalization did not alter the increased risk of death (RR=2.19, 95% CI 1.40–3.41; P=.001).

Correspondencia: Dr. D.A. Pascual.  
Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardiaca.  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
Benabía, 7. 30110 Murcia. España.  
Correo electrónico: dapascual@servicam.com

Recibido el 10 de agosto de 2006.  
Aceptado para su publicación el 1 de marzo de 2007.

**Conclusions.** In hospitalized patients with systolic HF, the hemoglobin level at hospital discharge was an independent predictor of death in the medium term, but not of readmission for non-fatal HF. The main determinants of the hemoglobin level were age, sex, renal function, diabetes, and the need for diuretics.

**Key words:** Heart failure. Anemia. Hemoglobin. Prognosis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.  
NYHA: New York Heart Association.  
RR: riesgo relativo.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es un grave problema de salud pública que afecta a cerca del 1% de la población mayor de 40 años y en torno al 10% en mayores de 70 años<sup>1</sup>. Además, es en la actualidad la enfermedad cardiovascular más costosa en países industrializados (el 2% del presupuesto sanitario) y la primera causa de hospitalización en adultos > 60 años; el 75% del gasto está ocasionado por los ingresos hospitalarios<sup>2</sup>. A pesar de los avances terapéuticos, los pacientes hospitalizados por ICC representan un subgrupo de peor pronóstico: cerca del 45% será hospitalizado de nuevo al menos una vez en los 12 meses siguientes y el riesgo de muerte o nueva hospitalización varía entre el 30 y el 60% según la población<sup>3,4</sup>. Por tanto, tras una hospitalización por ICC cobra importancia definir los factores determinantes de la evolución y cuya corrección pueda conllevar un beneficio clínico.

En pacientes con ICC crónica, la anemia es una comorbilidad frecuente, con una prevalencia entre un 10 y un 50%, según la población y la definición utilizada<sup>5-12</sup>. La causa de anemia en la ICC no es bien conocida y parece ser multifactorial, favorecida por cambios hemodinámicos e inflamatorios que ocurren durante el fallo cardiaco crónico e influida por los tratamientos utilizados y la función renal<sup>11-14</sup>. Su presencia se ha asociado con una peor clase funcional y se ha señalado que conlleva un incremento de la tasa de reingresos y de mortalidad<sup>8-11,15</sup>.

Nuestro objetivo fue evaluar, en una población homogénea y amplia de pacientes hospitalizados por ICC con disfunción sistólica, si el valor de hemoglobina en el momento del alta hospitalaria puede ayudar a establecer el riesgo de complicaciones en el seguimiento a

medio plazo, así como estudiar los determinantes clínicos del valor de hemoglobina y la influencia de la transfusión intrahospitalaria.

## MÉTODOS

### Población de estudio

Se incluyó de forma consecutiva a 460 pacientes hospitalizados en el servicio de cardiología de un hospital universitario y terciario, con el diagnóstico de ICC y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, desde enero de 2002 hasta abril de 2004. El diagnóstico de ICC pudo ser primario o secundario y se estableció según las guías clínicas vigentes<sup>16,17</sup>. En todos los pacientes se realizó una ecocardiografía (Sonos 5500, Hewlett-Packard) durante el ingreso hospitalario, una vez superada la fase aguda (al menos 72 horas después del ingreso) y antes del alta, y se definió la disfunción sistólica como una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 45%, medida mediante el método biplano de Simpson. En el mismo estudio se registraron los siguientes parámetros: velocidad máxima de onda E y A, relación E/A, volúmenes telediastólico y telesistólico de ventrículo izquierdo, diámetros de pared posterior y del tabique de ventrículo izquierdo, diámetro de la aurícula izquierda y presión sistólica de arteria pulmonar cuando se detectó regurgitación tricúspide.

El día del alta hospitalaria se realizaron las extracciones sanguíneas para las medidas de los parámetros bioquímicos y hematológicos y se recogieron todas las variables clínicas basales, registrando la edad, el sexo, la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la clase funcional estratificada de la New York Heart Association (NYHA), la etiología de la miocardiopatía, los ingresos previos por insuficiencia cardiaca, el ritmo, el bloqueo de rama, la medicación en el momento del alta, así como las transfusiones de hemáties durante la hospitalización.

### Parámetros de laboratorio

Antes del alta hospitalaria y tras 10 minutos de reposo se recogieron muestras de sangre y se procesaron seguidamente para la determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos. Las concentraciones de hemoglobina y hematocrito se determinaron con el analizador hematológico automatizado XE-2100 (Symex, Kobe, Japón), las medidas bioquímicas se obtuvieron con un analizador Roche/Hitachi Modular (Roche diagnosis, Mannheim, Germany). La anemia fue definida de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (hemoglobina < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres). La función renal se determinó mediante el valor de creatinina y urea, la tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó con la fór-

mula simplificada de MDRD<sup>18</sup> ( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ,  $186,3 \times [\text{creatinina plasmática}]^{-1,154} \times [\text{edad}]^{-0,203}$ ) (el factor de corrección para mujeres fue  $\times 0,742$ ), así como el aclaramiento de creatinina (CICr) según la fórmula de Crockroft-Gault. Otros datos analíticos recogidos fueron: sodio plasmático, ácido úrico, perfil lipídico, proteína C reactiva, albúmina, proteínas totales y fibrinógeno.

## Eventos y seguimiento

El evento principal evaluado fue la muerte por cualquier causa. Además, se registraron como eventos secundarios el reingreso hospitalario por ICC y el combinado de muerte o reingreso por ICC. Los pacientes que recibieron un trasplante cardiaco electivo fueron censurados en la fecha del trasplante. El seguimiento

se llevó a cabo mediante una entrevista personal en las consultas ambulatorias y hospitalarias, revisión de registros hospitalarios, contacto telefónico y a través de registros oficiales de mortalidad. En los pacientes en los que se dispuso de la causa de la muerte, ésta se registró como cardiovascular o no cardiovascular. El seguimiento medio fue de  $16,8 \pm 9,7$  meses.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las variables con distribución asimétrica se expresan como mediana (rango intercuartílico). Las variables categóricas se presentan como frecuencia (porcentaje). Los pacientes fueron divididos en cuartiles según el valor de hemoglobina. Las diferencias entre

**TABLA 1. Características clínicas basales**

Hemoglobina (g/dl)	Cuartil 1 (< 11,8) (n = 118)	Cuartil 2 (11,8-13,0) (n = 114)	Cuartil 3 (13,0-14,4) (n = 113)	Cuartil 4 (> 14,4) (n = 115)	P
Edad (años)	74,2 (11,4)	72,3 (16,3)	67,5 (18,3)	65,2 (19,3)	< 0,001
IMC	27,8 $\pm$ 4,1	27,3 $\pm$ 3,6	28,0 $\pm$ 4,3	27,8 $\pm$ 3,4	0,664
Varones	72 (61,0)	75 (65,8)	96 (85,0)	97 (84,3)	< 0,001
Diabetes mellitus	59 (50,0)	39 (34,2)	38 (33,6)	32 (27,8)	0,001
Hipertensión arterial	72 (61,0)	59 (51,8)	66 (58,4)	53 (46,1)	0,064
Hipercolesterolemia	40 (36,4)	36 (31,6)	51 (45,1)	30 (26,1)	0,372
Tabaquismo	11 (9,3)	16 (14,0)	31 (27,4)	36 (31,3)	< 0,001
NYHA, III o IV	78 (67,8)	68 (61,3)	51 (45,5)	54 (47,8)	< 0,001
Hospitalización previa ICC	26 (22,0)	33 (28,9)	30 (26,5)	21 (13,3)	0,448
Broncopatía crónica	19 (16,1)	14 (12,3)	21 (18,6)	27 (23,5)	0,075
Enfermedad cerebrovascular	14 (11,9)	18 (15,8)	15 (13,3)	12 (10,4)	0,632
Enfermedad vascular periférica	11 (9,3)	10 (8,8)	5 (4,4)	4 (3,5)	0,749
Fibrilación auricular	24 (20,3)	22 (19,3)	26 (23,0)	26 (22,6)	0,539
Bloqueo completo de rama	35 (29,7)	30 (26,3)	29 (25,7)	24 (20,9)	0,136
Etiología					
Isquémica	75 (63,6)	62 (54,4)	62 (54,9)	66 (57,4)	0,373
Dilatada idiopática	21 (17,8)	27 (23,7)	27 (23,9)	30 (26,1)	0,148
Valvular	15 (12,7)	11 (9,6)	8 (7,1)	5 (4,3)	0,017
Hipertensiva	4 (3,4)	10 (8,8)	11 (9,7)	8 (7,0)	0,271
Tratamiento					
IECA/ARA-II	101 (85,6)	101 (88,6)	95 (84,1)	105 (91,3)	0,358
Bloqueadores beta	63 (53,4)	70 (61,4)	75 (66,4)	71 (61,7)	0,137
Antiplaquetarios	88 (74,6)	76 (66,7)	77 (68,1)	81 (70,4)	0,557
Anticoagulación	25 (21,2)	36 (31,6)	37 (32,7)	35 (30,4)	0,121
Diuréticos de asa	97 (82,2)	80 (70,2)	71 (62,8)	68 (59,1)	< 0,001
Digoxina	35 (29,7)	34 (29,8)	43 (38,1)	34 (29,6)	0,683
Espironolactona	30 (25,4)	40 (35,1)	30 (36,5)	31 (27,0)	0,849
Estatinas	57 (48,3)	55 (48,2)	65 (57,5)	61 (53,0)	0,260

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association. Los valores se expresan como mediana [rango intercuartílico] y n (%).

**TABLA 2. Características basales: analítica y ecocardiografía**

Hemoglobina (g/dl)	Cuartil 1 (< 11,8) (n = 118)	Cuartil 2 (11,8-13) (n = 114)	Cuartil 3 (13-14,4) (n = 113)	Cuartil 4 (> 14,4) (n = 115)	p
<b>Laboratorio</b>					
Hemoglobina (g/dl)	10,6 ± 0,9	12,5 ± 0,3	13,7 ± 0,4	15,3 ± 0,7	
Hematocrito (%)	32,5 ± 2,9	37,5 ± 1,5	40,1 ± 1,9	45,5 ± 2,4	
Creatinina sérica (mg/dl)	1,5 (0,6)	1,1 (0,3)	1,2 (0,5)	1,2 (0,4)	0,007
Urea (mg/dl)	57,5 (48,3)	45,0 (26,0)	53,0 (28,5)	45,0 (22,0)	< 0,001
TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	53,1 (29,1)	60,3 (23,1)	62,2 (24,7)	64,4 (24,1)	< 0,001
Aclaramiento creatinina	42,3 (20,0)	47,7 (17,9)	48,5 (23,5)	51,8 (23,6)	0,001
Ácido úrico	7,4 (3,7)	7,0 (2,6)	7,5 (2,9)	7,2 (2,7)	0,323
<b>Ecocardiografía</b>					
FEVI (%)	32,0 (15,0)	30,0 (13,0)	33,0 (14,5)	35,0 (12,0)	0,946
VTDLV (ml)	144,9 (67,0)	136 (68,7)	143,0 (79,0)	128,0 (46,5)	0,330
Aurícula izquierda (mm)	46,4 (12,0)	43,0 (11,0)	46,0 (9,5)	44,0 (7,5)	0,425
Índice E/A	1,2 (0,6)	1,0 (0,4)	0,8 (0,5)	1,0 (0,7)	0,735

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TFG: tasa de filtrado glomerular; VTDLV: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Los valores expresan la media ± desviación estándar y la mediana (rango intercuartílico).

cuartiles para las distintas variables clínicas se establecieron según el estudio de tendencia lineal mediante ANOVA, así como la asociación lineal en las pruebas de la  $\chi^2$ . Las variables con  $p < 0,1$  se incluyeron en el análisis de regresión logística para el estudio de los determinantes independientes de encontrarse en el cuartil con menor valor de hemoglobina. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para el estudio de la supervivencia libre de eventos y el test de rangos logarítmicos para la comparación entre cuartiles. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para el análisis univariable de predictores de eventos. En ese análisis se incluyeron la edad, el sexo, la clase funcional de la NYHA, el tabaquismo, la presencia de ingresos previos por insuficiencia cardiaca, la creatinina, la urea, el TFG, el CICr, los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y la FEVI. En el análisis multivariable de Cox se incluyeron las variables que alcanzaron un valor de  $p < 0,1$  en el análisis univariable. Se muestran los riesgos relativos (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). El nivel de significación estadística se estableció con un valor de  $p < 0,05$ . Todo el análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTADOS

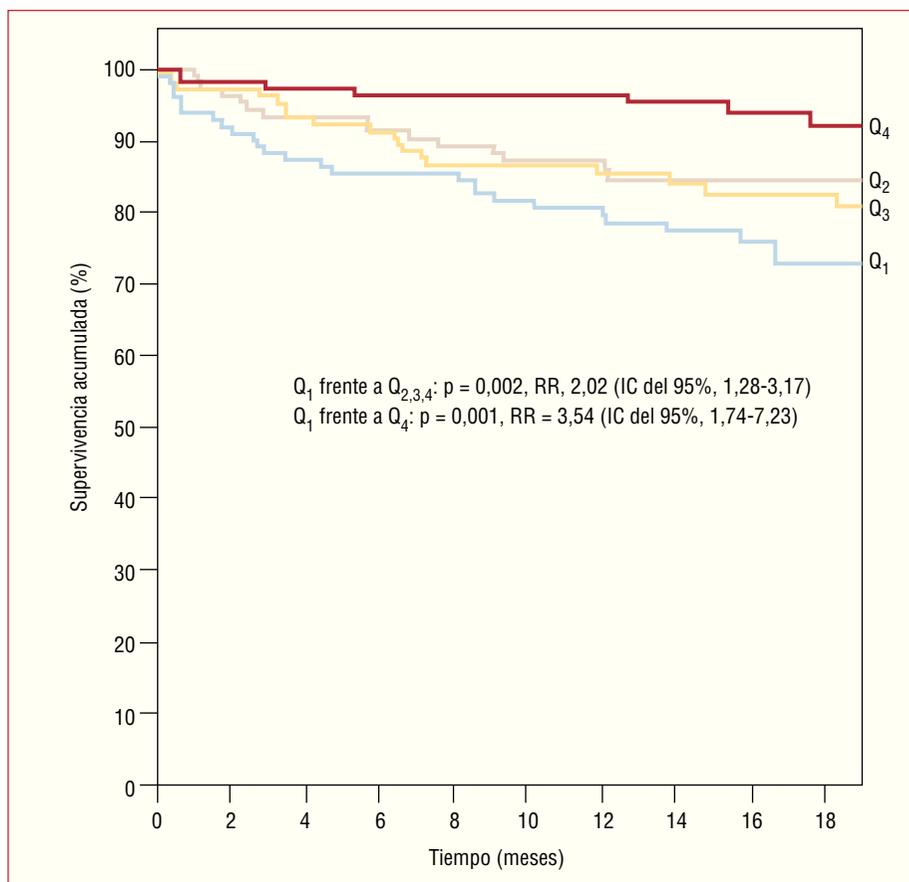
### Población de estudio

Se incluyó de forma consecutiva a un total de 460 pacientes dados de alta con el diagnóstico de ICC, cuyas características clínicas en el momento del alta se muestran en las tablas 1 y 2. La edad media fue de  $68,3 \pm 12,3$  años (intervalo, 19-93 años), el 74% eran

varones, con un elevado riesgo cardiovascular en términos de diabetes mellitus (36%), hipertensión (54%) e hipercolesterolemia (35%). El 55% se encontraba, en el momento del alta, en clase funcional III-IV de la NYHA, la FEVI fue del  $31,6 \pm 7,7\%$  y la etiología mayoritaria fue isquémica (56%). El 21% se encontraba en fibrilación auricular y el 26% presentaba bloqueo completo de rama en el electrocardiograma. En el momento del alta, el 87% de los pacientes recibió tratamiento con IECA/ARA-II, el 61% bloqueadores beta, el 69% diuréticos de asa, el 32% digoxina y el 29% espironolactona.

### Determinantes del valor de hemoglobina

En el momento del alta, el valor medio de hemoglobina en la población total fue de  $13,0 \pm 1,8$  mg/dl y el hematocrito fue de  $39,1 \pm 5,3$ . Un total de 189 (41%) pacientes presentaba anemia de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ajustados por sexo. Un total de 46 pacientes (10%) recibió alguna transfusión de hematíes. En la tabla 1 se muestran las características clínicas basales distribuidas por cuartiles de hemoglobina. Los valores de hemoglobina fueron menores en mujeres y en presencia de un mayor riesgo cardiovascular en términos de mayor edad y mayor prevalencia de diabetes e hipertensión arterial. Por contra, el tabaquismo se asoció con mayores concentraciones de hemoglobina. Un menor valor de hemoglobina se asoció con una peor clase funcional, una mayor prevalencia de clase funcional III-IV de la NYHA y una mayor necesidad de diuréticos del asa en el momento del alta hospitalaria. La etiología de la cardiopatía, así como el tratamiento farmacológico y los hallazgos del electrocardiograma, no mostraron una asociación significativa con la concentración de hemoglobina.



**Fig. 1.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para muerte, según cuartiles de hemoglobina y riesgo relativo asociado al cuartil 1 (g/dl, Q: cuartil; Q<sub>1</sub> < 11,8; Q<sub>2</sub> 11,8-13,0; Q<sub>3</sub> 13,0-14,4; Q<sub>4</sub> > 14,4).

En la tabla 2 se muestra la distribución de los parámetros bioquímicos y ecocardiográficos. Las concentraciones menores de hemoglobina se asociaron con un mayor deterioro de la función renal en términos de urea, TFG y CICr, y estos parámetros mostraron una mayor significación que el valor crudo de creatinina. No se encontraron diferencias entre las cifras de hemoglobina y los parámetros de función cardiaca por ecocardiografía, y así, la FEVI fue similar con los diferentes valores de hemoglobina. Los determinantes independientes de encontrarse en el cuartil con menor valor de hemoglobina fueron la edad (RR = 1,035; IC del 95%, 1,011-1,060; p = 0,004), sexo femenino (RR = 1,843; IC del 95%, 1,083-3,135; p = 0,024), diabetes mellitus (RR = 1,413; IC del 95%, 1,087-1,838; p = 0,010), urea plasmática (RR = 1,013; IC del 95%, 1,005-1,022; p = 0,001) y los diuréticos del asa (RR = 2,801; IC del 95%, 1,463-5,364; p = 0,002).

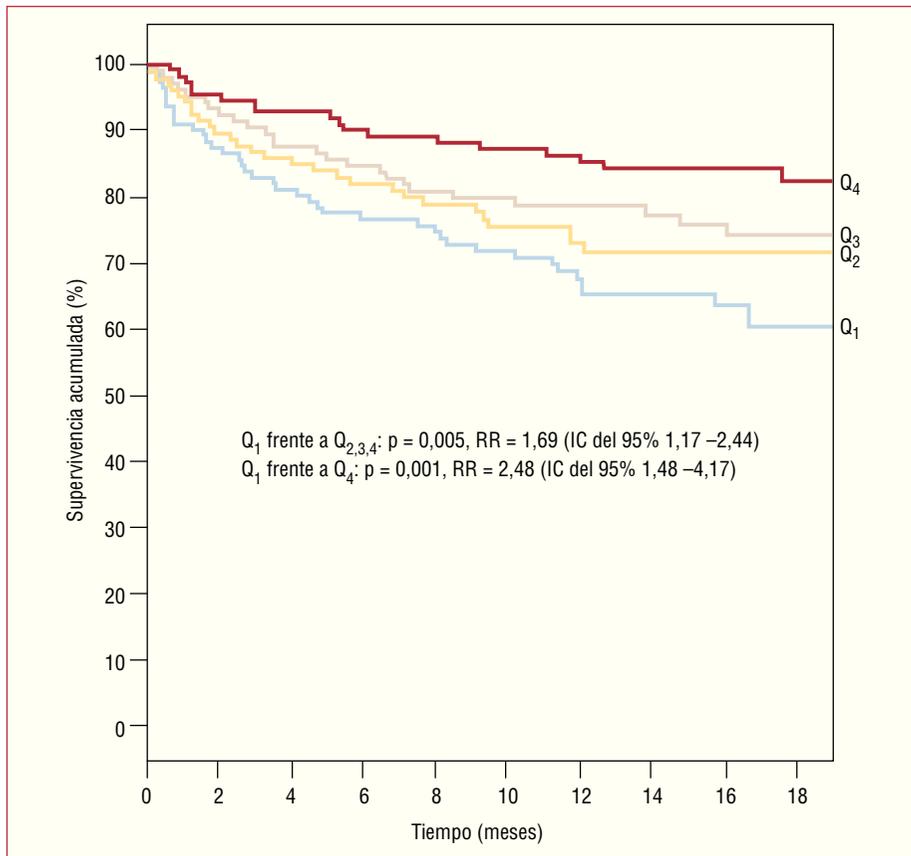
### Pronóstico y hemoglobina

Un total de 81 pacientes (17,6%) fallecieron durante el seguimiento. La probabilidad de supervivencia en el análisis de Kaplan-Meier a los 18 meses fue del 83,0%, con un tiempo medio de supervivencia de 37,7 ± 0,9 meses (IC del 95%, 35,8-39,6 meses). Seis pa-

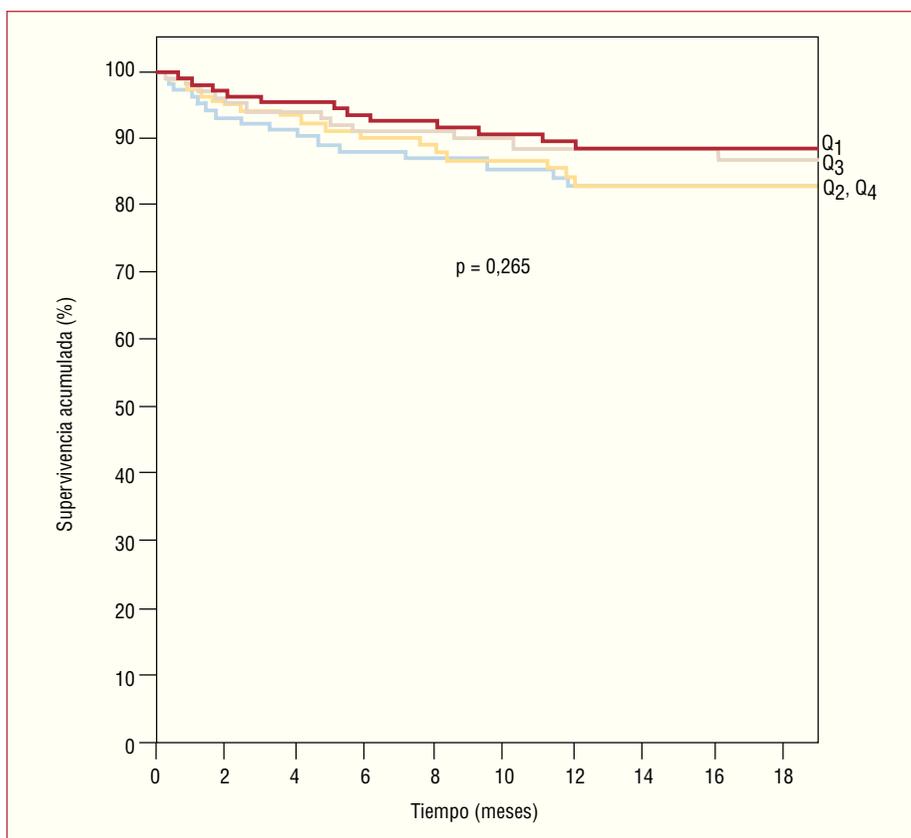
cientes fueron censurados por precisar trasplante cardiaco. El reingreso hospitalario por ICC no fatal ocurrió en otros 65 (14,4%) pacientes y la probabilidad de supervivencia libre de reingreso por ICC no fatal fue del 72,3% a 18 meses.

Los valores más bajos de hemoglobina se asociaron con un mayor riesgo de muerte (por g/dl, RR = 1,232; IC del 95%, 1,103-1,375; p < 0,001) y del evento combinado de muerte o reingreso por ICC (por g/dl, RR = 1,152; IC del 95%, 1,058-1,255; p < 0,001), pero no de reingreso por ICC no fatal evaluado de forma aislada (por g/dl, RR = 1,081; IC del 95%, 0,962-1,215; p = 0,265). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier por cuartiles de hemoglobina mostró una significativa menor supervivencia libre de muerte por cualquier causa (fig. 1), así como del evento combinado (fig. 2). Sin embargo, la probabilidad de reingreso por descompensación no fatal de ICC no difirió entre los distintos cuartiles (fig. 3). De los 62 pacientes en los que se dispuso de la causa directa del fallecimiento, en 14 (22,6%) la mortalidad no cardiovascular contribuyó con un porcentaje similar en el último cuartil que en el resto de cuartiles (23,8 y 22,0%, respectivamente, p = 0,868).

En el análisis univariable de Cox se identificaron como predictores de mortalidad en nuestra población



**Fig. 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para muerte o reingreso hospitalario por IC, según cuartiles de hemoglobina y riesgo relativo asociado al cuartil 1 (g/dl, Q: cuartil; Q<sub>1</sub> < 11,8; Q<sub>2</sub> 11,8-13,0; Q<sub>3</sub> 13,0-14,4; Q<sub>4</sub> >14,4).



**Fig. 3.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca no fatal, según cuartiles de hemoglobina (g/dl, Q: cuartil; Q<sub>1</sub> < 11,8; Q<sub>2</sub> 11,8-13,0; Q<sub>3</sub> 13,0-14,4; Q<sub>4</sub> > 14,4).

TABLA 3. Análisis univariable y multivariable de mortalidad

	Univariable		Multivariable	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Edad	1,056 (1,032-1,082)	< 0,001	1,042 (1,015-1,069)	0,002
Varón	0,436 (0,278-0,684)	< 0,001	0,480 (0,296-0,777)	0,003
NYHA	1,357 (1,090-1,689)	0,006	–	0,253
Ingresos previos por ICC	1,728 (1,087-2,748)	0,021	–	0,124
Hemoglobina (mg/dl)	0,812 (0,727-0,907)	< 0,001	0,860 (0,757-0,977)	0,020
IECA/ARA-II	0,515 (0,297-0,892)	0,018	0,484 (0,263-0,893)	0,020
Bloqueadores beta	0,558 (0,358-0,871)	0,010	–	0,510
Diuréticos de asa	1,824 (1,053-3,163)	0,032	–	0,605
Creatinina	1,221 (1,020-1,463)	0,030	–	0,139
Urea	1,011 (1,005-1,017)	0,001	1,007 (1,000-1,013)	0,055
TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,978 (0,967-0,989)	< 0,001	–	0,724
FEVI	0,980 (0,954-1,007)	0,149	0,961 (0,933-0,989)	0,007

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TFG: tasa de filtrado glomerular.

(tabla 3) la edad, el sexo femenino, una peor clase funcional de la NYHA, la presencia de ingresos previos por ICC, la menor FEVI, el tratamiento con diuréticos de asa, la ausencia de tratamiento con IECA/ARA-II o bloqueadores beta y una peor función renal evaluada tanto por la creatinina sérica y la urea sérica como por el TFG. Tras realizar el ajuste por estos predictores en el modelo de regresión múltiple de Cox, el valor de

hemoglobina fue un predictor independiente de mortalidad y su reducción se asoció con un incremento significativo del riesgo de muerte (por g/dl, RR = 1,163; IC del 95%, 1,024-1,321; p = 0,020). En el análisis por cuartiles, tras el ajuste por el resto de predictores de mortalidad, el último cuartil se asoció con un incremento del riesgo de muerte (RR = 1,920; IC del 95%, 1,213-3,040; p < 0,001), que se mantuvo cuando se

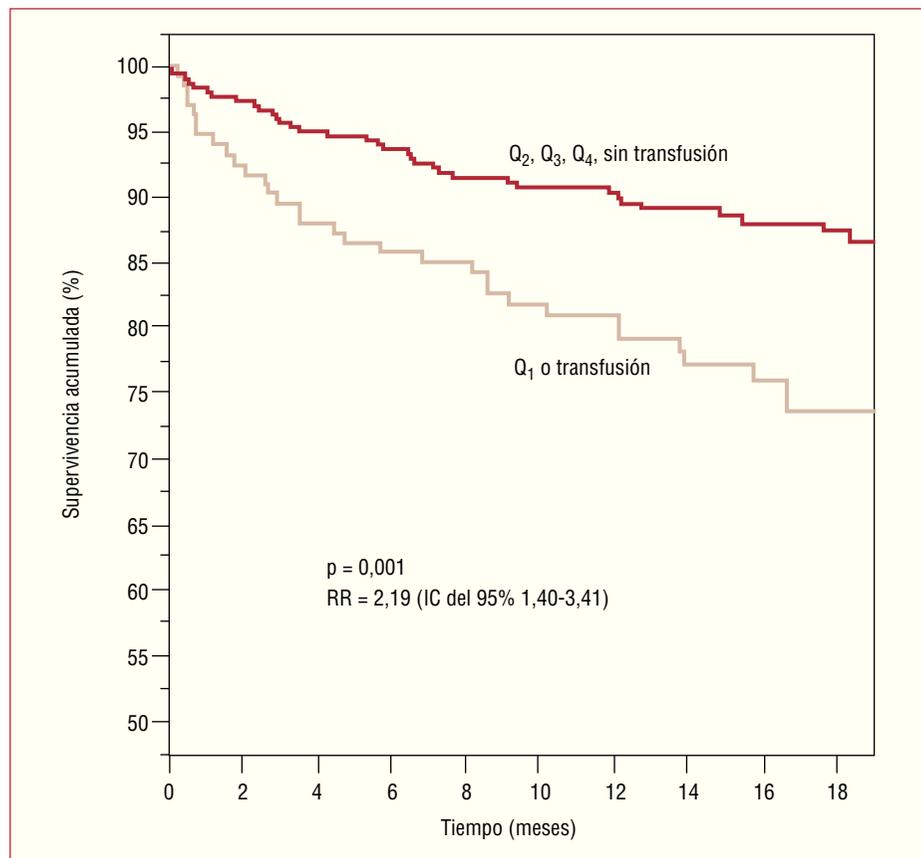


Fig. 4. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para muerte que muestran el cuartil Q<sub>1</sub> (< 11,8 g/dl) o la transfusión de hematíes durante el ingreso (línea roja) frente al resto de la población (Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, sin transfusión; línea marrón).

consideró dentro del cuartil a los pacientes que recibieron alguna transfusión de hematíes (RR = 2,19; IC del 95%, 1,40-3,41;  $p = 0,001$ ) (fig. 4). Así, los pacientes que recibieron transfusiones y presentaban en el momento del alta una hemoglobina por encima del último cuartil tuvieron una mortalidad del 26%, similar al 29% en los pacientes del último cuartil sin transfusiones ( $p = 0,73$ ) y significativamente superior al 13% en pacientes sin transfusiones y hemoglobina por encima del último cuartil ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, cuando se estudió la supervivencia libre de reingreso hospitalario por ICC descompensada no fatal, el valor de hemoglobina ( $p = 0,065$ ) y el cuartil inferior ( $p = 0,190$ ) no alcanzaron significación.

## DISCUSIÓN

Este estudio evalúa los valores de hemoglobina en una población amplia de pacientes hospitalizados por ICC con disfunción sistólica. Se ha encontrado que: *a)* sus valores están determinados fundamentalmente por la edad, el sexo, la función renal, la diabetes y el uso de diuréticos; *b)* la reducción de sus concentraciones conlleva un incremento del riesgo de muerte por cualquier causa, que es independiente de otras variables clínicas y que no se ve modificado por haber recibido transfusión de hematíes durante la hospitalización, y *c)* por el contrario, sus valores no afectan al riesgo de nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca no fatal.

### Prevalencia y determinantes

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca, con una prevalencia variable, dependiente de la definición usada y la población evaluada<sup>5-9</sup>. En los estudios publicados se ha evaluado a poblaciones ambulatorias con ICC crónica y en la mayoría se ha descrito una prevalencia del 20-30%. A diferencia de estos estudios, nuestra población incluye a pacientes hospitalizados y dados de alta tras un episodio de descompensación, en los que la hemoglobina fue medida en el momento del alta como posible marcador biológico de riesgo de complicaciones. En esta población encontramos una prevalencia del 41%, superior a la comunicada para poblaciones ambulatorias y que podría reflejar un mayor deterioro clínico asociado. Así, en un estudio con ICC avanzada pretrasplante, la prevalencia fue de hasta el 61%<sup>12</sup>. En estos pacientes con ICC más avanzada, la presencia de una mayor hipervolemia podría contribuir a una mayor reducción de los valores de hemoglobina<sup>12</sup>.

En nuestra población, la concentración de hemoglobina estuvo asociada con variables fisiológicas ya conocidas, como la edad y el sexo femenino. La asociación con la diabetes y la hipercolesterolemia estaría explicada por el mayor grado de inflamación sis-

témica que éstas conllevan, con incremento de citocinas y factor de necrosis tumoral alfa, y el consiguiente desarrollo de resistencia a la acción de la eritropoyetina<sup>13,14,19</sup>. El deterioro de la función renal es un determinante descrito de menores concentraciones de hemoglobina, al conllevar una reducción en la respuesta fisiológica de la eritropoyetina a la anemia<sup>8,20,21</sup>. En nuestro trabajo, todos los parámetros de función renal estudiados mostraron una correlación significativa, si bien la urea mostró el mayor valor independiente en el modelo final, lo que refleja un mayor estado de hipoperfusión renal. A la vez, la asociación con una mayor necesidad de diuréticos reflejaría un mayor estado congestivo e hipervolemia circulante, y con ello, una mayor hemodilución<sup>12,22</sup>. Este estado de mayor hipoperfusión y congestión se refleja en la asociación entre un menor valor de hemoglobina y una peor clase funcional de la NYHA, que es un hallazgo común a múltiples estudios<sup>8,9,11,21,23,24</sup>. Todos estos hallazgos permiten indicar que la concentración de hemoglobina es un marcador de gravedad del síndrome de insuficiencia cardíaca.

Se ha descrito que la anemia crónica incrementa el trabajo cardiaco, favorece la hipertrofia ventricular izquierda y la isquemia miocárdica, contribuyendo a la dilatación y disfunción ventricular<sup>25,26</sup>. Sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos una correlación entre las concentraciones de hemoglobina y los parámetros de función sistólica o diastólica. También se ha propuesto que los IECA podrían inhibir la proliferación de células hematopoyéticas e incrementar el riesgo de presentar anemia<sup>9,23</sup>. Tampoco encontramos esta asociación en nuestra población, si bien el porcentaje de pacientes que no recibían IECA fue tan sólo del 12,6%, lo que podría dificultar este análisis.

Nuestros hallazgos indican que la reducción de las concentraciones de hemoglobina es un indicador de la gravedad del síndrome de insuficiencia cardiaca, como refleja su correlación con la clase funcional, la mayor necesidad de diuréticos y el mayor deterioro de la función renal, agravada por variables como la edad, el sexo femenino y la diabetes. Sus mecanismos favorecedores, como ya se ha descrito, serían por tanto múltiples e incluirían la inflamación sistémica, la mala absorción intestinal, la disfunción renal, la depresión de la médula ósea y la hemodilución, que se hacen más patentes en los estadios avanzados del síndrome de ICC<sup>12,14,15,27</sup>.

### Pronóstico

En nuestro trabajo, la cifra de hemoglobina se asoció de forma inversa con un incremento del riesgo de muerte, que en el análisis por cuartiles sólo alcanzó significación independiente en el cuartil más bajo. Es interesante destacar que este incremento de riesgo se mantuvo cuando añadimos a los pacientes con un va-

lor de hemoglobina en los cuartiles superiores pero que habían recibido una transfusión durante el ingreso hospitalario, lo que indica que dicho riesgo no se corrige a pesar de la corrección transfusional. Este aspecto no había sido analizado hasta ahora por ningún estudio. El valor pronóstico de la anemia ha sido estudiado fundamentalmente en poblaciones con ICC crónica ambulatoria<sup>8-11,15,21,23,24</sup>, mientras que nuestro trabajo, al igual que otras series de nuestro medio, muestra que tras un ingreso hospitalario por ICC, la presencia de un valor de hemoglobina bajo es un marcador de riesgo de muerte a largo plazo<sup>28,29</sup>. Frente al estudio de Grigorian-Shamogian et al<sup>28</sup>, en el que se analizó la presencia anemia (según la definición de la OMS) en el momento de ingreso hospitalario y que se centró en la mortalidad total, nuestro trabajo evaluó el valor de la hemoglobina en el momento del alta hospitalaria y aporta nuevos datos en cuanto a la causa de muerte y el reingreso hospitalario. Recientemente, Sánchez-Torrijos et al<sup>29</sup> también mostraron que la anemia en el momento del alta predice la mortalidad a largo plazo, cardíaca o no, si bien estos autores estudiaron un valor de corte independiente del sexo (< 12 g/dl) elegido de forma arbitraria como diagnóstico de anemia. En este último trabajo, como en otros previos, la definición de anemia usada se asoció con una mayor tasa de reingresos por ICC, sin distinguir entre ICC fatal y no fatal<sup>10,11,24</sup>. En nuestro estudio, el descenso del valor de hemoglobina no se asoció con un mayor riesgo de reingreso por ICC cuando éste fue no fatal. Por tanto, nuestro trabajo indica que la anemia es un marcador de gravedad y riesgo de muerte, y no así de descompensación simple del síndrome de ICC.

Se han propuesto posibles nexos patogénicos entre hemoglobina y la mortalidad, al suponer ésta un incremento del trabajo cardiaco, la isquemia y el estrés miocárdico, lo que favorece la sobrecarga crónica de volumen, la hipoxia tisular y la vasodilatación periférica<sup>26</sup>. Hasta el momento no se ha aclarado si el descenso de hemoglobina tiene un papel causal o es un marcador de riesgo no modificable per se. Estudios previos han demostrado que el tratamiento con eritropoyetina o hierro intravenoso mejora la situación funcional e incluso los parámetros de función sistólica<sup>30-31</sup>. Sin embargo, es necesario demostrar la modificación del pronóstico en términos de mortalidad para poder concluir que hay un nexo patogénico. La asociación con otras variables de riesgo clásicas, como el deterioro funcional (clase funcional de la NYHA), un mayor estado congestivo (necesidad de diuréticos), una peor función renal, la diabetes mellitus y la mayor edad indica que la anemia puede ser un marcador de gravedad y progresión del síndrome de ICC. Sin embargo, su valor pronóstico independiente indica un efecto deletéreo por sí mismo. La principal limitación del estudio realizado es su carácter exploratorio, por lo que sus hallazgos han de confirmarse sobre otras cohortes y, sobre todo, sobre la

base de estudios de intervención donde se evalúe si la corrección de la anemia conlleva un beneficio pronóstico.

## CONCLUSIONES

En pacientes hospitalizados por ICC con disfunción sistólica, la presencia de un valor bajo de hemoglobina es un marcador independiente de gravedad y riesgo de muerte, pero no de reingreso por ICC no fatal. Además, este riesgo no se modifica con la transfusión de hematíes durante el ingreso. La presencia de anemia en estos pacientes es frecuente y está determinada por variables fisiológicas, la edad avanzada y el sexo femenino, pero también por la presencia de diabetes y la gravedad del síndrome de ICC en términos de peor función renal, mayor deterioro funcional y mayor necesidad de diuréticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas B Jr, Guallar-Castillon P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57:163-70.
- Rich MW, Nease RF. Cost-effectiveness analysis in clinical practice: the case of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:1690-700.
- Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:1190-5.
- McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. *Am J Med*. 2001;110:378-84.
- Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004;10:S1-S4.
- Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonnini L, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail*. 2005;11:91-8.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borstein 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.
- 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.
- 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.
- Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McMish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110:149-54.
- O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2006; 113:986-94.

12. 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.
13. Horl WH, Ertl G. Anaemia and the heart. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:20-5.
14. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail*. 2004;10:S5-S9.
15. 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.
16. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
17. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
18. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, Jardine AG, Neilly JB, McDonagh TA. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:63-7.
19. Iversen PO, Woldbaek PR, Tonnessen T, Christensen G. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol*. 2002;282:R166-R72.
20. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121-7.
21. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borstein 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.
22. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121-7.
23. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:391-9.
24. Lupon J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:48-53.
25. 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.
26. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:14-8.
27. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:959-66.
28. Grigorian-Shamagian L, Varela-Román A, Mazón-Ramos P, Pedreira-Pérez M, Rigueiro-Veloso P, González-Juanatey JR. Anemia como nuevo predictor de la mortalidad de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva. *Med Clin (Barc)*. 2005;625:647-52.
29. Sánchez-Torrijos J, Gudín-Uriel M, Nadal-Barangué M, Jacas-Osborn V, Trigo-Bautista A, Jiménez-Alcala M, et al. Valor pronóstico de las cifras de hemoglobina en el momento del alta en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1276-82.
30. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. 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.
31. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, 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.