



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Programa de Doctorado cursado: **AVANCES EN MEDICINA INTERNA**

Departamento: **CIENCIAS MEDICAS Y QUIRURGICAS**

Titulo de la Tesis:

**ANEMIA Y COMORBILIDAD COMO FACTORES PRONÓSTICOS
DE MORTALIDAD EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA**

Tesis Doctoral presentada por: **D. JOSE MARIA RODRIGUEZ FERNANDEZ**

Dirigida por: **Dra. D^a. ALICIA CONDE MARTEL**
Dr. D. PEDRO BETANCOR LEON

La Directora,

(firma)

El Director,

(firma)

El Doctorando,

(firma)

Las Palmas de Gran Canaria, a 12 de Mayo de 2008

INDICE

INDICE	1
ABREVIATURAS UTILIZADAS	6
AGRADECIMIENTOS	9
I-INTRODUCCION	10
1. INTRODUCCIÓN A LA INSUFICIENCIA CARDIACA	11
1.1. Definición	11
1.2. Epidemiología.....	12
1.3. Gasto sanitario	14
1.4. Manejo terapéutico y pronóstico.....	14
1.4.1. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECAs)	16
1.4.2. Betabloqueantes	17
1.4.3. Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAII).....	17
1.4.4. Inhibidores de los receptores de la aldosterona.....	18
1.4.5. Pronóstico global de la insuficiencia cardiaca.....	19
2. INTRODUCCION A LA ANEMIA	27
3. ASOCIACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y ANEMIA	28
3.1. Tipos de anemia encontrados en la insuficiencia cardiaca	30
3.2. Causas de anemia en la insuficiencia cardiaca.....	34
3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	38
3.4. Anemia como objetivo de tratamiento en la insuficiencia cardiaca	40
3.5. Insuficiencia cardiaca y anemia en el anciano	42
3.6. Comorbilidades de la insuficiencia cardiaca y anemia.....	44
II-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	53
1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	54
III-MATERIAL Y MÉTODOS	55
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	56
2. POBLACION DE ESTUDIO.....	56
3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN.....	56
4. TIPO DE MUESTREO	56
5. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	56
6. EVALUACIÓN Y DETERMINACIONES.....	57
6.1. Características demográficas	57

6.2. Antecedentes	57
6.3. Constantes al ingreso	57
6.4. Exploración física	57
6.5. Valoración del estado cognitivo. Cuestionario de estado mental portátil (Short Portable mental questionnaire)	57
6.6. Valoración nutricional	58
6.7. Valoración funcional. Escala de incapacidad física de la Cruz Roja.....	59
6.8. Valoración de la calidad de vida.....	60
6.9. Comorbilidad. Índice de comorbilidad	62
6.10. Determinaciones analíticas	63
6.11. Evaluación de la cardiopatía.....	65
6.12. Síndrome metabólico	66
6.13. Tratamiento al ingreso y alta	66
6.14. Evolución	66
6.15. Estancia hospitalaria	66
6.16. Mortalidad intrahospitalaria	66
6.17. Seguimiento de los pacientes.....	66
6.18. Reingresos	66
6.19. Mortalidad a los seis meses y al año	66
7. ANÁLISIS DE DATOS.....	70
IV-RESULTADOS	71
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	72
1.1. Sexo y edad	72
1.2. Datos demográficos.....	73
1.3. Constantes al ingreso	74
1.4. Comorbilidad. Índice de Charlson	75
1.5. Datos antropométricos y valoración nutricional.....	81
1.6. Datos analíticos del hemograma y la bioquímica de sangre.....	83
1.7. Estado cognitivo	85
1.8. Capacidad funcional	85
1.9. Calidad de vida	86
1.10. Estancia hospitalaria	87
1.11. Tratamiento farmacológico al ingreso hospitalario	87
1.12. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria	103
1.13. Síndrome metabólico	110
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA CARDIOPATIA	111
2.1. Procedencia de los ingresos	111

2.2. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca de debut	112
2.3. Tipos de cardiopatía	112
2.4. Electrocardiograma al ingreso.....	114
2.5. Criterios de Framingham de diagnóstico de insuficiencia cardiaca	115
2.6. Fibrilación auricular	116
2.7. Datos ecocardiográficos	117
3. DESCRIPCION GENERAL DE LA ANEMIA	121
3.1. Prevalencia de anemia	121
3.2. Anemia y comorbilidad	122
3.3. Valores analíticos y anemia	124
3.4. Datos nutricionales y anemia	126
3.5. Electrocardiograma	127
3.6. Capacidad funcional, mental y anemia	127
3.7. Constantes al ingreso y anemia.....	128
3.8. Función renal y anemia	128
3.9. Síndrome metabólico y anemia	129
3.10. Tratamiento al ingreso/alta hospitalaria y anemia	130
3.11. Estancia hospitalaria y anemia.....	130
3.12. Reingresos/ingresos previos y anemia.....	131
3.13. Anemia y cardiopatía.....	131
3.14. Seguimiento de la insuficiencia cardiaca y anemia	135
3.15. Causas de anemia.....	136
4. DESCRIPCION GENERAL DE LA MORTALIDAD	137
4.1. Mortalidad global	137
4.2. Edad y mortalidad	137
4.3. Sexo y mortalidad.....	137
4.4. Domicilio y mortalidad	138
4.5. Compañía y mortalidad	138
4.6. Ingreso previo y mortalidad	138
4.7. Analíticas y mortalidad.....	138
4.8. Comorbilidad y mortalidad.....	140
4.9. Constantes y mortalidad	141
4.10. Seguimiento previo y mortalidad.....	142
4.11. Función renal y mortalidad	142
4.12. Estancia y mortalidad.....	142
4.13. Clase funcional y mortalidad.....	143
4.14. Valores antropométricos y mortalidad	143
4.15. Nutrición y mortalidad	143

4.16. Síndrome metabólico y mortalidad.....	144
4.17. Calidad de vida y mortalidad.....	145
4.18. Capacidad física y mortalidad	145
4.19. Estado cognitivo y mortalidad.....	146
4.20. Fármacos al ingreso y mortalidad	147
4.21. Fármacos al alta y mortalidad	148
4.22 Insuficiencia cardiaca y mortalidad	149
4.23. Anemia y mortalidad.....	152
4.24. Análisis multivariante	153
4.25. Perdida seguimiento	154
V-DISCUSSION	155
1. DISCUSION.....	156
1.1 Características de la muestra	156
1.2 Anemia	162
1.3 Mortalidad.....	168
VI-CONCLUSIONES	184
1. CONCLUSIONES	185
VII-BIBLIOGRAFIA	186

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

AI: Aurícula izquierda

ALT: Alanina aminotransferasa

ARA II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II

AST: Aspartato aminotransferasa

ATP III: Adult Treatment Panel III

BAV: Bloqueo aurículo-ventricular

BNP: Péptido natriurético tipo B

BRD: Bloqueo de rama derecha del Haz de His

BRI: Bloqueo de rama izquierda del Haz de His

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media

COOP/WONCA: Viñetas utilizadas para valorar la calidad de vida

Cr: Creatinina

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

EA: Estenosis aórtica

EAC: Enfermedad arterial cerebral

EAP: Edema agudo de pulmón

ECG: Electrocardiograma

EM: Estenosis mitral

EPO: Eritropoyetina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ET: Estenosis tricúspide

EVP: Enfermedad vascular periférica

FA: Fibrilación auricular

FC: Frecuencia cardiaca

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FGR: Filtrado glomerular renal

FR: Frecuencia respiratoria

GGT: Gamma glutamiltranspeptidasa

Hb: Hemoglobina

HbA1C: Hemoglobina glicada

HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo
HBPI: Hemibloqueo posterior izquierdo
HCM: Hemoglobina corpuscular media
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HTA: Hipertensión arterial
Hto: Hematocrito
HVD: Hipertrofia ventricular derecha
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
IA: Insuficiencia aórtica
IC: Insuficiencia cardiaca
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IM: Insuficiencia mitral
IMC: Índice de masa corporal o de Quetelet
IRC/ERC: Insuficiencia renal crónica/Enfermedad renal crónica
IST: Índice de saturación de la transferrina
IT: Insuficiencia tricúspide
ITU: Infección del tracto urinario
LDH: lactato deshidrogenasa
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
Max: Máximo
Min: Mínimo
mm Hg: Milímetros de mercurio
MTS: Metástasis
N: Número (Frecuencia)
NYHA: New York Heart Association
OMS: Organización mundial de la Salud
PAPs: Presión de la arteria pulmonar
PCR: Proteína C reactiva
PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo
RIC: Rango intercuartil
SEEDO: Sociedad española para el estudio de la obesidad
SEMI: Sociedad española de medicina interna
Tª: Temperatura
TAD: Tensión arterial diastólica
TAS: Tensión arterial sistólica

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TIV: Tabique interventricular

TSH: Hormona tirotrópica

TVP: Trombosis venosa profunda

VCM: Volumen corpuscular medio

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

WHO: World Health Organization

WONCA: World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of
General Practitioners

AGRADECIMIENTOS

A Pedro Betancor, autor intelectual del proyecto, por el cariño que siempre me ha demostrado. Con toda mi admiración y mi respeto.

A Alicia Conde, verdadera artífice del trabajo y tutora en el día a día, por su apoyo y su presencia constante, aún en momentos a veces complejos. Mi más profundo agradecimiento.

A toda la gente del Servicio de Medicina interna, que de una manera u otra me ha ayudado a llevar a cabo este estudio.

I-INTRODUCCION

1. INTRODUCCIÓN A LA INSUFICIENCIA CARDIACA

1.1. Definición

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico frecuente donde convergen distintas enfermedades cardiacas o sistémicas que alteran la capacidad del ventrículo para llenarse o para impulsar la sangre.

Las manifestaciones clínicas del fallo cardiaco son la disnea y la fatiga, que limitan la tolerancia al ejercicio, y la retención de líquidos, que pueden llevar a la congestión pulmonar y al edema periférico. Como no todos los pacientes tienen sobrecarga líquida en el momento de la evaluación, se prefiere el término de insuficiencia cardiaca sobre la antigua denominación de insuficiencia cardiaca congestiva (1).

Cualquier cardiopatía puede ser causa de insuficiencia cardiaca en algún momento de la evolución de la enfermedad. La importancia relativa de las mismas depende del grupo de población que se estudie. En las sociedades industrializadas las principales causas de insuficiencia cardiaca son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial, coexistiendo frecuentemente ambas en un mismo pacientes (2).

Habitualmente las causas de insuficiencia cardíaca se clasifican en tres grupos:

- **Causas predisponentes:** Los principales factores de riesgo son la edad avanzada, la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular de cualquier causa y la historia previa de cardiopatía.
- **Causas determinantes:** Se dividen en tres subgrupos:
 - Alteraciones miocárdicas que puede ser primarias o secundarias.
 - Alteraciones mecánicas.
 - Arritmias.
- **Causas precipitantes:** Pueden ser cardíacas o no cardíacas. Entre estas últimas cabría incluir la presencia de anemia como factor descompensador de la insuficiencia cardíaca crónica.

El diagnóstico clínico puede plantear dificultades, sobre todo en estadios iniciales y en determinados grupos de pacientes como ancianos, obesos y aquellos con mucha comorbilidad (3-7).

Los síntomas y signos clásicos como la disnea, los edemas o la fatiga son poco específicos, y pueden aparecer en otras enfermedades prevalentes como la obstrucción crónica al flujo

aéreo (1). En cambio, otros síntomas como la disnea paroxística nocturna o la ortopnea, con aceptable especificidad, tienen una pobre sensibilidad. La presencia de un tercer ruido cardiaco o el aumento de la presión venosa yugular tienen una especificidad alta, pero tienen una variabilidad interobservador alta. De forma global las distintas manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca tienen una baja sensibilidad (3-7).

Con objeto de aumentar su valor predictivo, los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca se han agrupado en torno a criterios clínicos, siendo los más empleados los Criterios de Framingham, aunque tienen una aplicación práctica algo limitada (1). **Tabla 1.**

Tabla 1. Criterios de Framingham de diagnóstico de insuficiencia cardiaca (8).

<u>Mayores</u>	<u>Menores</u>
Disnea paroxística nocturna Ingurgitación yugular Crepitantes Cardiomegalia Edema agudo de pulmón Galope por tercer ruido Presión venosa aumentada Reflujo hepatoyugular Pérdida de peso mayor de 4,5 Kg tras tratamiento	Disnea de esfuerzo Edema maleolar Tos nocturna Hepatomegalia Derrame pleural Taquicardia (> 120 lpm)
<u>Diagnóstico de Insuficiencia cardiaca</u> 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores	

Nota: Los síntomas menores sólo son aceptados si no pueden ser atribuidos a otra causa.

El diagnóstico asistido por pruebas de imagen es importante, de manera que hoy en día se admite que todo paciente con sospecha clínica de insuficiencia cardiaca, debe realizarse una ecocardiograma transtorácico en la valoración inicial, ya que tiene inequívocas implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas (1, 3-7, 9).

1.2. Epidemiología

La insuficiencia cardiaca es un importante problema de salud mundial, especialmente en los países desarrollados, con un constante crecimiento, una incidencia anual del 1% (10) y una prevalencia estimada entre el 2 y el 3% de la población de 65 años, llegando hasta el 80% en los mayores de 80 años (1).

Actualmente se diagnostican aproximadamente unos 500.000 casos anuales en los Estados Unidos, con una prevalencia de más de 20 millones de personas afectadas en todo el mundo y aproximadamente 7 millones en la comunidad europea (11).

En España es también un importante problema de salud pública, de manera que al menos un 2% de los individuos con edad superior a 40 años padece insuficiencia cardiaca; esta frecuencia aumenta progresivamente con la edad, y llega al 6-10% en los sujetos mayores de 60-70 años (12-15). Esto supone en España unas 200.000 personas entre 40 y 60 años, y más de 500.000 personas de mayores de 60 años, que requieren atención sanitaria por insuficiencia cardiaca (15). En nuestro país, como en la mayoría de los países europeos, la insuficiencia cardiaca es la primera causa de hospitalización en la población mayor de 65 años, sobre todo en las mujeres. La insuficiencia cardiaca es la causa del 5% del total de hospitalizaciones que se producen en todo la red hospitalaria española (15, 16). El número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en España, al igual que otros países de la misma situación sociosanitaria, se ha incrementado a lo largo de la década de los noventa (14-16). Actualmente, la cifra de ingresos hospitalarios llega anualmente a 74.000, con una estancia media hospitalaria entre 9,5 y 13 días (14, 17). **Tabla 2 y Figura 1.**

Este incremento en las hospitalizaciones se traduce en un aumento de la carga asistencial y en la utilización de recursos sanitarios, y es previsible que siga aumentando de no producirse un cambio en la política de hospitalización y una mejora en el cumplimiento de los tratamientos (14, 15).

Tabla 2. Ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca en España (16).

AÑO	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
1980	42.961	23.255	19.076
1985	57.366	29.276	28.090
1990	67.354	33.672	33.682
1993	73.442	35.101	38.341
DIFERENCIAS (%)	70,95	50,94	94,57
TASA POR 100.000			
AÑO	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
1980	384.14	412.82	293.77
1985	423.17	470.87	382.73
1990	452.77	491.19	419.88
1993	510.97	536.52	494.85
DIFERENCIAS (%)	46,77	29,97	68,45

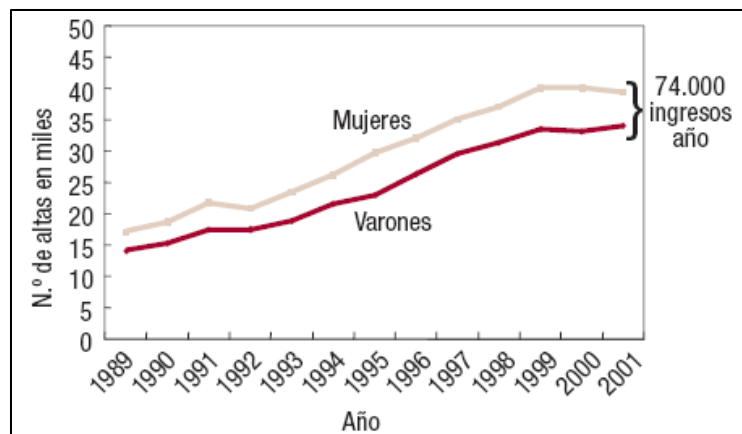


Figura 1. Número de altas hospitalarias por insuficiencia cardiaca en España en el periodo 1989-2001. Tomada de Banegas et al (15).

1.3. Gasto sanitario

Por otro lado la insuficiencia cardiaca provoca un enorme gasto sanitario, fundamentalmente en relación con las hospitalizaciones (15), consumiendo entre el 1,8 y el 3,1% del presupuesto sanitario general (12), con un mal pronóstico global y una supervivencia media del 50% a los 5 años del diagnóstico.

En nuestro país las cifras estimadas en 1993 del coste del tratamiento podrían alcanzar alrededor de 7.000 millones de euros (3% del presupuesto sanitario de ese año), por lo que es posible que en la actualidad los costes superen ya los 10.000 millones de euros.

En los próximos 15 años se espera que de mantenerse la tendencia actual, la insuficiencia cardiaca se duplicará en la mayoría de los países occidentales (2, 18).

Las rehospitalizaciones en insuficiencia cardiaca representan un problema importante desde el punto de vista económico, dado que el 30-60% de pacientes son readmitidos al cabo de 3-6 meses del alta (3, 9, 19), a pesar de que parecen responder bien al tratamiento.

La tasa de eventos (muerte y rehospitalización) es superior al 35% a los 60 días del alta en pacientes con fallo renal, hipotensión arterial o arritmias significativas (20).

1.4. Manejo terapéutico y pronóstico

A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la última década, que han supuesto cambios en el manejo terapéutico, el pronóstico global ha mejorado poco, probablemente por las dificultades de trasladar a la práctica clínica real los resultados de los ensayos clínicos. **Tabla 3.**

Inicialmente hasta la década de los años ochenta, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se basaba en la administración de diuréticos y digital, efectivos para mejorar la clínica del paciente, pero sin mejoría en la supervivencia. En 1986 se publicó el estudio V-HeFT I (Veterans Administration Heart Failure Trial) (21), que fue el primer ensayo clínico en el que se demuestra que el tratamiento farmacológico puede reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Desde entonces los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), los betabloqueantes, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) y los inhibidores de los receptores de la aldosterona, han demostrado su efectividad en modificar la historia natural de la insuficiencia cardiaca.

Existen otros grupos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, que no modifican el pronóstico de la enfermedad, y que no entraremos a evaluar en este apartado como son los diuréticos, los nitratos, la digoxina, los antiagregantes y anticoagulantes, los antiarrítmicos y los hipolipemiantes.

Tampoco comentaremos otros fármacos de más reciente aparición como son el levosimendan, la nesetirida, los antagonistas de los receptores de las endotelinas 1 (bosentan y tezosentan), los antagonistas orales de la vasopresina (tolvaptan) y los inhibidores de las citoquinas (infliximab y pentoxifilina) (22).

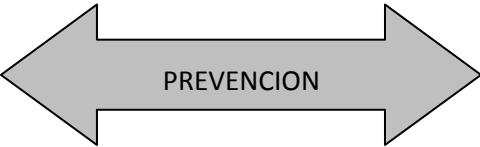
Del mismo modo no entraremos a comentar tampoco, otras opciones terapéuticas como son el desfibrilador automático implantable (DAI), el trasplante cardíaco, o la terapia de resincronización. Esta última recordar que ha demostrado recientemente en el estudio CARE-HF disminución de la mortalidad y de las rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en este grupo de pacientes (23).

En la actualidad, la mediana de supervivencia de la insuficiencia cardiaca se establece en torno al 50% a los 5 años del diagnóstico (24). Sin embargo, la tasa de supervivencia resulta claramente inferior en el caso de los pacientes de muy avanzada edad, los varones, estadios avanzados de la enfermedad y los casos con comorbilidad. En España, en la base de datos BADAPIC (Base de datos de pacientes con insuficiencia cardiaca) han estudiado a 3.909 pacientes con insuficiencia cardiaca atendidos en 62 consultas participantes en este registro, y sus resultados demuestran que la probabilidad de supervivencia a los 24 meses fue del 87%, la supervivencia libre de ingresos por insuficiencia cardiaca del 80%, y la supervivencia libre de eventos cardiovasculares del 76% (25).

En resumen, como hemos podido ver, a pesar de los continuos esfuerzos en la búsqueda de nuevos y más eficaces tratamientos, la insuficiencia cardiaca es una de las causas más importantes de hospitalización y muerte, sugiriendo quizás que el éxito inicial en los últimos años del bloqueo neurohormonal y las técnicas basadas en dispositivos implantables puede

haber alcanzado una meseta. Todo ello ha derivado en la búsqueda de otros caminos en el enfoque del problema, como la insistencia en la prevención y corrección de los factores de riesgo y el estudio de problemas concurrentes a la propia enfermedad que pueden contribuir al empeoramiento pronóstico de la cardiopatía (26).

Tabla 3. Cuidados del paciente con insuficiencia cardiaca (1)

<p>Estadio A Riesgo elevado sin cardiopatía estructural</p> <p>Ejercicio Evitar tóxicos Bloquear SRAA</p>	<p>Estadio B Cardiopatía estructural asintomática</p> <p>Bloqueo SRAA</p>	<p>Estadio C Cardiopatía estructural con síntomas de IC</p> <p>Bloqueo SRAA β-bloqueantes Digoxina Restricción sal</p>	<p>Estadio C Cardiopatía estructural con síntomas de IC</p> <p>Cuidados hospitalarios específicos</p>
 <p>PREVENCION</p>			

1.4.1. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECAs)

Los IECAs son el tratamiento farmacológico de primera elección en la insuficiencia cardiaca, aunque ensayos como el CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) sugieren que el pronóstico puede ser similar si los betabloqueantes se administran en primer lugar (27, 28).

Los IECAs aumentan la supervivencia en todos los pacientes con disfunción miocárdica desde estadios leves hasta moderados o graves de insuficiencia cardiaca (29-32), estando indicados por lo tanto en todos los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección inferior al 40-50%), incluso en fases asintomáticas. El comienzo debe ser con bajas dosis para reducir la probabilidad de hipotensión y azotemia (33), incrementándose la dosis de forma gradual hasta dosis diana usadas en los ensayos clínicos (1) aunque no se conoce claramente si esas dosis son mucho más beneficiosas que otras inferiores (1, 3, 34) .

Su indicación en pacientes con función sistólica conservada no tiene una evidencia científica firme que la avale (3, 35-39), aunque se considera idónea en gran número de casos con alto riesgo cardiovascular (sobre todo diabéticos tipo 2, con hipertrofia ventricular izquierda y cardiopatía isquémica) y en aquellos con insuficiencia cardiaca con componente mixto sistólico y diastólico.

1.4.2. Betabloqueantes

Existen ciertos betabloqueantes (carvedilol, metoprolol y bisoprolol) que han demostrado mejorar el pronóstico de la insuficiencia cardiaca en pacientes con disfunción ventricular sistólica y en clase funcional II-IV de la NYHA. Existe menos información con respecto a los pacientes en clase funcional IV, aunque los ensayos COPERNICUS, MERIT-HF y el CIBIS III parece que lo apoyan (40-43).

En un metaanálisis que incluía cinco ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, que usaron betabloqueantes en disfunción sistólica (bucindolol en el BEST, carvedilol en el Carvedilol US trials, bisoprolol en el CIBIS-2, carvedilol en el COPERNICUS y metoprolol en el MERIT-HF) se objetivó una disminución de la mortalidad relacionada con estos fármacos independientemente de la edad de los pacientes (44).

El inicio del betabloqueante debe ser gradual con un posible empeoramiento transitorio de los síntomas congestivos al iniciarlo, siendo recomendable el inicio en el medio hospitalario (3, 45, 46). La dosis a la que se debe llegar en principio es la dosis diana de los ensayos clínicos para cada uno de los fármacos, aunque parece ser que dosis menores también son eficaces, traduciendo que quizás pueda ser importante el grado de bloqueo beta obtenido (47, 48).

En el caso de la disfunción diastólica los betabloqueantes tienen claramente efectos beneficiosos tanto disminuyendo la frecuencia cardiaca, con lo que aumenta el tiempo de llenado ventricular y el flujo coronario, como limitando el consumo miocárdico de oxígeno y la disminución de la tensión arterial, causando regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (3, 49-51).

Se ha demostrado además efecto beneficioso añadido en determinados subgrupos como la miocardiopatía dilatada idiopática y con infarto agudo de miocardio (3, 52, 53).

1.4.3. Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI)

Los ARAII actúan inhibiendo la acción de la angiotensina II al unirse a los receptores AT1 y AT2. No actúan sobre el metabolismo de las quininas por lo que no presentan los efectos secundarios de los IECAs, como la tos o el angioedema. Los ARAII, a través de los receptores AT1, inhiben la estimulación simpática y la reabsorción de sodio a nivel tubular, y disminuyen los fenómenos de remodelado y fibrosis ventricular izquierda (54).

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca los ARAII parece que son iguales o quizás algo menos efectivos que los IECAs cuando se han comparado directamente (55, 56).

El estudio CHARM (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity) que es el más importante desarrollado en insuficiencia cardiaca en cuanto a número de pacientes,

ha aclarado en parte el papel de los ARAII en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, demostrando la eficacia de candesartan al disminuir la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular sistólica (fracción de eyección en este caso inferior al 40%) que presentaban intolerancia a los IECAs. (57).

Por otro lado, la adición de candesartan al tratamiento con IECAs en pacientes con disfunción sistólica reduce el riesgo de muerte y hospitalización por insuficiencia cardiaca, aunque incrementa el riesgo de hiperpotasemia y de disfunción renal respecto a placebo (58).

Las guías clínicas de la ACC/AHA del 2.005 y de la European Society of Cardiology del 2005 consideran la administración de un ARAII de forma añadida en pacientes sintomáticos con disfunción sistólica que ya están siendo tratados con tratamiento convencional, considerándolos indicaciones de clase IIB y IIA respectivamente (1, 9, 59).

Como en el caso de los IECAs no existe clara evidencia sobre un mejor pronóstico en el tiempo en el caso de la insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica. Aunque parece que los ARAII pueden ser beneficiosos en pacientes con disfunción diastólica tanto asintomática como sintomática (37, 54, 60-62). Sin embargo, un reciente trabajo con 382 pacientes hipertensos con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo asintomáticos, tratados con antihipertensivos no relacionados con la inhibición de la angiotensina, fueron aleatorizados a tomar valsartan o placebo sin mejoría en la función diastólica evaluada ecocardiográficamente en el seguimiento (63).

En el brazo del estudio CHARM-Preserved se analizaron 3.023 pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección mayor del 40% en clase funcional casi todos II y III de la NYHA, asignándoseles bien candesartan o placebo sobre un tratamiento estándar. Con un seguimiento medio de 37 meses, hubo una pequeña y casi significativa diferencia en la incidencia del *end point* primario de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca, debida a la reducción significativa en la hospitalización por insuficiencia cardiaca en el grupo con candesartan (64).

1.4.4. Inhibidores de los receptores de la aldosterona

La aldosterona tiene un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, aumentando la fibrosis vascular y miocárdica, induciendo la depleción de magnesio y potasio y estimulando la actividad simpática (65-67).

La espironolactona y la eplerenona compiten con la aldosterona por el receptor mineralocorticoide, prolongando la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca. En el estudio RALES, la espironolactona a dosis bajas, añadida a los IECAs y diuréticos del asa

aumentaba la supervivencia en pacientes con disfunción sistólica en clase funcional III y IV de la NYHA, con una disminución de la mortalidad del 30% a los 24 meses (68). En el estudio EPHEBUS, cuando se utilizaba eplerenona en pacientes con infarto de miocardio reciente con disfunción sistólica (fracción de eyección $\leq 40\%$) con evidencia de insuficiencia cardiaca o en diabéticos, disminuía la mortalidad global un 15% a los 16 meses (69).

Las guías clínicas del 2005 de la ACC/AHA los incluyen como recomendaciones de clase IIa en pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca moderada a grave y disfunción ventricular, remarcando que debe monitorizarse la función renal y los niveles plasmáticos de potasio (1).

En el caso de la disfunción diastólica, los antagonistas de la aldosterona podrían prevenir o incluso revertir la hipertrofia y la fibrosis cardiaca, como se ha demostrado en animales de experimentación (70). Este posible efecto beneficioso fue sugerido en un reciente estudio sobre un grupo reducido de pacientes con función sistólica conservada y disfunción diastólica, a los que se les administró de forma aleatorizada espironolactona o placebo, demostrándose que a los seis meses el grupo de espironolactona tenía de forma significativa mejoría en los índices ecocardiográficos de función miocárdica (71).

1.4.5. Pronóstico global de la insuficiencia cardiaca

Los factores relacionados con el pronóstico en general de la insuficiencia cardiaca dependen inicialmente según el tipo de disfunción presente, clasificándose de forma diferente según estemos hablando de disfunción sistólica o disfunción diastólica.

A pesar de los avances terapéuticos de los últimos años, la mortalidad por insuficiencia cardiaca es muy importante (72). En el estudio Rotterdam del año 2001 se realizó un seguimiento a 5255 pacientes durante 6 años, con una supervivencia del 89% en el primer año, del 79% a los 2 años y del 59% a los 5 años (24). Por otra parte, lo que está claramente demostrado es que la mortalidad de la insuficiencia cardiaca en los últimos años ha disminuido ligeramente (73, 74). El pronóstico a largo plazo es malo, con una mortalidad media al año del diagnóstico del 21-28% en varones y del 17-24% en mujeres, según diferentes estudios. De manera que a los 5 años el pronóstico se ensombrece, siendo la mortalidad del 50-60% en varones y del 45% en mujeres (75, 76). Actualmente las dos causas principales de fallecimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca son la muerte súbita por arritmia y el fallo progresivo de la bomba (77)

La morbimortalidad después del debut de la insuficiencia cardiaca sintomática es muy alta, dependiendo de la gravedad o estadio de la enfermedad y del tratamiento médico apropiado (24, 78-80). Un estudio británico del año 2000 encontró una supervivencia del 81% al mes, 75%

a los 3 meses, 70% a los 6 meses, 62% a los 12 meses, y un 57% a los 18 meses. De manera que una menor presión sistólica, una mayor concentración plasmática de creatinina y más crepitantes a la auscultación pulmonar eran factores predictores de mortalidad ($p < 0,001$) (78). De estos datos se deduce que la mortalidad por insuficiencia cardíaca es elevada en los primeros meses tras el diagnóstico.

Existen factores no modificables generales que alteran el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Entre ellos, cabe citar fundamentalmente la edad, la raza y el sexo. La mortalidad aumenta claramente según aumenta la edad de los pacientes (74, 81-83). En cuanto a la raza existen datos discordantes, con mayor mortalidad en un análisis post hoc de los pacientes negros con disfunción sistólica asintomática en el estudio SOLVD (84, 85), y otros donde no confirman estos hallazgos, e incluso una menor mortalidad este grupo étnico (86, 87). Por otro lado, el pronóstico en general es mejor en mujeres que en hombres, hecho que se ha confirmado en los ensayos terapéuticos de los últimos años (88-92).

En cuanto a la causa de la miocardiopatía parece que también influye en el pronóstico de la supervivencia, de forma que en un estudio realizado comparando las diferentes etiologías con la miocardiopatía dilatada, que sirvió de grupo de referencia, el peor pronóstico fue de las enfermedades infiltrativas como la amiloidosis o la hemocromatosis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el tratamiento quimioterápico con doxorubicina, la cardiopatía isquémica y las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Por otro lado la supervivencia comparada no se vio afectada, siendo la misma en el caso de la cardiopatía hipertensiva, la miocarditis, sarcoidosis, abuso de tóxicos u otras causas (93). En una revisión de pacientes del estudio SOLVD, la presencia de diabetes mellitus tenía un impacto significativo en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, aumentando claramente todas las causas de mortalidad en los pacientes con cardiopatía isquémica subyacente (94).

Otro factor que parece puede influir en la mortalidad de la insuficiencia cardíaca parece ser la variación estacional, con mayor número de fallecimientos en el invierno que en el verano. Las hospitalizaciones también siguen el mismo patrón estacional, con un predominio en invierno y primavera, tratando de explicarse este fenómeno por un mayor número de infecciones respiratorias, la mayor ingesta de sodio, arritmias agudas y la contaminación atmosférica como decompensantes de la insuficiencia cardíaca crónica (95-97). En un estudio realizado en 2001 en el norte de España encontraron un acusado incremento invernal de las hospitalizaciones globales por insuficiencia cardíaca, aunque no se demostró una mayor mortalidad invernal de los pacientes (98).

La rehospitalización es un problema importante en la insuficiencia cardiaca. De manera que hasta el 8% de los pacientes ancianos reingresan en los 6 meses a la hospitalización inicial. Uno de los principales factores implicados en la readmisión es la pobre adherencia terapéutica o dietética, citado en algunas series como factor causal único o asociado en el 41% de los casos. Varias hipótesis se han lanzado para justificar el aumento de las hospitalizaciones y muerte de la insuficiencia cardiaca en los meses fríos, invocándose que el clima frío provocaría una vasoconstricción periférica mediada por el sistema nervioso simpático que, por una elevación de la poscarga, podría precipitar un edema pulmonar, sobre todo en pacientes hipertensos. (95). No obstante, si dicha explicación fuese correcta debería observarse un exceso de hospitalizaciones y mortalidad en la regiones más al norte de España con respecto al centro o sur, cosa que no se ha visto refrendada en un estudio sobre la variación geográfica de la mortalidad y hospitalizaciones en España por insuficiencia cardiaca en el periodo 1980-1993 (99).

La mortalidad intrahospitalaria y la estancia han disminuido a pesar de la mayor gravedad de la insuficiencia cardiaca (100, 101). En un estudio americano en los años 90, la mortalidad ajustada hospitalaria fue del 3,3%, con una disminución progresiva de la estancia, advirtiendo que esto quizás pueda tener consecuencias adversas con un aumento de la mortalidad al alta (100).

Se han descrito modelos predictivos para calcular el pronóstico de la insuficiencia cardiaca como el EFFECT (102), HFSS (Heart Failure Survival Score)(103) y el de Seattle (104). Estos modelos ayudan al médico a situar al paciente y su entorno en la realidad en cuanto a mortalidad y reingresos se entiende, no sustituyendo en modo alguno el juicio clínico del equipo sanitario responsable (105, 106).

Este último aspecto, del manejo multidisciplinar de la insuficiencia cardiaca por equipos de médicos y enfermeras ha demostrado en un gran número de estudios y metaanálisis mejorar la calidad de vida de los pacientes, aumentar la supervivencia y disminuir el número de hospitalizaciones (107-111).

1.4.5.1. Predictores de mortalidad en la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica

Los principales predictores de mortalidad, que implican la necesidad de un tratamiento médico más intenso y un seguimiento probablemente más exhaustivo, han sido estudiados ampliamente y se pueden resumir a continuación. **Tabla 4.**

Tabla 4. Predictores independientes de mortalidad en la disfunción sistólica

Edad avanzada
Clase funcional de la NYHA
Fracción de eyección disminuida y reducción del índice cardiaco
Disfunción diastólica acompañante
Función ventricular derecha disminuida
Disminución del consumo pico de O ₂ con el ejercicio máximo
Presión arterial disminuida
Hiponatremia
Elevación del BNP
Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)
Falta de respuesta hemodinámica tras el tratamiento
Persistencia de los síntomas de congestión tras el tratamiento
Diabetes Mellitus
Cardiopatía isquémica
Taquiarritmia
Anemia

La **edad avanzada** se ha relacionado de forma constante con un peor pronóstico de la insuficiencia cardiaca (112-114), aunque la relación no parece lineal, con menor impacto en la mortalidad por debajo de los 60 años, después de esta edad el riesgo de muerte se multiplica por dos cada 10 años (115).

El **sexo femenino** es un marcador de mejor pronóstico, tanto de muerte como de la variable combinada muerte y hospitalización por insuficiencia cardiaca (116, 117).

La **diabetes mellitus** se asocia con un importante riesgo de muerte, llegando a ser del doble en casos de diabetes insulino dependiente (116, 118, 119), siendo el impacto pronóstico similar en casos con cardiopatía isquémica demostrada o no.

La **hipotensión arterial**, traduciendo una hipoperfusión tisular, es un predictor independiente en la insuficiencia cardiaca, probablemente con mayor participación pronóstica de la presión diastólica (102).

Estudios prospectivos utilizando IECAs han demostrado una potente relación entre la **clase funcional** y la mortalidad, de manera que los pacientes asintomáticos en clase funcional I de la NYHA tienen una mortalidad del 19% a los 4 años, pasando al 40% en clase funcionales II y III, alcanzando tasas de mortalidad a los 6 y 12 meses del 44% y del 64% respectivamente en clase funcional avanzada, es decir una clase funcional IV (29, 31, 120).

En relación con la **fracción de eyección del ventrículo izquierdo**, su relación con la supervivencia es directa, de manera que según disminuye la función sistólica aumentan todas las causas de mortalidad (121, 122). Por debajo de una fracción de eyección del 20% la supervivencia es muy baja, recomendándose trasplante cardiaco, si es factible (123).

La **taquicardia** secundaria a una activación del sistema nervioso simpático, se asocia igualmente a mal pronóstico a largo plazo (124).

El **BNP** es (Brain Natriuretic Peptide) es una hormona natriurética que es similar al ANP (Atrial Natriuretic Peptide), inicialmente descrita en el cerebro pero posteriormente encontrada en los ventrículos, que se libera de las células miocárdicas en respuesta a la expansión de volumen y posiblemente al aumento de la presión de pared. Tiene efectos diurético, natriurético e hipotensor. Las concentraciones de ambas hormonas aumentan en pacientes con disfunción sintomática o asintomática del ventrículo izquierdo, lo cual es muy útil en el diagnóstico (125, 126). Los niveles plasmáticos de BNP son predictores tanto en la insuficiencia cardiaca crónica como aguda, así como en el caso de disfunción miocárdica sin síntomas. Se ha publicado que por cada 100 pg/mL de aumento plasmático de BNP se asocia un aumento relativo del riesgo de muerte de un 35%. En modelos multivariantes, el BNP plasmático puede ser un indicador potente de riesgo, siendo mejor predictor de supervivencia que otros factores más tradicionales como la clase funcional o la fracción de eyección (127). En el estudio Val-HeFT se demostró que aquellos pacientes con un BNP plasmático en el mayor cuartil (>238 pg/mL) tenían una mayor mortalidad a los 2 años que aquellos con un BNP en el menor cuartil (<41 pg/mL) (128). Además la elevación persistente del BNP a pesar de un tratamiento médico optimizado tiene mal significado pronóstico, al igual que en pacientes hospitalizados, donde la elevación persistente del BNP antes del alta es predictor de muerte o reingreso (129).

La presencia de una **disfunción diastólica asociada** con una fracción de eyección disminuida empeora el pronóstico, con una supervivencia menor (130).

Una **prolongación del complejo QRS** del electrocardiograma ≥ 120 msec se asocia con un empeoramiento pronóstico asociado con una mortalidad dependiente o independiente de una arritmia. Probablemente el pronóstico esté en relación con una falta de sincronización ventricular por el problema de la conducción eléctrica, siendo candidatos a un marcapasos biventricular de resincronización.

El **consumo máximo de O₂ (VO₂) disminuido** es el dato más objetivo de la capacidad funcional en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Cuando el VO₂ ≤10 ml/kg por minuto el pronóstico claramente empeora, siendo valores normales con el ejercicio un VO₂>20 mL/Kg por minuto. El valor predictivo del VO₂ es útil solamente en pacientes cuya capacidad de ejercicio se limita solamente por el fallo cardiaco. Los pacientes con otras comorbilidades este parámetro no es claramente aplicable (131, 132). Una medida simple y útil que se correlaciona bien con el VO₂ es el test de la marcha de 6 minutos. Se trata de un ejercicio submáximo que mide la distancia recorrida durante 6 minutos. Esta distancia es un predictor significativo de mortalidad y hospitalización (133-135).

La **disfunción sistólica del ventrículo derecho** también contribuye al pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca, siendo un predictor independiente de mortalidad en paciente con fallo cardiaco crónico (136, 137).

La **hiponatremia** es un dato igualmente de mal pronóstico, con estudios que han demostrado en pacientes con sodio plasmático inferior a 137 mEq/L tienen un descenso del 50% de la media de la supervivencia (138). Supone el resultado de una activación neurohormonal que se traduce clínicamente con la retención de líquido y sodio en el organismo.

La **insuficiencia renal**, que se traduce analíticamente con un descenso del filtrado glomerular renal, se asocia con un aumento de la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca (139-141). Por cada descenso de 1 ml/min en el aclaramiento de creatinina se asocia con un aumento del 1% en la mortalidad. También la enfermedad renal crónica se asocia igualmente con un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, que conlleva un aumento del riesgo de mortalidad (142). De igual manera el **aumento de la urea o el nitrógeno ureico** en la sangre se asocia con un mal pronóstico vital, que puede ser independiente del filtrado glomerular renal, probablemente en relación con una hipoperfusión renal asociada (143-145).

1.4.5.2. Predictores de mortalidad en la insuficiencia cardiaca con disfunción diastólica

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca con disfunción diastólica sintomáticos está peor establecido y estudiado que aquellos con disfunción sistólica. Con los datos obtenidos de diferentes estudios realizados hasta la fecha son difíciles de obtener conclusiones

firmes, por lo que no está claro si el pronóstico a largo plazo difiere claramente entre disfunción sistólica o diastólica (80, 146-148).

En diferentes estudios se han demostrado diferentes predictores independientes de mortalidad en la insuficiencia cardiaca con disfunción diastólica (115, 149-153). **Tabla 5.**

Tabla 5. Factores independientes predictores de mortalidad en la disfunción diastólica

Edad avanzada
Sexo varón
Clase funcional de la NYHA
Menor fracción de eyección
Extensión de la cardiopatía isquémica
Enfermedad arterial periférica
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal
Grado de disfunción diastólica
Aumento de la distribución de los hematíes

1.4.5.3. Otros predictores de mortalidad en la insuficiencia cardiaca

La **proteína C reactiva (PCR)** que se asocia con mal pronóstico en enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con pocos datos concluyentes en la insuficiencia cardiaca en sí, habiéndose apuntado que valores superiores a 3 mg/dl podían ser un factor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con isquemia miocárdica (154, 155).

Las **troponinas séricas**, que son un marcador de daño agudo miocárdico, pero muy inespecífico, con elevaciones en muchas situaciones agudas. No obstante, la elevación de la troponina T y la troponina I son predictores de mal pronóstico en pacientes hospitalizados y ambulatorios con insuficiencia cardiaca (156, 157).

Un **colesterol sérico disminuido**, así como la **hiperuricemia** son situaciones analíticas que se asocian claramente con mayor mortalidad en la insuficiencia cardiaca (158, 159).

La **pérdida de peso**, también llamada caquexia cardiaca, se asocia igualmente a un mal pronóstico, estando en relación con un aumento del gasto energético así como una menor ingesta de nutrientes (160)

La **depresión** es frecuente dada la pobre calidad de vida y continua demanda del sistema sanitario que sufren los pacientes de insuficiencia cardiaca, estando en relación con el pronóstico y el mayor número de reingresos a los 6 meses (161).

El **bloqueo de rama izquierda del haz de His** el electrocardiograma, visto hasta en el 25% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, se asocia con un aumento de todas las causas de mortalidad y de muerte súbita (162), pudiendo recomendarse en tales circunstancias un estudio de resincronización e implante de marcapasos biventricular (163).

2. INTRODUCCION A LA ANEMIA

Aunque la anemia puede definirse como un descenso de la masa eritrocitaria circulante, este estudio puede ser engorroso, poco coste-efectivo y a veces no fácilmente disponible. Dado lo cual, de forma habitual se utilizan otros parámetros, como la concentración de hemoglobina, el hematocrito o el número de hematíes contenidos en un volumen sanguíneo.

La definición de anemia más utilizada es la recomendada por el panel de expertos de la World Health Organization (WHO) en 1968 (164) basada en datos poblacionales limitados pero con límites fáciles de recordar, aunque su precisión ha sido cuestionada, habiéndose propuesto nuevas definiciones de anemia en los últimos años basándose en estudios poblacionales amplios, aunque con límites de definición muy similares al de la WHO, como la propuesta de la National Kidney Foundation y otras (3, 165). De todas formas los datos actuales sugirieron que los estudios realizados en las últimas décadas sobre prevalencia y pronóstico de la anemia mantienen su validez (166).

En el momento actual estamos todavía en una situación de falta de una definición totalmente aceptada, con lo que se debe manejar con cautela la consecución de objetivos terapéuticos en la anemia de la insuficiencia cardiaca (167). **Tabla 6.**

Tabla 6. Comparación entre los límites inferiores de hemoglobina propuestos para la definición de anemia

Población	WHO 1968	NHANES III 1994	Scripp-Kaiser 2006	Mayo Clinic CCL 2007
Varones blancos (g/dL)	13,0	13,8	13,7	13,5
Varones negros (g/dL)	No especificada	12,8	12,9	No especificada
Mujeres blancas (g/dL)	12,0	12,2	12,2	12,0
Mujeres negras (g/dL)	No especificada	11,3	11,5	No especificada

3. ASOCIACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y ANEMIA

La anemia es una comorbilidad frecuente en la insuficiencia cardiaca, de manera que la prevalencia de anemia entre la población con insuficiencia cardíaca varía entre el 4 y el 61%, según las diferentes series estudiadas. Esta variación depende fundamentalmente del valor de hemoglobina escogido para la definición de anemia (139, 145, 168), así como en las diferencias entre las poblaciones estudiadas. Un cambio de corte en 1 g/dL de hemoglobina o un 1% de hematocrito varía claramente la tasa de prevalencia de la anemia (169).

En una reciente revisión en este tipo de pacientes se observa que el punto de corte de hemoglobina más usado es de 12 g/dL (170). La Organización Mundial de la Salud utiliza como límites una hemoglobina < 12 g/dL en mujeres menstruantes y < 13 g/dL en varones y mujeres posmenopáusicas, aunque existen otras muchas definiciones utilizadas según el perfil de pacientes y las diferentes guías clínicas que se revisen, como previamente hemos comentado. Aunque su presencia es frecuente en la insuficiencia cardíaca, permanece la controversia si su alta prevalencia en estos pacientes es debida a la cardiopatía en sí, o se debe de forma primaria a las condiciones de comorbilidad asociadas.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca anémicos están perfilándose clínicamente de una forma bastante definida. Tienden a ser mujeres, mayores, con historia de diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipertensión, síntomas y signos de fallo cardiaco avanzados, mayor deterioro funcional y más frecuentes rehospitalizaciones, además de un consumo pico de oxígeno menor en el test de ejercicio (168).

La anemia puede ser un factor de riesgo modificable en pacientes con insuficiencia cardiaca (139, 168, 171-178). Dadas las implicaciones de tratamiento para los pacientes con insuficiencia cardiaca, la asociación entre anemia e insuficiencia cardiaca ha sido analizada por diferentes grupos de expertos e incluso sociedades profesionales. Sin embargo, la mayoría de los estudios se basan en un pequeño número de pacientes, son retrospectivos, y no representativos de la población anciana predominante en nuestro medio y sin la comorbilidad vista en la práctica clínica habitual (139, 171-173, 177, 178). Una excepción es el estudio National Heart Care Project donde se analizaron 50.405 pacientes de 65 años o más ingresados en hospitales de los Estados Unidos con el diagnóstico de alta fundamental de insuficiencia cardiaca, donde se concluye finalmente que aunque la anemia es un factor de riesgo independiente para el reingreso hospitalario, su relación clara con el aumento de mortalidad

en los pacientes con insuficiencia cardiaca se puede explicar por la gravedad de las comorbilidades asociadas. De hecho en el análisis multivariante no había diferencia en la mortalidad al año entre pacientes con un hematocrito normal (40 a 44%) y esos con anemia grave (hematocrito $\leq 24\%$). Los autores explican estos resultados en función de la importante muestra recogida, sugiriendo que quizás otros estudios estaban limitados por los criterios de exclusión, tamaño muestral o fallo de incorporar otros posibles factores de confusión. Tras ello, finalmente concluyen que quizás la anemia pudiera ser un marcador más que un mediador del aumento de la mortalidad en los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca (174).

Por otro lado, el significado pronóstico independiente de la anemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca fue estudiado en 1061 pacientes en clase funcional III y IV de la NYHA con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 40%, encontrando que los valores la anemia se relacionaban con un deterioro hemodinámico, un aumento del nitrógeno ureico y de la creatinina en sangre, y con un descenso en la concentración de albúmina. Además los pacientes tenían peor clase funcional y un menor consumo pico de oxígeno. Y en cuanto al pronóstico, la supervivencia al año variaba claramente en función de la concentración de hemoglobina, resultando en el análisis multivariante que la anemia era un predictor de mortalidad (riesgo relativo 1,13 por cada descenso en 1 g/dL en la concentración de hemoglobina) (173).

La anemia es un factor pronóstico bastante aceptado de rehospitalización y de supervivencia en la insuficiencia cardiaca (139, 168, 177, 179). La mayoría de los estudios muestran una relación lineal entre el hematocrito o la hemoglobina y la supervivencia. En el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) se demostró un 2,7% de aumento en el riesgo ajustado de muerte por descenso de un 1% en el hematocrito y en el estudio PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) un aumento del riesgo por cada descenso de un 1% del hematocrito (139, 177).

El significado de la anemia entre los pacientes hospitalizados con fallo cardiaco agudo descompensado ha sido analizado en el estudio retrospectivo OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) encontrándose que el nivel de la hemoglobina predice de forma independiente los efectos adversos, incluso después de haberse ajustado a otras covariantes. Por cada descenso de 1 g/dL del valor de la hemoglobina al ingreso, se aumentaba un 12% la probabilidad de muerte o rehospitalización en los 60 días siguientes (172).

Como hemos señalado anteriormente esta situación de mal pronóstico de la anemia se ha demostrado también en los pacientes con función sistólica conservada (172). De hecho casi

toda la información publicada sobre el pronóstico de la insuficiencia cardiaca en general, tanto con anemia como sin ella, se ha realizado en pacientes con función sistólica deprimida, con pocos trabajos realizados en caso de función sistólica conservada, que de hecho supone una condición muy frecuente en la insuficiencia cardiaca, aproximadamente el 30-50% de los casos (10, 180-182).

Se ha notificado que la presencia de una anemia leve o moderada es frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca con independencia de su fracción de eyección (3, 168, 169, 173, 175, 183) y que la anemia crónica grave se asocia con un aumento de riesgo de insuficiencia cardiaca (3, 145, 184, 185).

Aunque las guías clínicas actuales no citan la anemia como un determinante en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca o como objetivo del tratamiento (1, 3, 186), el SOLVD y otros estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca, han encontrado una peor situación clínica, un mayor riesgo de rehospitalización y una menor supervivencia en aquellos pacientes que tenían además anemia como ya hemos comentado, por lo que no sería de extrañar el inicio de un nueva diana terapéutica en busca de la optimización del hematocrito (3, 139, 168, 172, 173, 175, 177).

De otra forma, pese al interés suscitado por esta comorbilidad y sus posibles aplicaciones prácticas, es curioso el poco reconocimiento que tiene en la práctica clínica habitual. En un reciente trabajo publicado sobre 2111 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, la anemia fue reconocida por el 11% de los internistas y por el 4,4% de los cardiólogos, evaluándose diagnósticamente solo el 6% de los pacientes, recibiendo tratamiento el 10% (187, 188).

3.1. Tipos de anemia encontrados en la insuficiencia cardiaca

3.1.1. Anemia de trastornos crónicos

Cualquier proceso infeccioso, inflamatorio o neoplásico puede ocasionar este tipo de anemia. Sin embargo puede asociarse con otras condiciones como traumatismos graves, diabetes mellitus y todas aquellas situaciones que provoquen activación crónica del sistema inmune (189-193).

La anemia de trastornos crónicos refleja de forma primaria una reducción de la producción de hematíes en la médula ósea. Sin embargo, puede haber cierta disminución de la supervivencia de los hematíes. Son varios los factores que pueden contribuir al estado hipoproliferativo:

- Atrapamiento de hierro en los macrófagos (194).
- Incapacidad de la médula ósea para incrementar la eritropoyesis en respuesta a la anemia (191, 195, 196).
- Un descenso relativo en la producción de eritropoyetina (EPO) (194).

Si bien para la evaluación de la anemia se mantienen conceptos tradicionales, como el balance de entradas y salidas o la existencia de depósitos en forma de ferritina, la hepcidina y los mediadores inflamatorios constituyen una nueva forma de afrontar el problema (167).

En individuos con insuficiencia cardíaca coexiste con frecuencia un componente inflamatorio crónico, con la producción de citoquinas que contribuyen a la patogenia de la anemia de trastornos crónicos como analizaremos más adelante. Por otra parte la proteína C reactiva (PCR) puede ser tanto un marcador bioquímico como un mediador de inflamación cardiovascular (167).

La hepcidina es un péptido pequeño, sintetizado en el hígado, que se libera al plasma y se elimina por la orina. Tiene un papel clave en la regulación del metabolismo del hierro y su transcripción se induce en los procesos inflamatorios por las citoquinas. Como mecanismo principal, la hepcidina inhibe el flujo celular de hierro, bloqueando el efecto de la proteína exportadora ferroportina, por lo que los macrófagos, hepatocitos y enterocitos retienen hierro, con un probable objetivo antimicrobiano. Al no liberarse hierro a la circulación disminuye la oferta a los precursores eritroides. Altas concentraciones de hepcidina condicionan el patrón típico de la anemia de trastornos crónicos. Actualmente no se disponen datos de los valores de hepcidina en los pacientes con insuficiencia cardíaca, ni de intervenciones farmacológicas específicas sobre esta proteína (197-201).

El perfil de laboratorio característico de esta situación es la presencia de un volumen corpuscular medio (VCM) normal o disminuido, una hemoglobina corpuscular media (HCM), y una concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) normales, con una ferritina sérica normal o aumentada, un índice de saturación de la transferrina normal y unos niveles de transferrina en suero disminuidos. Los depósitos de hierro en la médula ósea están conservados (189, 193).

3.1.2. Anemia ferropénica

Es la anemia más frecuente en la práctica clínica, encontrándose en el 1-2% de los pacientes adultos (202). Sus causas son variadas y mientras las pérdidas gastrointestinales son las más frecuentes en los hombres adultos y mujeres posmenopáusicas, las pérdidas menstruales son el origen de la mayoría de los casos en mujeres en edad fértil. La deficiencia de hierro sin anemia es mucho más frecuente, concretamente hasta el 11% de las mujeres y el 4% de los hombres.

En el tipo de pacientes que estamos estudiando es muy importante remarcar que dentro de este grupo se engloban las pérdidas insensibles, microscópicas, secundarias a un sangrado crónico del tubo digestivo en pacientes con tratamiento antiagregante o anticoagulante indefinido (203-205). Además las prostaglandinas tienen un efecto estimulador de la eritropoyesis, por lo que la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede facilitar la anemia por causas distintas de las pérdidas hemáticas crónicas. No existen estudios enfocados específicamente a este aspecto y una pregunta relevante es el posible papel de la aspirina en la anemia de la insuficiencia cardíaca, que todavía queda por dilucidar (167).

El perfil de laboratorio encontrado en estos pacientes es un VCM disminuido, una HCM y una CHCM disminuidas, la presencia en el frotis de sangre periférica de microcitosis, hipocromía y hematíes en diana, acompañado de una ferritina sérica y un índice de saturación de la transferrina disminuidos con una transferrina sérica elevada. La ferritina en suero reducida muestra directamente ferropenia, sin embargo, puede estar normal o elevada en presencia de inflamación o enfermedad neoplásica, lo que puede dificultar el diagnóstico. En presencia de hepatopatía pueden observarse niveles elevados de ferritina, ya que esta proteína hepática es liberada por el hígado en casos de daño hepatocelular, complicando el diagnóstico. En estos casos el diagnóstico de ferropenia puede ser difícil, siendo en ocasiones necesario estudiar los depósitos de hierro en la médula ósea, demostrándose estar bajos en el caso de ferropenia y normales o alto en las demás situaciones (206).

3.1.3. Anemia por deficiencias nutricionales

Fundamentalmente debida a los déficits de vitamina B12 y ácido fólico, siendo excepcionales los déficits de vitaminas A, B, C y E, déficits de cobre, por malnutrición proteica y la inducida por el alcohol (207-209).

La deficiencia de vitamina B12 (cobalamina) es una causa frecuente de anemia megaloblástica. Además de causar anemia, el déficit de vitamina B12 provoca trastornos neurológicos importantes y otras alteraciones. La incidencia de este problema es difícil de conocer, pero es

mayor a medida que aumenta la edad de los pacientes, pudiendo estar presente en alrededor del 20% de los ancianos (208, 209).

En los humanos la vitamina B12 participa en dos reacciones enzimáticas, la conversión del ácido metilmalónico en succinil coenzima-A y la conversión de homocisteína en metionina. Por lo que es clave en la síntesis del ADN y en la función del sistema nervioso (3, 208, 210). En presencia de ácido clorhídrico en el estómago, la vitamina B12 unida a los alimentos se desdobra, uniéndose el factor intrínseco, que es liberado por las células parietales gástricas, formándose un complejo vitamina B12-Factor intrínseco que se absorbe en el íleon terminal. Otro mecanismo independiente del factor intrínseco, entra en acción con dosis altas de vitamina B12 oral y es por simple difusión pasiva de cobalamina libre en su forma cristalina, de la que sólo se absorbe un 1-5% de lo administrado, por lo que se precisan dosis altas para ser eficaces y resolver la anemia (208, 211).

El diagnóstico de déficit de vitamina B12 se basa en demostrar niveles bajos de la misma en sangre, menores de 200 pg/mL. Deben demostrarse al menos en dos ocasiones separadas (208). En ocasiones el diagnóstico de anemia secundaria al déficit de vitamina B12 puede ser difícil ya que se han descrito pacientes con claro déficit vitamínico y concentraciones séricas dentro del rango de la normalidad (212). La anemia habitualmente es macrocítica, con elevación del VCM y con hipersegmentación de los neutrófilos, pudiendo existir leucopenia y trombopenia asociada en casos severos. El examen de la médula ósea no es necesario si el caso es típico. En el laboratorio se demuestra una disminución del valor de vitamina B12 en plasma y elevación del ácido metilmalónico y de la homocisteína (208, 209, 213).

El ácido fólico designa a un compuesto específico, el ácido pteroilglutámico, pero comúnmente se utiliza para denominar a una clase de compuestos relacionados llamados folatos, que tienen una actividad bioquímica similar (210).

Los folatos son sintetizados por las bacterias y plantas y están ampliamente distribuidos en la dieta. Las fuentes más importantes son las frutas, verduras, cereales y lácteos. Una dieta occidental estándar aporta 200-300 µg diarios que son equivalentes a las necesidades diarias recomendadas (210). Las reservas de folatos son escasas (5-20 µg) por lo que el déficit de fólico aparece rápidamente en meses, si el aporte es insuficiente.

La mejor manera de llegar a un diagnóstico es demostrar los niveles de fólico bajos en sangre, inferiores a 4 ng/mL. Los niveles de fólico son muy sensibles a los cambios en la dieta pudiendo normalizarse a las 24 horas después de iniciar una dieta normal. Por lo que algunos autores han recomendado determinar fólico en el interior de los hematíes o los linfocitos, pero la técnica es engorrosa y no suele estar disponible. (207-209).

3.2. Causas de anemia en la insuficiencia cardiaca

La exacta patogénesis de la anemia asociada con la insuficiencia cardiaca no está claramente explicada (26), implicándose numerosos factores entre los que destacan los analizados a continuación.

3.2.1. Aumento de citoquinas circulantes

La insuficiencia cardiaca supone un estado inflamatorio que produce un aumento de citoquinas plasmáticas circulantes como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleukina-1(IL-1) y la inteleukina-6 (IL-6) (77, 173, 214, 215).

Se sabe que estas proteínas suprimen la actividad eritropoyética e interfieren con la acción de la eritropoyetina (216), sugiriendo una mala respuesta medular secundaria, a pesar que los niveles de eritropoyetina sérica están elevados en la insuficiencia cardiaca (217). Se ha postulado su probable asociación con la patogénesis de la anemia de enfermedades crónicas por sus efectos medulares. De hecho hasta en un 58% de los pacientes con insuficiencia cardiaca se detecta la presencia de anemia con patrón de trastornos crónicos (168).

En un modelo murino de fallo cardiaco, el número de células progenitoras de la médula ósea y su capacidad proliferativa se redujo en un 40-50% (218) por un aumento de la apoptosis que se relacionaba con el aumento de la expresión la vía TNF- α /FAS en los linfocitos, demostrándose además la relación inversa entre los niveles de TNF- α y la hemoglobina plasmática (219).

Las citoquinas circulantes predicen una mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca, pudiendo hipotetizarse que la anemia sea un marcador de un mayor número de estas proteínas circulantes (173, 214). En los pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia se ha descrito además una disrregulación de la homeostasis del hierro (192). Las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-6 y la IL-1 desvían el hierro desde la circulación sanguínea al sistema retículoendotelial en los ganglios linfáticos y el bazo. Esto se facilita por el aumento de la eritrofagocitosis, de la producción de ferritina y de la captación de hierro ferroso, y por una disminución de la liberación de hierro por macrófagos lo que resulta finalmente en un “bloqueo retículoendotelial” (189). El acúmulo de hierro en los sitios de almacenamiento del sistema retículoendotelial provoca su disminución sérica y de sus depósitos en la médula ósea, limitando el hierro para la eritropoyesis con producción final de anemia.

Por ello, aunque la anemia de trastornos crónicos se asocia con una eritropoyesis con restricción de hierro, los depósitos sistémicos de hierro pueden ser normales o aumentados.

Como la insuficiencia cardiaca es una situación que se asocia con aumento de esas citoquinas, los depósitos disminuidos de hierro en la médula ósea observados en los aspirados medulares

que se han descrito en estos pacientes por algunos autores (220), podrían traducir tan sólo ese “bloqueo retículoendotelial”, más que un déficit real de hierro (221).

3.2.2. Disminución de la perfusión renal que se asocia con una producción disminuida de eritropoyetina

Casi el 5% de la población se estima que padece insuficiencia renal, que en términos de filtrado glomerular se define como inferior a 60 mL/min/1,73 m² (222, 223).

Existe una asociación fuerte entre la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia renal y la anemia, que traduce una interacción compleja entre estos sistemas (224).

La insuficiencia renal es frecuente en la insuficiencia cardiaca, con una prevalencia del 30-50%, dependiendo de la definición usada la población estudiada (140, 225).

La insuficiencia renal avanzada conduce a una disminución de los niveles circulantes de eritropoyetina, lo que disminuye la producción medular de eritrocitos y los niveles plasmáticos de hemoglobina. Habitualmente la anemia renal aparece cuando la creatinina plasmática se eleva por encima de 3,5 mg/dL o el aclaramiento de creatinina se sitúa por debajo de los 30 ml/min, aunque puede aparecer probablemente en estadios más precoces(11).

Por otro lado, la insuficiencia renal terminal se asocia a complicaciones cardiológicas como la hipertrofia y dilatación ventricular izquierda, así como insuficiencia cardiaca con manifestaciones clínicas (226, 227).

Lo que resulta curioso, es que a pesar de la alta prevalencia de disfunción renal entre los pacientes con insuficiencia cardiaca, los niveles plasmáticos de eritropoyetina son elevados, sugiriendo alteración en la actividad eritropoyética en la médula ósea (228, 229). Quizás la hipoperfusión renal y la hipoxia, que son potentes estímulos para la producción de eritropoyetina, jueguen un papel fundamental. Por otro lado, dada la alta prevalencia de anemia en la insuficiencia cardiaca, se puede hablar de cierta resistencia relativa a los efectos de la eritropoyetina, con anemia a pesar de niveles normales o altos de eritropoyetina plasmática. Las causas de esta posible resistencia se desconocen, implicándose la influencia de las citoquinas proinflamatorias y la malnutrición (77, 145, 218).

3.2.3. Hemodilución

La expansión del volumen plasmático es una característica de la insuficiencia cardíaca en relación con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina, por lo que en parte la anemia puede ser dilucional más que a un descenso verdadero en la masa eritrocitaria (145).

En un trabajo reciente publicado sobre 37 pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia, determinando el volumen plasmático con albúmina marcada con ¹³¹I, se encontraron datos de hemodilución en un 46% de los casos (230).

Por otro lado los pacientes con hemodilución parece que tienen un peor pronóstico (59, 173, 230). La sobrecarga de volumen produce un estado de hipervolemia con liberación del péptido cardíaco BNP (Brain Natriuretic Peptide) por sobrecarga de presión telediastólica del ventrículo izquierdo, que se ha demostrado ser un predictor independiente de supervivencia en la insuficiencia cardíaca (231). De manera que la sobrecarga en sí, puede ser un mecanismo clave que contribuye al aumento de mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca que asocian anemia.

3.2.4. Malnutrición

La presencia de malnutrición en la insuficiencia cardíaca avanzada es frecuente, especialmente cuando se asocia un componente de fallo cardíaco derecho, presentando secundariamente caquexia cardíaca y reducción en la absorción intestinal de hierro con aumento de la mortalidad (173, 232).

No obstante, la población anciana sin insuficiencia cardíaca presenta malnutrición con frecuencia, pudiendo estar implicada en el desarrollo de anemia en pacientes de edad avanzada (233).

3.2.5. Déficit de hierro

Se ha descrito déficit de hierro en los pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular izquierda grave (220), en parte ocasionada por pérdidas digestivas ocultas por la toma diaria de antiagregantes y anticoagulantes en relación con enfermedades causales de la insuficiencia cardíaca, principalmente la cardiopatía isquémica (234). De hecho se ha confirmado la presencia de deficiencia de hierro por aspirado medular en un 73% de los pacientes incluidos en un pequeño estudio, la mayoría varones y de edad media de 58 años, presentado como característica este grupo una menor concentración de hemoglobina

corpúscular media, sin demostrarse como marcador fiable de deficiencia de hierro la ferritina sérica, por lo incluso podría ser necesario el aspirado medular para caracterizar correctamente a estos pacientes (220).

3.2.6. Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina

Los IECAs forman un grupo de fármacos que han demostrado que prolongan la supervivencia en la insuficiencia cardiaca, pero también producen anemia como se ha demostrado en el ensayo SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) en pacientes con disfunción ventricular izquierda y enalapril frente a placebo, con aparición de anemia mayor frecuencia en el grupo del IECA, ya presente incluso a las 6 semanas de comenzar el tratamiento (235).

El tetrapéptido Ac-SDKP (N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina) es un regulador negativo de la proliferación de las células pluripotenciales hematopoyéticas (59, 236) que se metaboliza por el enzima convertora de angiotensina.

El uso de IECAs inhibe por lo tanto la eritropoyesis secundariamente a un aumento del Ac-SDKP por su mecanismo de acción (236).

Por otro lado, numerosos pacientes presentan proteinuria en presencia de insuficiencia cardiaca, y de esta manera puede haber pérdida urinaria de eritropoyetina y transferrina. Los IECAs además pueden inhibir la producción y utilización de eritropoyetina por el riñón contribuyendo a la anemia (20, 220).

Actualmente existe dudosa evidencia que sugiera que este descenso del hematocrito pueda ser menor con los ARAl que con los IECAs (237).

3.2.7. Diabetes mellitus e hipertensión arterial

Ambas entidades pueden contribuir al fallo cardiaco y aparecen de forma asociada muchas veces. Además pueden producir disfunción renal secundaria (11).

Ante todo lo anterior, parece razonable una hipótesis que englobe varios factores, con la aparición de una anemia de enfermedades crónicas asociada con un deterioro de la función renal, y una probable participación de un componente dilucional, sobre todo en situación de descompensación cardiaca (26, 168, 238), todo ello en el contexto de una función cardiaca alterada y una activación inflamatoria y neurohormonal con una repuesta disminuida de la médula ósea (237).

3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca como otras enfermedades crónicas, prácticamente no existe fuera de la especie humana. Los mecanismos adaptativos son una modificación de respuestas fisiológicas, en principio desarrolladas con otro fin y que al final son contraproducentes para el individuo enfermo.

La anemia en la naturaleza depende casi de la hemorragia e induce mecanismos dirigidos a mantener la perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos, pero también a la conservación de volumen con vasoconstricción mantenida principalmente por sistema eje renina-angiotensina-aldosterona, que indirectamente produce efectos nocivos, como la cicatrización fibrosa vascular (167).

Una idea central desde el punto de vista cardiovascular, es que no hay anemia asintomática. Esto hace que la clasificación de un individuo como anémico y, por tanto, susceptible de ser tratado, adquiera una proyección insospechada por la posibilidad de utilizar recursos farmacológicos de alto coste (167).

La anemia puede causar hipoxia tisular con acidemia láctica, vasodilatación e hiperdinamia circulatoria. En individuos con insuficiencia cardiaca en situación de clase funcional III-IV de la NYHA, el mayor determinante de la hipoxemia es el bajo gasto, en el que ocurre hipoxia tisular incluso sin anemia significativa (239). En la insuficiencia cardiaca, la vasodilatación anémica puede estar ausente debido al predominio de la respuesta vasoconstrictora sobre el bajo gasto (167).

La reducción aguda isovolémica en la concentración de la hemoglobina produce cambios hemodinámicos compensatorios que producen una disminución en la resistencia vascular sistémica y un aumento de la frecuencia cardiaca, del volumen sistólico y del índice cardiaco (240). Esos cambios se combinan con una extracción aumentada del oxígeno tisular, que aumenta desde un basal del 25% hasta un máximo del 60%. El efecto neto es que la distribución del oxígeno puede ser mantenida en reposo hasta valores de hemoglobina por debajo de 5 g/dL, si el volumen vascular se mantiene (240).

La hipoxia renal sería un estímulo eficaz para la secreción de EPO. Sin embargo, no se conocen con exactitud las señales que median la hiperdinamia ni, sobre todo, la verdadera magnitud y distribución por tejidos de la hipoxia anémica. Una línea de investigación relaciona la vasodilatación de la anemia con la disminución del efecto inhibitor del óxido nítrico por la hemoglobina (241). No se dispone de datos de este mecanismo en pacientes con insuficiencia cardiaca. El descenso de la presión arterial media activa a su vez el sistema nervioso simpático, lo que provoca vasoconstricción sistémica y renal, activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Actúa de forma sinérgica con el simpático en la vasoconstricción periférica,

produciendo además retención salina renal y estímulo de la liberación de la vasopresina. En grados más severos se produce disminución del flujo renal y del filtrado glomerular (167, 242).

Los efectos hemodinámicos de la anemia crónica fueron estudiados mediante cateterización del corazón derecho en pacientes anémicos, observando una hemodinámica normal con valores de hemoglobina hasta 7 g/dL (243).

De forma aislada, la anemia, en ausencia de cardiopatía estructural (disfunción valvular o ventricular izquierda), raramente produce insuficiencia cardíaca. Aunque en la insuficiencia renal crónica terminal, la anemia coexistente se asocia de forma independiente con la dilatación ventricular izquierda, el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la mortalidad (227). Por otro lado, la anemia grave produce un aumento de la precarga, reduce la resistencia vascular periférica, y aumenta el gasto cardíaco. Estos cambios adaptativos conducen a un aumento perjudicial de la masa ventricular izquierda, demostrándose que un aumento en la concentración de hemoglobina de 1 g/dL se asocia con un aumento de 4,1 g/m² en la masa ventricular izquierda durante un seguimiento de 24 semanas (171). Se conoce que el aumento de la masa ventricular izquierda es un factor de mal pronóstico (139, 171).

La hemodilución empeora claramente la situación de insuficiencia cardíaca y de anemia en relación con una mayor activación de los sistemas de retención líquida (244) y empeoramiento de la liberación de oxígeno en los tejidos (230), como hemos analizado previamente.

En situación de anemia, se produce remodelado miocárdico, de manera que el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona contribuyen a este remodelado. Debido al papel trófico de la EPO en la prevención de la apoptosis de las células miocárdicas así como en la revascularización coronaria, un déficit de EPO puede determinar defectos importantes de remodelado (245). De manera que la EPO puede ser necesaria en el mantenimiento de la viabilidad del miocardio durante la anemia y otras circunstancias (167).

El remodelado cardíaco es el distintivo de la insuficiencia cardíaca progresiva. La anemia crónica de larga evolución puede aumentar el gasto cardíaco y conducir eventualmente a la dilatación ventricular, aumento de la masa ventricular izquierda y desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda que son potentes predictores de morbilidad y mortalidad cardíacas (26).

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la anemia está de forma bien documentada relacionada con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda además del desarrollo de insuficiencia cardíaca de novo o recurrente (227, 246). La anemia se ha reconocido por la American Heart Association (AHA) como un factor de riesgo no tradicional en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en la insuficiencia renal crónica (184).

Un subestudio del ensayo RENAISSANCE demostraba que los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, un aumento de la hemoglobina a las 24 semanas de estudio se

asociaba con una disminución significativa del índice de masa ventricular izquierdo, mientras que aquellos donde la hemoglobina permanecía invariable o disminuía se observaba un aumento de ese índice (171).

De forma general en la población, la anemia se ha relacionado con la hipertrofia ventricular izquierda y con un aumento del índice de masa ventricular izquierda (247). Por otro lado, empeora la tolerancia al ejercicio (173, 248), la clase funcional definida por la New York Heart Association (NYHA) (169, 173, 249) y la función renal (169, 250).

También se ha destacado su papel como factor de riesgo independiente para el pronóstico de la enfermedad cardiovascular en una cohorte de población general del estudio Atherosclerosis Risk in Communities (184). **Tabla 7.**

Tabla 7. Consecuencias de la anemia en la insuficiencia cardiaca (167)

• Cardiovasculares
○ Hipertrofia ventrículo izquierdo
○ Factor precipitante de insuficiencia cardiaca
○ Factor precipitante de insuficiencia cardiorenal
○ Exacerbaciones de cardiopatía isquémica
• Reducción
○ Capacidad aeróbica
○ Tolerancia al ejercicio
○ Bienestar subjetivo: calidad de vida
○ Funciones mentales superiores
• Posible aceleración evolutiva de la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia renal

3.4. Anemia como objetivo de tratamiento en la insuficiencia cardiaca

Basándose en el conocimiento actual de la asociación entre descenso de la hemoglobina y empeoramiento pronóstico, la anemia aparece como un posible objetivo terapéutico en el manejo de la insuficiencia cardiaca. Un estudio en ancianos con anemia e infarto agudo de miocardio mostró un descenso en la mortalidad a corto plazo asociada con transfusiones de concentrados de hematíes en pacientes con un hematocrito \leq 30% (251), pero los riesgos conocidos asociados a este tratamiento quizás no sean fácilmente generalizables (26), habiéndose intentado otros tratamientos para mejorar el pronóstico de la enfermedad, que a continuación comentaremos.

3.4.1. Tratamiento con eritropoyetina

La disminución de la hemoglobina plasmática que se demuestra en muchos pacientes con insuficiencia cardíaca se asocia con concentraciones elevadas de eritropoyetina plasmática, incrementándose según se deteriora la clase funcional de la NYHA (217, 239). Por otro lado la elevación de la eritropoyetina plasmática se ha correlacionado con una menor supervivencia, de manera que tanto la concentración de hemoglobina como la eritropoyetina fueron predictores independientes de supervivencia (252). El objetivo del tratamiento con EPO es difícil de precisar, porque probablemente debe individualizarse, ya que hay niveles de hemoglobina que no son preocupantes en un individuo sano, que pueden ser desestabilizantes en la insuficiencia cardíaca, e incluso la normalización rápida de los valores de hemoglobina, así como su incremento por encima de los valores normales puede empeorar el pronóstico (170) (167). Por otro lado, un ensayo clínico con pacientes en hemodiálisis y diferentes enfermedades cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca, sugería un peor pronóstico con EPO (253). Unos valores adecuados y seguros parecen situarse en una hemoglobina en torno a 12 g/dL, independientemente del sexo (169).

Parece ser, aunque sin estudios específicos, que el coste del tratamiento con EPO y hierro, es menor que el de un reingreso hospitalario (185).

Los beneficios de la administración de EPO son múltiples, como el aumento de la fracción de eyección, la disminución de la masa ventricular izquierda, el consumo pico de O₂ durante el ejercicio, y la mejora en la clase funcional. Por otro lado, en relación con el uso de fármacos, permite disminuir la dosis de diuréticos y hierro. Todo ello en resumen, se traduce en una reducción del número y duración de los reingresos hospitalarios, y por lo tanto en una mejora de la calidad de vida (173, 185, 248).

Se han referido antiguamente efectos indeseables con la EPO, como la hipertensión arterial, la trombosis y la aplasia de células rojas, habiendo quedado reducidas al mínimo en la actualidad. A pesar de sus efectos angiogénicos, no se puede relacionar claramente la EPO con la progresión de las neoplasias ni el empeoramiento de la retinopatía diabética (145, 167).

3.4.2. Tratamiento con hierro

Algunos autores recomiendan asociar hierro intravenoso al tratamiento con EPO, para prevenir un déficit secundario al aumento de la hematopoyesis (169, 185, 254). Por otra parte este efecto puede no conseguirse con hierro oral (255, 256). En algunos pacientes el déficit de hierro es el factor patogénico principal de la anemia, demostrándose mejoría de la anemia con la administración de hierro, sin aportar EPO (257), estando pendientes de resultados de

estudios como FERRIC-HF y IRON-HF (258, 259). Además de esta deficiencia de hierro puede estar acentuada en los pacientes con insuficiencia cardiaca, por su perfil pluripatológico y la polifarmacia asociada, con pérdidas digestivas macro o microscópicas por antiagregación o anticoagulación, y la gastritis por aspirina (168, 244). La congestión venosa secundaria al fallo cardiaco derecho puede provocar absorción intestinal deficiente de vitamina B12 y ácido fólico necesarios para la eritropoyesis (260).

De momento, no hay ensayos clínicos que comparen los diferentes tratamientos de la anemia en la insuficiencia cardiaca. Solamente una minoría de médicos emplea agentes estimulantes de la eritropoyesis y hierro intravenoso como corrección habitual de la anemia en este contexto, por lo que muchos de los resultados están basados en la experiencia de la Nefrología (3, 261, 262).

3.5. Insuficiencia cardiaca y anemia en el anciano

3.5.1. Insuficiencia cardiaca en el anciano

De los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca más del 60% tienen función sistólica conservada. Con frecuencia estos pacientes son también, además, obesos, hipertensos, diabéticos o tienen fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda. Muchos de los factores descritos están interrelacionados entre ellos y también con la edad avanzada. De hecho, más del 90% de los pacientes del estudio de Framingham con insuficiencia cardiaca tenían antecedentes de hipertensión arterial. De ello se desprende que es imprescindible en el anciano el diagnóstico y tratamiento precoz de los factores de riesgo para prevenir la insuficiencia cardiaca. El control óptimo de la hipertensión disminuye el riesgo de insuficiencia cardiaca un 50% y un 80% cuando los pacientes tienen antecedentes de infarto agudo de miocardio. Una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal no garantiza una mayor supervivencia, aunque está bien establecido que la disfunción sistólica es un marcador de riesgo de mortalidad (3, 147, 153, 263). En los últimos años se ha conseguido disminuir la mortalidad de los pacientes con disfunción sistólica, no así la de los pacientes con fracción de eyección normal, contribuyendo a minimizar las diferencias entre el pronóstico de ambas entidades.

Pese a su prevalencia en aumento, la inversión en investigación clínica no ha sufrido un desarrollo paralelo por lo que en la actualidad existen importantes lagunas en cuando a cuál es

el tratamiento más idóneo en estos pacientes. Es fundamental realizar los máximos esfuerzos en prevención primaria, mediante un control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular y también en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. Los IECAs y ARaII disminuyen los síntomas y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en estos pacientes pero no tienen efectos relevantes en la mortalidad. **Tabla 8.**

Tabla 8. Particularidades de la insuficiencia cardiaca en los pacientes ancianos. Modificado de Antorrena et al (264).

Mayor frecuencia de fracción de eyección normal
Menor representación de ancianos en los ensayos clínicos
Menor utilización de pruebas diagnósticas y terapéuticas
Peor control de factores de riesgo clásicos
Mayor comorbilidad, más interacciones medicamentosas
Mayor consumo de fármacos que agravan la insuficiencia cardiaca
Cumplimiento terapéutico comprometido
Menor efectividad de algunos medicamentos comúnmente utilizados
Función renal sobreestimada por cifras de creatinina

3.5.2. Anemia en el anciano

La anemia es extremadamente frecuente en el anciano, definido como una edad igual o superior a 65 años (3, 265-267). Esto es especialmente acusado en los pacientes mayores de 85 años, con una prevalencia de anemia del 26% en varones y del 20% en mujeres (268).

La presencia de una anemia de carácter leve, con valores en el límite inferior de la normalidad se asocia con un peor pronóstico general, aumentando la mortalidad, tanto global como de patologías específicas. Esto es especialmente conocido en el ámbito de la insuficiencia cardiaca (269), pero también en las neoplasias, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y otras enfermedades (3, 270, 271). Sin embargo, sigue sin estar claro que papel pronóstico juega la anemia en sí, dentro de esas enfermedades.

El impacto negativo de la anemia sobre el funcionalismo cardiaco parece ser mayor en el caso de la población anciana. También se ha relacionado con menor tolerancia al ejercicio, deterioro de la función cognitiva, riesgo de desarrollo de demencia, disminución de la movilidad, aumento del riesgo de caídas recurrentes, disminución de la densidad ósea y muscular y aumento del riesgo de depresión mayor (3, 272-281).

Un estudio prospectivo de pacientes mayores de 71 años sobre hospitalización, comparando cohortes con anemia a otras sin anemia, demostró que los pacientes con anemia tenían hospitalizaciones más frecuentes y prolongadas (282). Por otro lado la anemia se ha relacionado como factor de riesgo para la aparición de delirium (283). Otro estudio con

pacientes mayores de 85 años encontró que el diagnóstico de anemia se relacionaba con un aumento de mortalidad de todas las causas, incluso en aquellos pacientes sin comorbilidad al comienzo del estudio (284).

Habitualmente en el anciano casi todas las anemias son leves aunque como hemos visto anteriormente frecuentes. La presencia de un déficit nutricional se detecta en un tercio de los pacientes, muchos de ellos atribuidos a un déficit de hierro, incluyendo las pérdidas sanguíneas crónicas. El déficit de folato (alcoholismo y malnutrición) y vitamina B12 (gastritis atrófica) son causas de anemia nutricional y precisan de un screening riguroso, ya que hasta un 10% de los ancianos tienen valores límites de vitamina B12 (208, 268, 285, 286).

Desde un 23% a un 45% de las anemias de la población anciana permanecen inexplicadas (273, 287-289). Los mecanismos implicados en esta anemia de causa oscura desde un punto de vista etiológico incluyen el deterioro de la función renal relacionada con el envejecimiento, una respuesta alterada a la respuesta de la eritropoyetina, una pérdida de las células pluripotenciales medulares con los años y un descenso de los niveles de testosterona (3, 268, 269, 287-289).

3.6. Comorbilidades de la insuficiencia cardíaca y anemia

En estudios previos cerca del 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca de pacientes de 65 años y mayores, tenían ≥ 5 comorbilidades no cardiológicas asociadas, ocupando casi el 81% de los días totales hospitalizados de los pacientes estudiados (290). El riesgo de hospitalización y hospitalizaciones potencialmente prevenibles aumenta con el número de condiciones comórbidas asociadas (290).

Después de controlar los factores demográficos específicos y otros diagnósticos las comorbilidades asociadas de forma consistente con rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y bronquiectasias, la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, la depresión y las enfermedades respiratorias del tracto inferior.

Existen diferentes razones que expliquen porque los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca con mayor comorbilidad pueden tener mayor morbimortalidad, pudiendo prevenirse en parte el número de las hospitalizaciones. Entre ellas la infrautilización del tratamiento efectivo de la insuficiencia cardíaca por interacciones con otras patologías (uso de los betabloqueantes en asma o IECAs), la falta de adherencia al tratamiento o la incapacidad para

llevar adecuadamente un régimen diario de polifarmacia de gran complejidad, la falta de apoyo social o la falta de búsqueda de forma rápida tras el inicio de la sintomatología aguda. Además el estrés psicológico producido por múltiples enfermedades predispone a un peor pronóstico. Por otro lado, los pacientes ancianos con múltiples comorbilidades y polifarmacia son también susceptibles a un mayor riesgo de reacciones adversas e interacciones entre fármacos (291).

3.6.1. Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es con diferencia la causa más importante de insuficiencia cardíaca. La prevalencia de la anemia y su impacto en el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica ha sido investigada (292). En un estudio realizado en mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica, un 21% tenían anemia, con un mayor riesgo de muerte global comparado con las que no tenían anemia (292). En el análisis multivariante, la anemia asociaba un peor pronóstico siendo la hemoglobina un predictor independiente de morbilidad y mortalidad. Además la anemia se relacionaba con un aumento de los marcadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva, la interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral- α . En el subgrupo de pacientes que se realizaban cateterismo coronario, la anemia aún fue más frecuente (10-30%) asociándose con un peor pronóstico general.

Los pacientes con anemia tienen significativamente unas mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria y un mayor número de eventos cardiovasculares que los pacientes sin anemia. Durante el seguimiento, los pacientes con insuficiencia cardíaca que asocian anemia, tienen una mayor mortalidad tanto de forma global como de causa cardiológica (293-295). Se ha señalado que esta relación pueda estar en parte sesgada por el sexo, debido a que los varones con anemia que se realizan coronariografía tienen un mayor riesgo de muerte que las mujeres con anemia. (295).

En pacientes hospitalizados con infarto de miocardio, la anemia se asocia con una mortalidad mayor a los 30 días y al año, así como una mayor frecuencia de eventos hospitalarios como shock, insuficiencia cardíaca y muerte (251, 254). Por otro lado, en los pacientes con cardiopatía isquémica que se realizan un puente coronario, las cifras de hemoglobina preoperatorias iguales o inferiores a 10 g/dL, se asocian con mayor mortalidad postquirúrgica (296).

3.6.2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una la causa más frecuente de sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo y el principal mecanismo compensador es el desarrollo de una hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio de Framingham se observó que los pacientes hipertensos con signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar insuficiencia cardiaca (297). Diferentes mecanismos intentan explicar las causas del desarrollo de fallo cardiaco en la hipertensión como alteraciones en la microcirculación coronaria, la sobrecarga de presión mantenida en el tiempo y factores neuroendocrinos como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático (298-300).

Por otro lado la disfunción diastólica precede a la disfunción sistólica en algunos casos, por lo que la hipertensión arterial es un mecanismo de insuficiencia cardiaca más frecuente en los casos con función sistólica conservada (301).

3.6.3. Diabetes mellitus

La coexistencia de diabetes en la insuficiencia cardiaca es un hecho frecuente, desde aproximadamente un 12% hasta un 31% en las diferentes series estudiadas (29, 30, 290, 302-309) y que alrededor del 3,3% la desarrollarán cada año (310). En pacientes diabéticos de edad avanzada la prevalencia de insuficiencia cardiaca llega a ser del 32% de casos nuevos, frente al 23% en los no diabéticos, en un período de seguimiento de 43 meses (311). La diabetes en los pacientes con insuficiencia cardiaca conlleva unas mayores tasas de reingreso hospitalario (312) y mortalidad (313, 314). En población anciana del Medicare la mortalidad para los pacientes diabéticos que desarrollaron insuficiencia cardiaca en el seguimiento se estimó en 32,7% por 100 personas/año, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 12,5% frente al 80% en la población diabética sin insuficiencia cardiaca (315). Un estudio realizado en Andalucía demostró que la población diabética presenta un mayor índice de hospitalizaciones y mayor coste por hospitalización (316). En un estudio multicéntrico español reciente, se ha puesto de manifiesto que el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2 conlleva una pero evolución con un porcentaje del 67,2% de reingreso o mortalidad en un año sobre una población de 192 pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca (312).

En la diabetes se han observado alteraciones morfológicas en el miocardio, como microangiopatía intramiocárdica, fibrosis intersticial e hipertrofia de los miocitos. La microangiopatía intramiocárdica podría explicar la disminución de flujo coronario, independientemente de la coronariopatía conocida de los pacientes diabéticos (317).

3.6.4. Insuficiencia renal

La íntima relación entre la función cardíaca y renal en la fisiología normal, se ve confirmada también en situación de deterioro de la función renal, que se asocia con un mayor riesgo de muerte y complicaciones cardiovasculares, hipertensión y retención hídrica, de manera que los pacientes con insuficiencia renal primaria tienen alto riesgo de insuficiencia cardíaca (318-320).

De forma contraria, los enfermos con insuficiencia cardíaca tienen disfunción renal en ausencia de daño renal intrínseco. Aproximadamente el 40% de los casos de insuficiencia cardíaca tienen asociado fallo renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (321). La disminución del filtrado glomerular renal en la insuficiencia cardíaca es consecuencia del bajo gasto cardíaco con disminución de la perfusión renal y vasoconstricción renal, acompañada de retención de sodio y agua (291). Las causas de esta interrelación no están totalmente claras, ya que en pacientes con insuficiencia cardíaca a los que se realizó angiografía coronaria, se demostró que la disfunción renal era independiente de la carga aterosclerótica y la función sistólica del ventrículo izquierdo (321).

La insuficiencia renal es un marcador de mal pronóstico, siendo un predictor más potente que la clase funcional (321).

Los efectos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal no han sido bien estudiados. De manera ya conocida la hipoperfusión renal o el daño renal intrínseco muestran una respuesta alterada a los diuréticos y a los IECAs, y un aumento de riesgo de efectos adversos durante el tratamiento con la digoxina (322).

La mayoría de los ensayos clínicos de la insuficiencia cardíaca se han realizado en pacientes con función renal normal con algunos análisis en pequeños subgrupos con insuficiencia renal. En el Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, aquellos pacientes con fallo renal moderado o grave tenían similares beneficios en mortalidad y hospitalización del tratamiento con bisoprolol que aquellos con función renal normal (323). En otro estudio con miocardiopatía dilatada y carvedilol frente a placebo en paciente en insuficiencia renal terminal con un tratamiento estándar de insuficiencia cardíaca. A los 2 años el grupo del carvedilol tenía menos muertes atribuibles a causa cardiovascular y menos hospitalizaciones (324). Debido a que la vasoconstricción renal que se desarrolla en el contexto del descenso del volumen minuto cardíaco depende de la angiotensina II, los tratamientos con IECAs o los ARaII aumentan la concentración sérica de creatinina de forma habitualmente no importante desde el punto de vista clínico. Ese aumento ligero en la creatinina plasmática es reversible y solo de forma

ocasional precisa suspensión definitiva del fármaco. La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tolera leves a moderados grados de deterioro funcional renal sin dificultad. Sin embargo, si la creatinina sérica aumenta por encima de 2,5 mg/dL, se limita la eficacia y aumenta la toxicidad de la mayoría de los fármacos. También se ha utilizado el valor arbitrario de 2,5 mg /dL como valor de corte para el uso de la espironolactona (1). Sin embargo estas cifras no son extrapolables al anciano por la menor masa muscular y el descenso de la tasa de filtración glomerular. Por lo que está claro que en este grupo de pacientes se precisa una mayor monitorización de los electrolitos y de los parámetros de la función renal para disminuir las complicaciones del tratamiento (1, 325, 326).

La enfermedad renal crónica en los pacientes con insuficiencia cardíaca suele ser clínicamente silente, de manera que sólo uno de cada cuatro individuos con una tasa de filtración glomerular de 15-59 ml/min sabe que tiene patología renal (327). Además la insuficiencia renal crónica puede permanecer oculta por no haberse valorado el filtrado glomerular. En series recientes se ha constatado que un 30-50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (328) , aún con cifras de creatinina plasmática < 2 mg/dL, que favorecen la falta de apreciación del verdadero descenso de la función renal (329). Por esto se está generalizando la medida directa o por ecuaciones estimativas del aclaramiento de creatinina en los protocolos y las vías clínicas de tratamiento de la insuficiencia cardíaca (328, 329).

El síndrome cardiorrenal hace referencia a la espiral de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad crónica renal que conduce a la resistencia a los diuréticos, la sobrecarga de volumen y posterior empeoramiento del fallo cardíaco. En condiciones normales, el riñón recibe el 15-19% del flujo sanguíneo. En el contexto de la insuficiencia cardíaca, la forma más frecuente de insuficiencia renal aguda es la prerrenal, con caída del flujo plasmático renal y activación refleja de los sistemas vasoconstrictores: simpático, renina, angiotensina y vasopresina. Es este caso la osmolaridad urinaria es alta y el sodio urinario inferior a 20 mEq/L. En algunas ocasiones se produce una insuficiencia renal aguda siendo atribuible al compromiso hemodinámico marcado y el uso de nefrotóxicos o contrastes.

Actualmente los pacientes con la insuficiencia cardíaca tienen una supervivencia mayor, pero obstante, con este aumento de la esperanza de vida, tienen un mayor riesgo de presentar efectos de esta disfunción cardíaca crónica, como es en este caso la insuficiencia renal. Aproximadamente de un tercio a la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollarán enfermedad crónica renal, definida por el National Kidney Foundation como un filtrado glomerular renal <60 mL/min/1,73m² (330). Además la presencia de este síndrome

cardiorrenal es igualmente prevalente tanto en la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada como deprimida (20, 147, 331). Este hallazgo va en contra de la noción intuitiva de que la disminución de la fracción de eyección contribuye a la hipoperfusión renal y exacerba el deterioro de la función renal. De forma similar, el grado de diuresis y el cambio en el peso corporal no se relacionan con el desarrollo de insuficiencia renal en los pacientes hospitalizados por fallo cardiaco (332). No obstante, más del 70% de los pacientes hospitalizados sufrirán un deterioro de la creatinina plasmática (147, 331). Esta circunstancia ocurre habitualmente en los primeros días del ingreso hospitalario (333), de manera que cualquier cambio en la creatinina se asocia con un aumento en la estancia media, costes hospitalarios y aumento a corto y largo plazo de la mortalidad (147, 331, 334, 335).

El síndrome cardiorrenal anémico se basa en el supuesto teórico de que los fallos crónicos del corazón y el riñón tienen una influencia desfavorable mutua, y que la anemia es un factor agravante. El grado de asociación entre estas tres entidades es tal que se ha señalado que la anemia es un marcador de enfermedad renal crónica subclínica en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en la práctica clínica existen dudas sobre si la anemia es un marcador de insuficiencia renal crónica o insuficiencia cardiaca más intensa, o si es por sí misma un factor de riesgo cardiovascular (185, 242, 327, 329). La anemia es un hecho clínico multifactorial consustancial a la insuficiencia renal crónica. De manera, que en el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), realizado en 800.000 pacientes con insuficiencia renal crónica, la hemoglobina media fue de 11 g/dL, con una proporción de anemia linealmente inversa con el filtrado glomerular (3, 336, 337). Se demostró incluso que la anemia es una complicación temprana de la insuficiencia renal crónica, ya que con valores de creatinina plasmática < 2 mg/dL, el 45% de los pacientes tienen un hematocrito < 35% (3, 336, 337).

3.6.5. EPOC y otras enfermedades respiratorias

La interacción entre la insuficiencia cardiaca y las enfermedades respiratorias es frecuente e importante. Muchos pacientes con insuficiencia cardiaca son erróneamente diagnosticados como obstructivos por presentar como síntoma cardinal la disnea y viceversa. En este tipo de situaciones en los servicios de urgencias, las determinaciones del péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide* BNP) y su prohormona (N-terminal BNP) son útiles en mejorar la precisión diagnóstica de la insuficiencia cardiaca (338). Es importante distinguir bien ambas entidades dada su frecuente coexistencia en la práctica habitual. De manera que en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca, la asociación de obstrucción crónica de las

vías aéreas se ha encontrado entre un 11,8%-32,9%, sobre todo en referencia a pacientes de 65 años y mayores (339, 340).

La prevalencia de la obstrucción crónica al flujo aéreo en la insuficiencia cardíaca varía según los autores desde el 10 al 26% (290, 341-343). La presencia de EPOC puede complicar además el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, sobre todo con los betabloqueantes, que pueden llegar a estar contraindicados en una patología pulmonar obstructiva grave. Se ha sugerido que el bisoprolol debería ser usado de forma preferente al ser selectivo para receptores beta-1 (344). Aunque también se ha estudiado el carvedilol (betabloqueante no selectivo con propiedades vasodilatadores por efecto sobre receptores alfa), demostrándose que en pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca no tenía influencia sobre el flujo aéreo, de manera que puede usarse con seguridad (345).

Además es frecuente que estos pacientes tengan disnea de origen respiratorio así como problemas ventilatorios en relación con la insuficiencia cardíaca (346). Aunque la relación íntima entre estos dos procesos no está totalmente aclarada. Se han descrito defectos obstructivos reversibles en pacientes con fallo cardíaco agudo, mientras que los problemas restrictivos pulmonares con disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, son más frecuentes en insuficiencia cardíaca crónica, debido a múltiples mecanismos como la cardiomegalia, el edema intersticial y alveolar, fibrosis intersticial, cambios en la distensibilidad pulmonar y debilidad de los músculos respiratorios (301, 346).

3.6.6. Disfunción cognitiva

La alta prevalencia de deterioro cognitivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca, desde el 35% al 50%, puede estar en relación con el gasto cardíaco disminuido que asocia en algunas ocasiones, con compromiso del flujo sanguíneo cerebral en un paciente con perfusión límite de órgano (347, 348). Además dado que la insuficiencia cardíaca se asocia con enfermedad aterosclerótica difusa, la enfermedad cerebrovascular contribuye de forma importante a la demencia multiinfarto. En pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca, la disfunción cognitiva se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad (5 veces más riesgo) y de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (348).

3.6.7. Depresión

La prevalencia de la depresión en los pacientes con insuficiencia cardíaca varía desde el 13 al 77%, según los trabajos publicados (349). La depresión es un factor que empeora el pronóstico

de los pacientes con insuficiencia cardiaca, incluyendo el incumplimiento terapéutico, costes del tratamiento, ingresos hospitalarios y tasas de mortalidad. Las variables más claramente relacionadas con el riesgo de padecer depresión en un grupo de pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca son la severidad del grado funcional, la peor calidad de vida, la dependencia para las actividades básicas de la vida diaria y la insatisfacción del paciente con su médico de atención primaria(350). Por todo ello, el uso de pruebas de cribado para el diagnóstico y tratamiento precoces de la depresión así como el uso de estrategias que mejoren el cumplimiento terapéutico de la insuficiencia cardiaca, es probable que tengan efectos beneficiosos en términos de morbimortalidad.

3.6.8. Comorbilidad y polifarmacia

Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen frecuentes y graves comorbilidades, por los que los médicos se ven obligados a manejar a este tipo de pacientes con múltiples fármacos. En un estudio sobre altas hospitalarias en los Estados Unidos en pacientes de 65 años o mayores, donde la insuficiencia cardiaca era el diagnóstico principal, el número medio de fármacos prescrito era de 6,8 y el número de comprimidos que suponían era de 10,1 al día (351). No existen recomendaciones claras sobre cómo abordar el tema de la polifarmacia en este tipo de patología, añadiendo el hecho conocido que en los ensayos clínicos se excluyen pacientes ancianos o con muchas e importantes comorbilidades, alejándose de forma preocupante del perfil de paciente tipo de ingresa en los hospitales españoles diariamente.

3.6.9. Complejidad del cumplimiento terapéutico

La adhesión terapéutica en las enfermedades crónicas es una cuestión importante al que probablemente la medicina académica no ha prestado suficiente atención. La irregularidad en el cumplimiento terapéutico es una de las principales (3-7) causas de desestabilización e ingreso hospitalario en los pacientes con insuficiencia cardiaca (352). La principal cuantía del gasto sanitario por la insuficiencia cardiaca depende de la hospitalización, siendo razonable pensar que una estrategia dirigida a mejorar la adhesión farmacológica en los pacientes puede mejorar el pronóstico (352).

En una serie de 42 pacientes mediante un estudio observacional con monitorización electrónica de adhesión al tratamiento diurético y cuestionarios sobre diversos aspectos de la enfermedad, se confirmó que un mejor conocimiento sobre la acción farmacológica predice una mejor adherencia (353) y un mejor número de hospitalizaciones. Un amplio registro

Europeo ha estudiado el grado de desconocimiento que hay en la actualidad sobre diversos aspectos de esta enfermedad (354).

En el análisis del estudio CHARM (Candesartan in Heart Failure—Assessment of Mortality and Morbidity) se vio que la adherencia al tratamiento fue la variable independiente que de forma más significativa predecía una evolución favorable de los pacientes con insuficiencia cardiaca (355). En el cumplimiento terapéutico influyen factores relacionados con el equipo sanitario, con la enfermedad (consumo de fármacos, efectos secundarios o miedo a padecerlos), derivados de las posologías usadas en el tratamiento, del coste de los medicamentos y de los factores dependientes del paciente (educación sanitaria, estilo de vida, apoyo familiar). Los ancianos padecen frecuentemente más enfermedades por las que consumen otros fármacos que pueden estar relacionados directamente con las descompensaciones de esta enfermedad. Existen diferentes estrategias que favorecen el cumplimiento terapéutico. Entre otras, las consultas específicas de insuficiencia cardiaca, atendidas por médicos y enfermeras con formación específica en la enfermedad y las consultas telefónicas por el mismo personal. Se ha demostrado que una intervención multidisciplinar aumenta la calidad de vida y disminuye las hospitalizaciones y gastos médicos relacionados con la insuficiencia cardiaca (356). Es imprescindible una relación estrecha con los médicos de atención primaria, que siguen a buena parte de los pacientes con insuficiencia cardiaca, y que controlan los factores de riesgo vascular, implicados en la fisiopatología de esta enfermedad.

II-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

La insuficiencia cardiaca es un problema sanitario de primera magnitud constituyendo la primera causa de ingreso hospitalario en mayores de 65 años en los servicios de Medicina Interna de nuestro país.

La anemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca con una prevalencia que ha variado notoriamente en los distintos estudios realizados (139, 145, 168). Sin embargo, la mayoría de las series que evalúan la anemia en la insuficiencia cardiaca son retrospectivas y no han analizado la comorbilidad asociada, aspecto característico de la población anciana predominante en nuestro medio (139, 171-173, 177, 178). Además, cada vez hay más evidencias de que la anemia es un marcador de mal pronóstico [5,6] de la insuficiencia cardiaca habiéndose relacionado con la mortalidad [5].

Por todo ello se planteó el presente estudio, con los siguientes objetivos:

- Conocer las características de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en un servicio de Medicina Interna de nuestra Comunidad.
- Determinar la prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca.
- Conocer los factores que se asocian a la presencia de anemia en estos pacientes.
- Establecer el valor pronóstico de la anemia como marcador de mortalidad al año de seguimiento.
- Identificar los factores pronósticos independientes de mortalidad al año en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca

III-MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo.

2. POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio corresponde al área de Salud Norte de Las Palmas de Gran Canaria. Se trata de pacientes que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín y que cumplían los criterios de inclusión que a continuación se exponen. Este Servicio tiene asignadas unas 100 camas de hospitalización para una población de referencia de aproximadamente 450.000 habitantes residentes.

3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con independencia de la función ventricular entre enero de 2005 hasta enero de 2007. El diagnóstico de insuficiencia cardiaca se realizó en base a los criterios de Framingham.

- **Criterios de exclusión**

- Imposibilidad de realizar un adecuado seguimiento.

4. TIPO DE MUESTREO

Se realizó un muestreo sistemático, de manera que cada 4 días se recogían los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca.

5. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando una prevalencia de anemia en la insuficiencia cardiaca en torno al 40%, situación más desfavorable que inferiores prevalencias, con un nivel de confianza del 95% y con una precisión del 0,06 es necesario estudiar a 256 pacientes. Ante la posibilidad de pérdidas en el seguimiento en torno al 10% se consideró estudiar a 282 pacientes.

6. EVALUACIÓN Y DETERMINACIONES

Los pacientes incluidos en el estudio fueron valorados durante su ingreso hospitalario. Los datos recogidos fueron los siguientes:

6.1. Características demográficas

Edad, sexo, lugar de residencia, acompañamiento en el domicilio y teléfono para posterior contacto y seguimiento.

6.2. Antecedentes

Antecedentes personales médicos, ingresos previos, debut o no de la insuficiencia cardiaca, procedencia del ingreso (urgencias, consulta externa u hospital de día)

6.3. Constantes al ingreso

Tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura.

6.4. Exploración física

Se evaluaron signos de insuficiencia cardiaca.

6.5. Valoración del estado cognitivo. Cuestionario de estado mental portátil (Short Portable mental questionnaire)

Diseñado por Pfeiffer en 1975 (357), incluye 10 ítems de carácter personal y general. Explora la memoria a corto y largo plazo, la orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad de cálculo. Se ideó como test de cribado, así como para la determinación del grado de deterioro cognitivo.

Se van anotando las repuestas erróneas (cada error suma un punto), que son las que se suman para tener la puntuación total. Para la población de nivel cultural medio se considera normal de 0-2 errores, deterioro cognitivo leve 3-4 errores, deterioro cognitivo moderado 5-7 errores y deterioro cognitivo importante de 8-10 errores. Se permite un fallo más si el paciente no ha recibido educación primaria y uno menos si tiene estudios superiores. Es especialmente útil en invidentes, personas de edad muy avanzada y analfabetos. Sin embargo tiene una menor sensibilidad para detectar cambios leves en el estado cognitivo.

En nuestro país ha sido validado (358), recomendando puntos de corte de tres o más errores, en personas que sepan leer y escribir, y de cuatro o más en personas analfabetas. Alternativamente en el cuestionario validado se ha sustituido la pregunta “¿dónde nació? por “¿cuál es su fecha de nacimiento (día/mes/año)?”. **Figura 2.**

Pfeiffer (se cuenta el número de errores)	
1	¿Qué día es hoy? (mes/día/año)
2	¿Qué día de la semana es hoy?
3	¿En qué lugar estamos? (Vale una descripción exacta del lugar)
4	¿Cuál es su número de teléfono? (si no tiene: dirección completa)
5	¿Cuántos años tiene?
6	¿Dónde nació?
7	¿Cuál es el nombre del presidente del Gobierno español?)
8	¿Cuál es el nombre del presidente anterior?
9	¿Cuál es/era el apellido de su madre?
10	Reste de 3 en 3 hasta 20 y siga hasta el final (cualquier error hace errónea la respuesta)

Valoración:

Normal = 0-2 errores

Deterioro cognitivo leve = 3-4 errores

Deterioro cognitivo moderado = 5-7 errores

Deterioro cognitivo severo = 8-10 errores

Figura 2. Cuestionario de estado mental portátil de Pfeiffer.**6.6. Valoración nutricional**

La prevalencia de la desnutrición en pacientes ancianos es difícil de estimar por diferentes problemas de abordaje en este grupo. En primer lugar, la dificultad que supone realizar una investigación en este grupo de pacientes (olvidos de lo que han comido, desinterés, problemas de comprensión), la utilización de diferentes tipos de escalas y cuestionarios, los diferentes ámbitos en los que se encuentran los ancianos y la falta de un consenso sobre los grados de desnutrición de este tipo de personas.

La valoración nutricional se justifica porque los pacientes geriátricos generalmente padecen diferentes patologías concomitantemente, que impiden una buena nutrición. A su vez, la desnutrición puede ser efecto causal de otras patologías y complicaciones. Las causas y los factores de riesgo de malnutrición son múltiples, por lo que se abordaje es complejo.

Nosotros hemos utilizado determinación antropométrica, parámetros biológicos y una escala de valoración nutricional. Ninguno de estos componentes es definitorio, sino que el conjunto nos dará la información sobre el estado nutricional de la persona.

- **Datos antropométricos:** Peso, talla, índice de masa corporal (IMC) calculado con la siguiente fórmula (359):

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura}^2 (\text{cm}^2)}$$

Se clasificó a los pacientes siguiendo los criterios de la SEEDO (360), considerando peso insuficiente IMC < 18,5 kg/m², peso normal IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m², sobrepeso IMC entre 25 y 29,9 kg/m² y obesidad IMC superior a 30 kg/m².

- **Parámetros biológicos:** Proteínas totales, albúmina, transferrina y número de linfocitos.
- **Valoración nutricional subjetiva:** Mediante una técnica desarrollada en el Hospital Universitario de Canarias de Tenerife como intento de simplificar la evaluación del estado nutricional (361, 362). Se emplea un sencillo sistema de valoración que consta de cinco variables:
 - Músculo temporal.
 - Bola de Bichat.
 - Miembros superiores.
 - Miembros inferiores.
 - Grasa subcutánea.

Según la valoración sea normal o exista una atrofia, moderada o grave, se valora de 0 a 2 puntos cada variable. Con la suma de los puntos se obtiene el grado de desnutrición:

 - Normonutrido (0-2 puntos).
 - Desnutrición moderada (3-4 puntos).
 - Desnutrición intensa (>5 puntos).
- **Perímetro de la cintura.**

6.7. Valoración funcional. Escala de incapacidad física de la Cruz Roja

Para los pacientes incluidos en el estudio se utilizó la Escala de Incapacidad Física de la Cruz Roja mediante la evaluación realizada en la entrevista personal de los casos durante la estancia hospitalaria. Esta escala fue desarrollada en el Servicio de Geriátrica del Hospital Central de la Cruz Roja de Madrid y publicada en 1972 (363). Se creó para conocer las necesidades de la población anciana de una determinada zona urbana para la puesta en marcha de un Servicio de Atención a Domicilio. Son dos escalas que valoran la esfera funcional, de Incapacidad Física de la Cruz Roja y la cognitiva, de Incapacidad Mental de la Cruz Roja. Evalúan tanto la

movilidad como el control de los esfínteres, y así, de forma indirecta, la capacidad de autocuidado.

El inconveniente que presenta es la subjetividad de algunas de sus definiciones por un pobre esclarecimiento de sus ítems. Consecuentemente crea confusión en su utilización por los diferentes profesionales.

La escala de incapacidad física de la Cruz Roja clasifica al paciente en 6 grados, desde 0 (máxima independencia) hasta 5 (máxima dependencia). **Tabla 9.**

Tabla 9. Escala de la Cruz Roja.

Grados	
0	Totalmente normal
1	Realiza las actividades de la vida diaria. Deambula con alguna dificultad
2	Alguna dificultad para realizar los actos de la vida diaria. Deambula con ayuda de un bastón o similar
3	Grave dificultad para realizar los actos de la vida diaria. Deambula con dificultad ayudado por una persona. Incontinente ocasional
4	Necesita ayuda para casi todas las actividades de la vida diaria. Deambula con extrema dificultad ayudado por dos personas. Incontinente habitual
5	Inmovilidad en cama o sillón. Dependiente total. Necesita cuidados continuos de enfermería

6.8. Valoración de la calidad de vida

Valorada por medio de las viñetas COOP/WONCA. Estas fueron creadas inicialmente por un grupo de médicos de Atención primaria en Estados Unidos (COOP Project) (364). Denominaron a su proyecto “COOP Charts”, porque además de ser una escala, mostraban una serie de dibujos para ilustrar las posibles respuestas. Posteriormente estas láminas fueron seleccionadas por la WONCA (World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioner/Family Physicians) por ser el cuestionario más apropiado como sistema de medición del estado funcional en el ámbito internacional. Se hicieron algunas modificaciones para simplificar aún más las láminas y pasaron a llamarse “COOP/WONCA charts” para diferenciarlas de las originales “COOP charts” (365).

Cada lámina contiene un ítem que se refiere al estado funcional del paciente durante las últimas dos semanas. Cada uno de los ítems cubre una dimensión de la calidad de vida. Se trata de nueve preguntas en total, que deben ser presentadas en el mismo orden: forma física, sentimientos, actividades cotidianas, actividades sociales, estado de salud, dolor, apoyo social y calidad de vida. Las últimas dos preguntas se han extraído de la primera versión de las “COOP charts”, pero acotando el tiempo de referencia a las últimas dos semanas. Así han sido validadas en nuestro idioma (366).

Cada pregunta tiene cinco respuestas, de las cuáles hay una única que se puede elegir. Aparte de la respuesta como tal, las láminas muestran unos dibujos ilustrativos. La puntuación se realiza del 1 al 5, siendo las puntuaciones más altas indicativas de una peor capacidad funcional. De esta forma, además de obtener una puntuación total, al sumar las diferentes respuestas, también permite obtener una interpretación directa del estado funcional en la dimensión estudiada. En cuanto a la administración, pueden ser autoaplicadas o bien administradas por personal entrenado. Generalmente, aunque esto es dependiente del individuo a interrogar, no se tarda más de 30-45 segundos por ítem, o sea que se puede completar en unos 5-7 minutos. Generalmente se administran de la forma presentada, aunque hay algunos autores que han analizado la reproductibilidad de estas láminas si se administran sin los dibujos ilustrativos, no encontrando diferencias en los resultados de la puntuación (367). Estas láminas tienden a representar la calidad de vida relacionada con la salud como la ausencia de limitaciones. Por lo tanto, la sensibilidad disminuye considerablemente si las aplicamos en sujetos con poca comorbilidad.

Las preguntas incluidas en las láminas COOP/WONCA son las siguientes:

- Forma física: Durante las últimas dos semanas, ¿Cuál ha sido la máxima actividad física que pudo realizar durante, al menos, dos minutos?
- Sentimientos: Durante las últimas dos semanas, ¿en qué medida le han molestado problemas emocionales tales como sentimientos de ansiedad, depresión, irritabilidad o tristeza y desánimo?
- Actividades cotidianas: Durante las últimas dos semanas, ¿cuánta dificultad ha tenido al realizar actividades o tareas habituales, tanto dentro como fuera de casa, a causa de su salud física o por problemas emocionales?
- Actividades sociales: Durante las últimas dos semanas, ¿su salud física y estado emocional han limitado sus actividades sociales con la familia, amigos, vecinos o grupos?
- Cambio en el estado de salud: ¿Cómo calificaría ahora su estado de salud, en comparación con el de hace dos semanas?
- Estado de salud: Durante las últimas dos semanas, ¿cómo calificaría su salud en general?
- Dolor: Durante las últimas dos semanas, ¿Cuánto dolor ha experimentado?
- Apoyo social: Durante las últimas dos semanas, ¿había alguien dispuesto a ayudarle si necesitaba y quería ayuda?
- Calidad de vida: ¿Qué tal le han ido las cosas en las dos últimas semanas?

6.9. Comorbilidad. Índice de comorbilidad

Se recogió el Índice de comorbilidad de Charlson a todos los pacientes del estudio.

Este índice fue ideado como una herramienta para “medir” la comorbilidad con fines pronósticos en pacientes incluidos en estudios longitudinales (368, 369). Existen múltiples razones para definir la comorbilidad, entre ellas se capaz de actuar sobre factores de confusión para mejorar la validez interna de los diferentes estudios, ser capaz de identificar las relaciones causa-efecto, usar la comorbilidad como “end point” y disponer de un forma eficaz de medir la comorbilidad (370). El índice de Charlson es el más utilizado y aplicado en la actualidad para estudiar la comorbilidad. Originalmente fue desarrollado usando datos de pacientes médicos hospitalizados y analizando la mortalidad al año en función de varias situaciones de comorbilidad. Como resultado, se obtuvo un listado de 19 situaciones clínicas, algunas de las cuales representan diferentes grados de la misma patología. **Tabla 10.** Ha sido validado y usado ampliamente en pacientes con diferentes patologías, tanto médicas como quirúrgicas. Es útil para predecir el riesgo de mortalidad en un periodo de pocas semanas a diez años. También se ha relacionado con complicaciones postoperatorias, necesidades transfusionales, días de estancia hospitalaria y alta a residencias (371).

El índice en sí es fácil de usar, y utiliza un sistema de puntuación preestablecido.

Tabla 10. Índice de comorbilidad de Charlson

Comorbilidad	Puntos
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular (excepto hemiplejía)	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Conectivopatía	1
Enfermedad ulcerosa	1
Hepatopatía leve	1
Diabetes mellitus (sin complicaciones)	1
Diabetes mellitus con daño orgánico	2
Hemiplejía	2
Nefropatía moderada o severa	2
Segundo tumor sólido (no metastásico)	2
Leucemia	2
Linfoma, mieloma múltiple etc.	2
Hepatopatía moderada o severa	3
Segundo tumor sólido metastásico	6
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	6
Puntuación total:	

Se obtuvo la puntuación total y se clasificó en cuatro categorías pronósticas de mortalidad: 1, 1-2, 3-4 y >4.

Además se calculó el índice de Charlson ajustado por edad usando en este último caso un ajuste que consiste en sumar un punto más por cada década empezando a los 50 años y hasta los 99 años (368). **Tabla 11.**

Tabla 11. Ajuste del índice de Charlson por edad

Edad (años)	Puntos
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

6.10. Determinaciones analíticas

6.10.1. Hemograma

Con el analizador automático CELL-DYN® 4000 (Abbott científica S.A.) se obtuvieron los valores de:

- Leucocitos totales, contados, diferenciados y clasificados por medio de dispersión óptica con laser y fluorescencia. Se definen así el número de leucocitos totales / μL y de linfocitos / μL .
- Hemoglobina: Se analiza colorimétricamente con un reactivo sin cianuro.
- Hematocrito y volumen corpuscular medio(372): Calculados de los datos de distribución del conteo de glóbulos rojos, que a su vez se realiza por impedancia eléctrica.
- Plaquetas: Se analizó de forma doble por óptica y por luminiscencia.

6.10.2. Bioquímica

Con el analizador MODULAR ANALITIC® (Roche S.A.) se obtuvieron los siguientes datos:

- Creatinina: Mediante método enzimático.
- Glucemia: Por el método hexoquinasa.
- Vitamina B12 y ácido fólico: Por luminiscencia.
- Proteínas totales: Método Biuret punto final.
- Transferrina: Turbidimetría.
- Colesterol total, HDL y triglicéridos: método enzimático.

- Colesterol LDL: estimación mediante la fórmula de Friedwald si los triglicéridos son menores de 300 mg/dl.
- Hormonas: Con el analizador INMULITE® 2000 (DPC) se obtuvo la T4 libre y la hormona tirotrópica (TSH), ambas por quimioluminiscencia.
- Albúmina: Con el analizador DADE BEHRING. BN II® mediante nefelometría.
- Ferritina: Test inmunológico in vitro (técnica sándwich).
- Índice de saturación de la transferrina (IST): Se cálculo mediante la fórmula siguiente:
 - $IST (\%) = Fe \text{ sérico } \left(\frac{\mu g}{mL} \right) \times 100 / TRF \text{ sérica } \left(\frac{mg}{dl} \right) \times 1,27$
- AST (Aspartato aminotransferasa): Test ultravioleta, sin activación piridoxalfosfato. Por la IFCC (Federación internacional de Química Clínica).
- ALT (Alanina aminotransferasa): Test ultravioleta, sin activación piridoxalfosfato. Por la IFCC (Federación internacional de Química Clínica).
- GGT (Gammaglutamiltransferasa): Test colorimétrico-enzimático.
- Fosfatasa alcalina: Test colorimétrico-enzimático.
- LDH (Lactato deshidrogenasa): Test colorimétrico-enzimático.
- NT-ProBNP (Péptido natriurético cerebral tipo B N-Terminal): Test inmunológico in vitro (técnica sándwich).
- Troponina T: Test inmunológico in vitro (técnica sándwich).
- Aclaramiento de creatinina: Mediante las fórmula de Cockcroft y del MDRD abreviado:

- **Cockcroft-Gault (373).**

$$FGR = [(140 - \text{edad}) \times \text{Peso (Kg)}] / Cr (\text{mg/dL}) \times 72 (\text{si mujer} \times 0,85)$$

- **MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (330).**

$$FGR = 186 \times Cr^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer y/o } 1,210 \text{ si afroamericano})$$

La fórmula de Cockcroft-Gault estima el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina plasmática, la edad, el sexo y el peso. Se desarrolló a partir de un estudio de 249 pacientes con creatinina estable de edades entre los 18-92 años, mayoritariamente del sexo masculino y con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,2 mL/min. Se realizó un factor de corrección para las mujeres basado en una teórica masa muscular inferior en un 15%. Dada la

inclusión del peso en el numerador, la fórmula sobreestima el aclaramiento en pacientes edematosos, con sobrepeso u obesos. Además requiere conocer la altura para calcular la superficie corporal y ajustarse a $1,73 \text{ m}^2$ (373).

Las fórmulas de MDRD se desarrollaron para estimar el filtrado glomerular a partir de una población de 1628 pacientes adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y afectos de enfermedad renal crónica, con un filtrado glomerular medio de $40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (medido mediante aclaramiento de ^{125}I -Iotalamato). La ecuación de MDRD-7 incluye 6 variables, y una versión posterior más sencilla con 4 variables (MDRD abreviada) fue la utilizada por nosotros en nuestro estudio. Esta última fórmula mantiene la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original pero es de más fácil aplicación, ya que solo necesita la edad, raza y creatinina plasmática para estimar el filtrado glomerular renal. Esta fórmula ha sido ampliamente evaluada en diversas poblaciones y en varias situaciones clínicas, aunque no ha sido validada en niños (<18 años), mujeres embarazadas o ancianos (>70 años), sujetos con función renal normal con alto riesgo de enfermedad renal crónica o en individuos normales (374, 375).

6.11. Evaluación de la cardiopatía

6.11.1. Etiología de la cardiopatía

Según los diferentes etiologías recogidas: isquémica, dilatada, hipertensiva, hipertrófica, valvular y otras.

6.11.2. Datos electrocardiográficos

Incluyendo la presencia de fibrilación auricular, bloqueos de rama, Hemibloqueos, signos de hipertrofia ventricular, signos de isquemia y presencia de ondas Q patológicas.

6.11.3. Datos ecocardiográficos

Incluyeron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, el tamaño de la aurícula izquierda, el tamaño de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, el cálculo de la presión arterial pulmonar y del cociente E/A. El estudio ecocardiográfico fue realizado mediante dos ecocardiógrafos del S. de Cardiología de nuestro hospital: Philips Sonos 5500 y Philips Sonos iE33 (Philips Ultrasound 22100 Bothell-Everett Highway. Bothel, WA 98021-8431. USA).

6.12. Síndrome metabólico

Se estudió la presencia de síndrome metabólico considerando los criterios del ATP III (372). En la siguiente tabla aparecen los criterios diagnósticos utilizados. **Tabla 12.**

Tabla 12. Definición del Síndrome metabólico (Criterios ATP III 2001) (372)

Se deben cumplir ≥ 3 de los siguientes factores:	
Obesidad central	
<ul style="list-style-type: none"> • Perímetro cintura • Perímetro cintura 	>102 (varón) >88 (mujer)
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
Descenso HDL colesterol	<40 mg/dL (varón) <50 mg/dL (mujer)
Aumento de la Tensión arterial o toma de tratamiento	≥ 130 mmHg TAS y/o ≥ 85 mmHg TAD
Glucemia basal	≥ 100 mg/dL

6.13. Tratamiento al ingreso y alta**6.14. Evolución**

Se analizó si el paciente fue dado de alta a su domicilio, a un centro concertado, residencia o trasladado a otro servicio.

6.15. Estancia hospitalaria**6.16. Mortalidad intrahospitalaria****6.17. Seguimiento de los pacientes**

Se realizó con un seguimiento telefónico a los 6 y 12 meses para conocer si habían reingresado y su situación vital.

6.18. Reingresos

Se evaluó el número de reingresos al año.

6.19. Mortalidad a los seis meses y al año

7. ANÁLISIS DE DATOS

Todos los datos obtenidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS para Windows (versión 15.0).

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de los pacientes estudiados en cuanto a las características sociodemográficas, clínicas, comorbilidad, estado nutricional, capacidad funcional, estado mental, calidad de vida y características de la cardiopatía, incluyendo etiología, grado funcional según la NYHA; datos electrocardiográficos y ecocardiográficos. También se analizó la estancia, reingresos y mortalidad al año.

Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar y mediana y rango intercuartil en función de que las variables siguieran o no una distribución normal. La distribución de las variables cuantitativas (si era o no normal) se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se analizaron las diferencias según la presencia de anemia respecto a las características sociodemográficas, clínicas, capacidad funcional, estado nutricional, mental, calidad de vida, características de la cardiopatía incluyendo etiología, grado funcional datos electrocardiográficos, ecocardiográficos, reingresos y mortalidad al año.

Posteriormente se analizó la mortalidad al año y los factores que se asociaban con ella.

Para analizar la relación entre variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 o el test exacto de Fisher. Para analizar las relaciones entre variables cuantitativas se utilizó el test T-Student o el test U de Mann Whitney según los parámetros estudiados siguieran o no una distribución normal. La relación entre variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman (en función de que la distribución de variables sea normal o no).

Las variables que se relacionaron de forma significativa con la mortalidad, fueron analizadas en un análisis multivariante (regresión logística), para identificar aquellos que actuaban de forma independiente.

Se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$. Como medida de riesgo en el análisis multivariante se empleó la OR con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

ANEXO

Modelo de cuestionario

Modelo de cuestionario utilizado en la recogida de los datos. Página 1

Filiación	
Número	
Fecha	
Nombre	
HC	
Edad	
Sexo	
Domicilio/residencia	
Solo/acompañado	
Urgencias	
Teléfonos contacto	

Ingreso	
Ingresos IC 12 meses	
Fecha ingreso	
Fecha alta	
Alta	
Domicilio	
C. concertado	
Exitus	
Otros	

Seguimiento previo	
Ninguno	
Centro salud	
CCEE Cardiología	
CCEE M. interna	
Otros	

Analítica	
Glucosa	
Hemoglobina A1C	
Colesterol total	
Colesterol LDL	
Colesterol HDL	
Triglicéridos	
Proteínas totales	
Albumina	
Creatinina	
Urea	
Sodio	
Potasio	
Cloro	
AST	
ALT	
GGT	
Fosfatasa alcalina	
LDH	
Bilirrubina	
BNP	
CPK	
Troponina T	
VSG	
PCR	
Homocisteína	
Hemoglobina	
Hematocrito	
VCM	
HCM	
Ferritina	
Transferrina	
IST	
TSH	
Vitamina B12	
Fólico	
Test Coombs	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Plaquetas	

Cardiopatía	
C. isquémica	
Angina	
IAM	
ATP	
Bypass Ao-coronario	
M. dilatada	
M. hipertensiva	
M. hipertrófica	
Valvulopatía	
Tipo valvulopatía	
Otras	
Fibrilación auricular	
Tipo FA	

Otras patologías	
Anemia conocida	
Hipertensión arterial	
Tiempo evolución	
Diabetes mellitus	
Tipo 2	
Complicaciones	
Tiempo evolución	
Embolismo pulmonar	
TVP	
EPOC	
Infección respiratoria	
Neumonía	
Infección urinaria	
Otras infecciones	
Tabaquismo	
Enolismo	
Neoplasia	
Localización	
Metástasis	
Hipertiroidismo	
Hipotiroidismo	
Depresión	
Deterioro cognitivo	
Otras	

Comorbilidad Charlson	
Infarto miocardio	1
Insuficiencia cardiaca	1
Arteriopatía periférica	1
Vasculopatía cerebral	1
Demencia	1
Hemiplejia	2
Neuropatía crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcus gastroduodenal	1
Hepatopatía crónica L	1
Hepatopatía M-G	3
DM sin lesión OD	1
DM con lesión OD	2
Neoplasia sin MTS	2
Neoplasia con MTS	6
Leucemia	2
Linfoma	2
IRC	2
SIDA	6

Criterios Framingham	
DPN	
IVY	
Crepitantes	
Cardiomegalia	
EAP	
Galope tercer ruido	
Presión venosa alta	
Reflujo hepatoyugular	
Pérdida peso > 4,5 Kg tras tratamiento	
Disnea esfuerzo	
Edema maleolar	
Tos nocturna	
Hepatomegalia	
Derrame pleural	
Taquicardia >120 lpm	

Constantes ingreso	
TAS	
TAD	
FC	
FR	
SO2 (FIO2 0,21)	
Temperatura	

ECG ingreso	
Ritmo sinusal	
Fibrilación auricular	
BRIHH	
BRDHH	
HBAI	
HBPI	
BAV	
HVI	
HVD	
Isquemia	
Infarto previo	
Otros	

Tratamiento ingreso	
IECA	
Tipo	
Dosis	
ARAI	
Tipo	
Dosis	
Diurético asa	
Tipo	
Dosis	
Tiazidas	
Espironolactona	
Dosis	
Betabloqueantes	
Tipo	
Dosis	
Calcio antagonistas	
Tipo	
Dosis	
Digoxina	
Nitratos	
ACO	
HBPM	
AAS	
Clopidogrel	
Estatina	
Vitamina B12	
Fólico	
Hierro	
IBP	
AntiH2	
Otros	

Tratamiento alta	
IECA	
Tipo	
Dosis	
ARAI	
Tipo	
Dosis	
Diurético asa	
Tipo	
Dosis	
Tiazidas	
Espironolactona	
Dosis	
Betabloqueantes	
Tipo	
Dosis	
Calcio antagonistas	
Tipo	
Dosis	
Digoxina	
Nitratos	
ACO	
HBPM	
AAS	
Clopidogrel	
Estatina	
Vitamina B12	
Fólico	
Hierro	
IBP	
AntiH2	
Otros	

Medidas antropométricas	
Peso	
Talla	
Cintura	

COOP/WONCA	
Forma física	
Sentimientos	
Actividades cotidianas	
Actividades sociales	
Cambio salud	
Estado salud	
Dolor	
Apoyo social	
Calidad vida	

Procedimientos	
Gastroscopia	
Colonoscopia	
Ergometría	
Eco stress	
Cateterismo	
Biopsia médula	
Transfusión	
Intubación	
Estancia UMI	

Seguimiento	
6 meses	
Vivo	
Urgencias	
Ingreso	
Exitus	
12 meses	
Vivo	
Urgencias	
Ingreso	
Exitus	

Modelo de cuestionario utilizado en la recogida de los datos. Página 2

Escala incapacidad física de la Cruz Roja	
0	Totalmente normal
1	Realiza las actividades de la vida diaria. Deambula con alguna dificultad
2	Alguna dificultad para realizar los actos de la vida diaria Deambula con ayuda de un bastón o similar
3	Grave dificultad para realizar los actos de la vida diaria Deambula con dificultad ayudado por 1 persona Incontinente ocasional
4	Necesita ayuda para casi todas las actividades de la vida diaria Deambula con extrema dificultad ayudado por 2 personas Incontinente habitual
5	Inmovilidad en cama o sillón Dependiente total Necesita continuos cuidados de enfermería

Valoración nutricional subjetiva	
1	Músculo temporal
2	Bola de Bichat
3	Miembros superiores
4	Miembros inferiores
5	Grasa subcutánea
Se valora de 0-2 cada punto:	
0 = normal	
1 = atrofia moderada	
2 = atrofia grave	
Valoración:	
Normonutrido 0-2	
Desnutrición moderada 3-4	
Desnutrición intensa >5	

Pfeiffer (se cuentan número de errores)	
1	¿Qué día es hoy? (mes/día/año)
2	¿Qué día de la semana es hoy?
3	¿En qué lugar estamos? (Vale una descripción exacta del lugar)
4	¿Cuál es su número de teléfono? (si no tiene: dirección completa)
5	¿Cuántos años tiene?
6	¿Dónde nació?
7	¿Cuál es el nombre del presidente del Gobierno español?
8	¿Cuál es el nombre del presidente anterior?
9	¿Cuál es/era el apellido de su madre?
10	Reste de 3 en 3 hasta 20 y siga hasta el final (cualquier error hace errónea la respuesta)
Valoración:	
Normal = 0-2 errores	
Deterioro cognitivo leve = 3-4 errores	
Deterioro cognitivo moderado = 5-7 errores	
Deterioro cognitivo severo = 8-10 errores	

Insuficiencia cardiaca	
NYHA	
Tiempo de evolución	
FEVI	
VTDVI	
VTSVI	
AI	
TIV	
PP	
PAP	
E/A	
Otros	
Seguimiento previo	
Ninguno	
Centro Salud	
CCEE Cardiología	
CCEE Medicina interna	
Otros	

IV-RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

1.1. Sexo y edad

Se incluyeron un total de 282 pacientes con el diagnóstico final de insuficiencia cardiaca.

En cuanto a la distribución por sexo, 145 pacientes eran mujeres (51,4%) y 137 eran varones (48,6%). **Figura 3.**

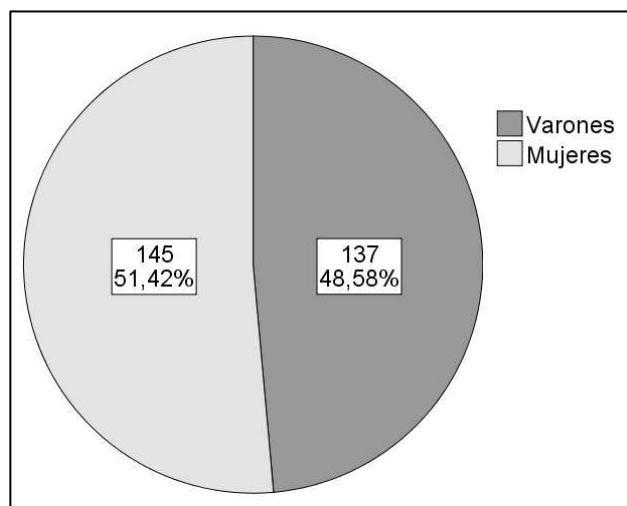


Figura 3. Distribución por sexos

La edad media era de 77,1 años (DE: 10,6) y el rango de 36-100. **Tabla 13 y Figura 4.**

Tabla 13. Distribución por edades

N	282
Media (IC 95%)	77,1 75,8-78,3
Mediana	78,0
DE	10,6
Mínimo	36
Máximo	100

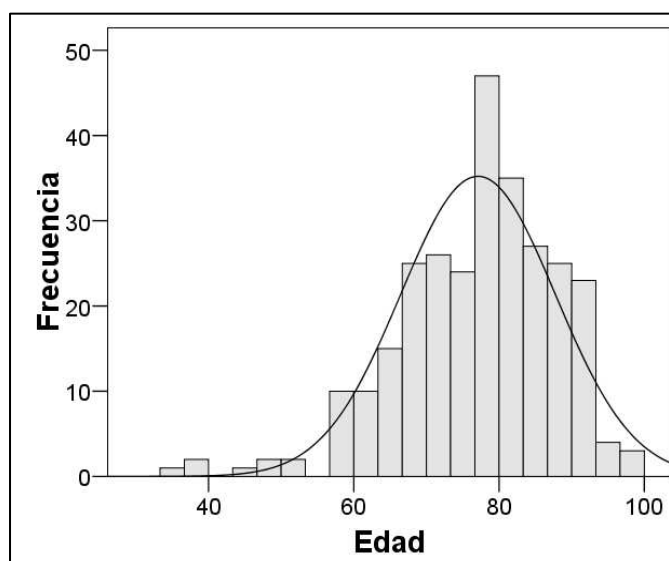


Figura 4. Distribución por edades

Tabla 14. Distribución por edades y sexos en relación al punto de corte de 80 años

Sexo	Edad			
	≤80 años		>80 años	
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Varón	89	58,9	48	36,6
Mujer	62	41,1	83	63,4
Total	151	100,0	131	100,0

De todos los casos estudiados, 131 pacientes tenían una edad superior a 80 años. En los pacientes mayores de 80 años si se observó un predominio del sexo femenino ($p < 0,001$). **Tabla 14.**

1.2. Datos demográficos

De los 282 pacientes estudiados, 245 convivían acompañados de otra persona en su domicilio (86,9%) y 37 vivían solos (13,1%). **Figura 5.**

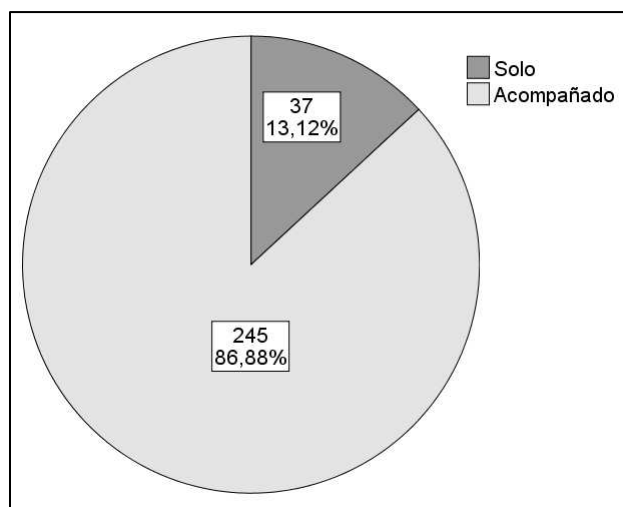


Figura 5. Distribución de la convivencia

Por otro lado, 268 de los pacientes viven en su domicilio (95%), mientras que 14 (5%) viven en otras instituciones (residencias geriátricas, asilos...). **Figura 5.**

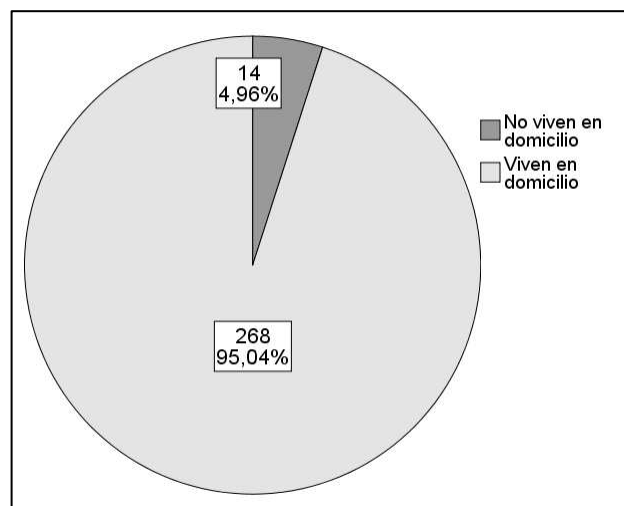


Figura 5. Distribución del lugar de residencia

1.3. Constantes al ingreso

La distribución de frecuencias de las constantes al ingreso hospitalario fue la siguiente. **Tabla 15.**

Tabla 15. Constantes al ingreso

Constantes	Unidades	Total		Varones		Mujeres	
		Media	DE	Media	DE	Media	DE
TAS	mm Hg	141,1	31,7	136,4	29,7	145,5	33,0
TAD	mm Hg	72,3	18,1	72,9	18,5	71,8	17,8
FC	Lpm	92,8	24,6	89,8	22,8	95,6	26,0
FR	Rpm	28,0	6,2	27,2	5,9	28,8	6,4
SatO2	%	92,3	6,8	93,0	6,3	91,7	7,3
Temperatura	°C	36,2	0,7	36,1	0,7	36,3	0,7

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

Sat O2: Saturación arterial de O2

lpm: latidos por minuto

rpm: respiraciones por minuto

1.4. Comorbilidad. Índice de Charlson

1.4.1. Índice de Charlson

El índice de Charlson se analizó en todos los pacientes (N = 282). Se obtuvo el basal y el ajustado por edad. Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente tabla. **Tabla 16.**

Tabla 16. Índice de Charlson y ajustado por edad

	N	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DE
Charlson	282	1	16	4,39	4,0	2,5
Charlson ajustado por edad	282	2	20	7,6	7,0	2,6

En cuanto al índice de Charlson clasificado por categorías pronósticas de mortalidad, característicamente no se obtuvo ningún paciente dentro del grupo de mejor pronóstico, estando el 75,6% de los pacientes incluidos en los grupos de peor pronóstico. **Tabla 17.**

Tabla 17. Índice de Charlson agrupado por puntuación (no ajustado a edad)

Puntuación índice de Charlson	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
0	0	0,0
1-2	69	24,5
3-4	91	32,3
>4	122	43,3
Total	282	100,0

1.4.2. Comorbilidades asociadas

1.4.2.1. Anemia

La presencia de anemia conocida dentro de los antecedentes personales de los pacientes estudiados fue del 34% (N=96), sin especificar los criterios diagnósticos utilizados, la gravedad de la misma o los factores causales implicados.

1.4.2.2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial fue encontrada dentro de los antecedentes recogidos en 218 pacientes (77,3%), con una duración media de la misma de 11,3 años (DE: 10,0).

1.4.2.3. Diabetes mellitus

Al comienzo del estudio 158 pacientes eran diabéticos conocidos (56,0%), todos ellos del tipo 2, con una duración media la enfermedad de 7,5 años (DE: 8,9), y un con un porcentaje de lesión de órganos diana del 49,3% (N=78). Durante la recogida de los datos en el ingreso

hospitalario fueron detectados 27 nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 que no eran conocidos previamente o no tenían la enfermedad, con un valor medio de glucemia en ayunas de 146,3 mg/dL (DE: 25,7) y un rango de 127-233. El número total de pacientes diabéticos del estudio fue de 185 (65,5%), de los cuales 78 presentaban lesión de órganos diana (42,1% del total de diabéticos).

1.4.2.4. Enfermedad tromboembólica venosa

La presencia de enfermedad tromboembólica venosa como antecedente fue muy poco frecuente con 5 pacientes recogidos (1,7%). De ellos 3 casos correspondían a embolismos pulmonares (1,1%).

1.4.2.5. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

La obstrucción crónica al flujo aéreo apareció descrita en 65 pacientes (23%), agrupando conjuntamente los casos independientemente de sus valores funcionales, que aparecen en general escasamente descritos en los informes de alta hospitalarios previos (32,2% del total de los EPOC), con un porcentaje bastante similar en cuanto a la severidad de todos los grupos (EPOC leve 1,4%, EPOC moderado 2,8% y EPOC grave 3,2%).

1.4.2.6. Infecciones

La existencia de una **infección del tracto respiratorio** asociado al ingreso por insuficiencia cardiaca fue frecuente, tanto en el caso de la infección de vías altas como traqueobronquitis aguda en 97 casos (34,4%), como en la presencia de una neumonía en 21 pacientes (7,4%).

Se documentó la presencia de **infección del tracto urinario** en 28 pacientes (9,9%) y **otras infecciones** en general (piel, otitis...) en 17 pacientes (6,0%).

1.4.2.7. Hábitos tóxicos

Dentro de los hábitos tóxicos, el **tabaquismo** activo estaba presente en 18 pacientes (6,4%) y el **enolismo** activo en 29 (10,3%). Como antecedentes tóxicos sin consumo actual, los exfumadores eran el 40,8% y el consumo previo del alcohol era del 23%.

1.4.2.8. Neoplasias

Tenían antecedentes de neoplasia conocida 56 pacientes (19,9%), dentro de los cuales solo el 12,5% tenían metástasis descritas. La distribución de las neoplasias encontradas según el origen del tumor fue muy amplia, siendo las más frecuentes las neoplasias hematológicas (25,0%), incluyendo los mielomas, linfomas y síndromes mielodisplásicos, los adenocarcinomas

de colon (17,8), los carcinomas de mama (14,2%), y con la misma frecuencia los carcinomas de próstata y de piel (8,9%) y los cánceres de pulmón y de vejiga urinaria (5,3%). También se encontraron con mucha menor frecuencia cánceres del sistema nervioso central, hígado, endometrio, estómago, laringe, tiroides y de origen desconocido.

1.4.2.9. Disfunción tiroidea

Como patología tiroidea prevalente en nuestros pacientes fue mucho más frecuente la presencia de hipotiroidismo que la del hipertiroidismo. De forma global tenían antecedentes de disfunción tiroidea 29 pacientes (10,2%), de los cuales el 93,1% eran hipotiroideos y un 6,9% eran hipertiroideos.

1.4.2.10. Dislipemia

La presencia de dislipemia era conocida en uno de cada tres pacientes al inicio del estudio, con una frecuencia del 33,3%.

1.4.2.11. Hepatopatía

Existían datos de hepatopatía previa en 39 pacientes (13,9%), siendo clasificada como leve en un 59% de los mismos, y moderada o grave en el 41% restante.

1.4.2.12. Deterioro cognitivo-demencia

El deterioro cognitivo aislado se encontró inicialmente en pocos pacientes (2,4% del total), aunque la variable conjunta deterioro cognitivo-demencia si es más frecuente, con 33 pacientes (11,7%).

1.4.2.13. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

La presencia de criterios de SIDA dentro de nuestra serie es muy pequeña con 4 pacientes (1,4%), todos ellos en excelente situación inmuno-virológica.

1.4.2.14. Insuficiencia renal crónica

La presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) definida como un descenso del filtrado glomerular renal (FGR) inferior a 60 ml/min/1,73 m², se definió mediante el cálculo estimado del FGR con el MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (330) y el Cockcroft-Gault (373).

Antes del ingreso el porcentaje de pacientes con IRC conocida era del 18,4% (N=52). Muchos pacientes tenían cifras de creatinina claramente patológicas de más de 6 meses de duración, si

bien en ningún documento médico venía recogida como antecedente la existencia de enfermedad renal crónica.

Durante el ingreso se contrastaron esas cifras previas con las presentes en la analítica durante la hospitalización, catalogándose como IRC aquellas con FRG <60 ml/min/1,73m² durante al menos 3 meses previos (330). De manera que alta con la fórmula de MDRD el porcentaje de pacientes con IRC fue del 58,9% y con la fórmula de Cockcroft-Gault fue del 65,5% ($p < 0,001$).

Tablas 18, 19 y 20.

Tabla 18. Distribución de frecuencias de los resultados relativos a la IRC

	Creatinina (mg/dL)	Urea (mg/dL)	MDRD (ml/min/1,73m²)	Cockcroft (ml/min/1,73m²)
Media	1,46	80,62	56,34	54,23
Mediana	1,20	70,00	55,10	49,87
DE	0,97	41,15	25,03	27,83
Mínimo	0,51	23	6,53	4,80
Máximo	8,10	272	126,71	179,04
Rango intercuartil	0,72	45	36,22	33,73

Tabla 19. Diferencias entre las fórmulas de estimación del FGR

Insuficiencia renal	Unidades	Media	DE	P
MDRD	ml/min/1,73m ²	56,34	25,03	<0,001
Cockcroft	ml/min/1,73m ²	54,23	27,83	

FGR: Filtrado glomerular renal

Tabla 20. IRC al alta según las fórmulas utilizadas para estimar el FGR

Insuficiencia renal	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
MDRD	166	58,9
Cockcroft	185	65,6

En el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca previa, la existencia al ingreso de IRC conocida era del 21,1% (N=35). Al alta el 68,7% de los pacientes con la fórmula de Cockcroft-Gault y el 65,1% con el MDRD tenían IRC. **Tablas 21 y 22.**

Tabla 21. Distribución de frecuencia de los resultados al ingreso en el grupo de insuficiencia cardiaca

	Creatinina	Urea
Media	1,48	82,68
Mediana	1,25	71,00
DE	0,95	44,32
Mínimo	0,55	27
Máximo	8,10	272

Tabla 22. Comparativa entre el diagnostico de insuficiencia renal crónica al ingreso y alta

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Al ingreso	35	21,1
Al alta Cockcroft-Gault	114	68,7
Al alta MDRD	108	65,1

Tabla 23. Resultado descriptivo de las comorbilidades asociadas

Comorbilidades	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	218	77,3
Diabetes mellitus al ingreso	158	56
Enfermedad tromboembólica	5	1,7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	65	23
Infección del tracto respiratorio	118	41,8
• Traqueobronquitis aguda	97	34,4
• Neumonía	21	7,4
Infección del tracto urinario	28	9,9
Otras infecciones	17	6,0
Insuficiencia renal crónica previa al ingreso	52	18,4
Tabaquismo	133	47,2
• Tabaquismo activo	18	6,4
• Extabaquismo	115	40,8
Enolismo	94	33,3
• Enolismo activo	29	10,3
• Exenolismo	65	23,0
Neoplasia	56	19,9
Metástasis	7	2,5
Disfunción tiroidea	29	10,2
• Hipertiroidismo	2	0,7
• Hipotiroidismo	27	9,6
Depresión	14	5,0
Deterioro cognitivo-Demencia	59	20,9
• Deterioro cognitivo	33	11,7
• Demencia	26	9,2
Dislipemia	94	33,3
Infarto de miocardio	77	27,3
Enfermedad vascular periférica	36	12,8
Enfermedad cerebrovascular (excepto hemiplejía)	53	18,8
Hemiparesia	3	1,1
Enfermedad pulmonar crónica	76	27
Conectivopatía	8	2,8
Úlcus gastroduodenal	22	7,8
Hepatopatía	39	13,9
• Hepatopatía leve	23	8,2
• Hepatopatía moderada-grave	16	5,7
Diabetes mellitus	185	65,5
Diabetes mellitus con lesión órganos diana	78	27,7
Neoplasia sólida	43	15,2
Neoplasia sólida con metástasis	8	2,8
Leucemia	1	0,4
Linfoma, mieloma múltiple...	3	1,1
Insuficiencia renal crónica		
• MDRD	166	58,9
• Cockcroft-Gault	185	65,6
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	4	1,4

1.5. Datos antropométricos y valoración nutricional

1.5.1. Datos antropométricos

Tabla 24. Distribución de los datos antropométricos

	Total		Varones		Mujeres	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Peso (Kg)	77,1	15,5	80,2	14,4	74,1	15,9
Altura (cm)	164,3	8,9	169,8	6,8	159,2	7,3
Perímetro abdominal (cm)	105,9	13,6	106	12,1	105,3	14,8
Índice masa corporal (Kg/m ²)	28,5	5,2	27,7	4,3	29,2	5,9
Nutrición subjetiva	3,3	2,4	2,9	2,4	3,8	2,3

Casi la mitad de los pacientes del estudio se encuadraban en un IMC entre 25-30 Kg/m² (42,6%) que corresponde con un sobrepeso de la SEEDO, siendo el grupo menos frecuente aquellos con un IMC < 18,5 Kg/m², donde solo se situó un paciente. Es de destacar asimismo el alto porcentaje de pacientes con un IMC >30 Kg/m² que llega al 31,2% del total, suponiendo un sobrepeso crónico (obesidad grado II y superiores) según la clasificación de la SEEDO (360).

Tablas 25 y 26.

Tabla 25. Distribución del IMC por grupos

IMC por grupos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
<18,5	1	0,4
18,5-24,9	73	25,8
25-29,9	120	42,6
≥30	88	31,2
Total	282	100,0

Tabla 26. Clasificación de la obesidad según la SEEDO

Tipificación	IMC (Kg/m ²)
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso (Obesidad grado I)	25-29,9
Obesidad grado II	30-34,9
Obesidad grado III	35-39,9
Obesidad grado IV	>40

1.5.2. Valoración nutricional subjetiva

La valoración nutricional subjetiva tenía una media de 3,3, siendo una variable de distribución no normal. Una puntuación de 0-2 se refiere a normonutrición. Una puntuación >2 representa algún grado de desnutrición (desnutrición moderada 3-4 puntos y desnutrición intensa >5 puntos). Esta valoración se realizó en los 282 pacientes, de los que al menos el 58,1% presentaban una desnutrición al menos moderada. **Tabla 27.**

Tabla 27. Valoración nutricional subjetiva

Puntuación nutricional	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
0-2	118	41,8
3-4	50	17,7
>5	114	40,4
Total	282	100,0

1.5.3. Datos analíticos nutricionales

Se analizaron diferentes parámetros nutricionales dentro de la recogida global de datos, obteniendo los resultados que se muestran en la siguiente tabla. **Tabla 28.**

Tabla 28. Resultados descriptivos de los parámetros analíticos nutricionales

Variable	Unidades	N	Media	DE	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
Proteínas	g/dL	281	6,6	0,7	6,6	1,05	4,5	11,1
Albúmina	g/dL	136	3,2	0,7	3,1	0,88	1,2	5,7
Linfocitos	10 ³ /μL	282	1379,2	809,0	1220,0	842	245	7550
Transferrina	mg/dL	215	243,9	60,2	244,0	93,0	109,0	503,0

RIC: Rango intercuartil

1.6. Datos analíticos del hemograma y la bioquímica de sangre

Los resultados obtenidos con respecto al hemograma y la bioquímica de sangre realizados a todos los pacientes del estudio se reflejan en las siguientes tablas. **Tablas 29 y 31.**

Tabla 29. Resultados descriptivos del hemograma realizado al ingreso

Variable	Unidad	Referencia	N	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx
Hb	g/dl	12/13-18	282	11,7	2,1	11,6	2,9	3,5	17,4
Hto	%	36/39-54	282	35,6	6,3	35,9	8,3	12,5	54,9
VCM	fL	80-98	282	88,4	9,2	88,6	9,9	31,6	126,0
HCM	pg	27-33	281	29,3	3,7	29,3	4,5	17,0	46,1
Leucocitos	$10^3/\mu\text{L}$	3,0-12,0	282	8,57	3,41	8,02	3,83	1,01	23,70
Neutrófilos	$10^3/\mu\text{L}$	1,5-10,0	282	6,36	3,14	5,74	3,79	0,72	21,40
Linfocitos	$10^3/\mu\text{L}$	1,5-4,5	282	1,37	0,81	1,22	0,84	0,24	7,55
Plaquetas	$10^3/\mu\text{L}$	120-450	282	253,04	92,89	245,50	117,25	17,30	588,0

Hb: Hemoglobina

Hto: Hematocrito

VCM: Volumen corpuscular medio

HCM: Hemoglobina corpuscular media

RIC: Rango intercuartil

Min: Mínimo

Max: Máximo

Se realizaron un total de 163 test de Coombs (57,8%) resultando positivos un 2,5% del total, aunque en ninguno de los casos la hemólisis fue significativa según el estudio de anemia realizado por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Los resultados detallados obtenidos aparecen en la tabla siguiente. **Tabla 30.**

Tabla 30. Resultados obtenidos del test de Coombs

Resultado test de Coombs	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Negativo	159	97,5
Positivo	4	2,5
Total	163	100,0

Tabla 31. Resultados descriptivos de los parámetros bioquímicos analizados al ingreso

Variable	Unidad	Referencia	N	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx
Glucosa	mg/dL	70-110	282	141,6	65,3	122,0	68	53	407
Hb A1C	%	<5	115	7,0	2,2	6,4	2,3	3,9	16,3
Colesterol	mg/dL	120-200	282	147,3	40,1	144,0	57	53	271
LDL	mg/dL	30-130	268	84,5	34,7	77,5	44	12	200
HDL	mg/dL	40-60	267	41,5	15,2	40,0	16	5	105
Triglicéridos	mg/dL	35-150	282	123,6	84,9	106,0	64	33	969
Proteínas	g/dL	6,4-8,3	281	6,6	0,7	6,6	1,1	4,5	11,1
Albumina	g/dL	3,6-5,0	136	3,2	0,7	3,1	0,9	1,2	5,7
Urea	mg/dL	10-50	280	80,6	41,1	70,0	45	23	272
Creatinina	mg/dL	0,40-0,95	282	1,4	0,9	1,2	0,7	0,5	8,1
Sodio	mEq/L	135-145	282	138,9	4,6	139,0	6	117	156
Potasio	mEq/L	3,5-5,3	282	4,3	0,5	4,3	0,8	2,2	6,6
Cloro	mEq/L	95-105	282	97,5	5,5	98,0	7	61	115
AST	U/L	5-38	282	34,2	73,2	22,0	13	7	1073
ALT	U/L	5-41	282	37,2	89,8	20,0	20	5	1259
GGT	U/L	7-50	282	84,9	115,8	48,5	69	10	1107
FA	U/L	40-129	282	99,4	55,8	86,0	45	23	422
LDH	U/L	230-480	282	478,7	568,3	387,0	151	5	7180
Bilirrubina	mg/dL	0-1,1	280	0,9	1,5	0,6	0,53	0,15	25,0
BNP1	pg/mL	0-334	265	7858,6	8766,1	4351,0	8113	224	35000
BNP2	pg/mL	0-334	56	6053,5	6968,6	2991,5	9749	59	5124
CK	U/L	10-195	282	268,7	468,0	71,0	78	10	5124
Troponina T	ng/mL	<0,1	277	0,23	1,16	0,03	0,07	0,01	14,0
Homocisteína	mmol/L	5-15	61	18,9	7,7	17,3	10,3	5,7	39,9
VSG	mm/h	0-20	280	43,3	26,4	39,0	39	2	120
PCR	mg/dL	0-0,5	101	3,54	3,86	1,9	4,2	0,06	17,4
Ferritina	ng/dL	25-300	244	214,7	708,4	119,2	157,7	3,1	1078,0
Transferrina	mg/dL	185-380	215	243,9	60,2	244,0	93,0	109,0	503,0
IST	%	20-45	215	15,8	9,6	13,4	10,9	1,9	56,4
Vitamina B12	pg/mL	200-950	263	598,3	381,1	487,1	418,6	13,4	2000,0
Acido fólico	ng/mL	3-20	261	9,6	10,4	7,7	4,8	2,4	161,1
TSH	μUI/mL	0,35-5	271	3,6	9,2	1,6	1,8	0,1	75,0

Hb A1C: Hemoglobina glicada

AST/GOT: Transaminasa glutámico-oxalacético

ALT/GPT: Transaminasa glutámico-pirúvico

GGT: γ-glutamiltanspeptidasa

FA: Fosfatasa alcalina

LDH: Lactato deshidrogenasa

BNP: Péptido natriurético cerebral

CK: Creatina kinasasa

VSG: Velocidad de sedimentación globular

PRC: Proteína C reactiva

IST: Índice de saturación de la transferrina

TSH: Hormona estimulante del tiroides

RIC: Rango intercuartil

Mín: Mínimo

Max: Máximo

1.7. Estado cognitivo

Se evaluó el estado cognitivo en 272 pacientes (96,5% del total), siendo el resto de los pacientes incapaces de realizar test, fundamentalmente en relación a la grave situación clínica que presentaban en el momento de la entrevista. El 38,6% (IC 95%: 32,6-44,5) de los pacientes obtuvieron un resultado patológico del test, sugestivo de deterioro cognitivo. La media de los errores del test fue de 2,3 (DE: 2,6). **Tablas 32 y 33.**

Tabla 32. Resultados descriptivos del test de Pfeiffer

N	272
Media	2,3
Mediana	1,0
DE	2,6
Mínimo	0
Máximo	10

Tabla 33. Resultados del test de Pfeiffer

Interpretación	Errores	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Normal	0-2	167	61,4
Deterioro cognitivo leve	3-4	44	16,2
Deterioro cognitivo moderado	5-7	47	17,3
Deterioro cognitivo grave	8-10	14	5,1
Total		272	100,0

1.8. Capacidad funcional

La escala de la Cruz Roja se aplicó a los 282 pacientes. Aproximadamente la mitad de los pacientes (51%) eran independientes para las actividades básicas de la vida diaria. La media que se obtuvo según la clasificación por grupos fue de 1,87 (DE: 1,5). Los resultados obtenidos se describen a continuación. **Tabla 34.**

Tabla 34. Resultados descriptivos del grado de dependencia al ingreso valorada según la escala de incapacidad física de la Cruz Roja

N	282
Media	1,87
Mediana	1,0
DE	1,5
Mínimo	0
Máximo	5

De entre todos los pacientes tenían algún grado de dependencia (grupos 2-5) el 48,9% (IC 95%: 42,9-54,9). Véase la descripción completa de los resultados obtenidos en la tabla a continuación. **Tabla 35.**

Tabla 35. Dependencia al ingreso valorada según la escala de incapacidad física de la Cruz Roja

Grado de dependencia	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
0	65	23,0
1	79	28,0
2	37	13,1
3	47	16,7
4	38	13,5
5	16	5,7
Total	282	100,0

Escala de incapacidad física de la Cruz Roja

Grados	
0	Totalmente normal
1	Realiza las actividades de la vida diaria. Deambula con alguna dificultad
2	Alguna dificultad para realizar los actos de la vida diaria. Deambula con ayuda de un bastón o similar
3	Grave dificultad para realizar los actos de la vida diaria. Deambula con dificultad ayudado por una persona. Incontinente ocasional
4	Necesita ayuda para casi todas las actividades de la vida diaria. Deambula con extrema dificultad ayudado por dos personas. Incontinente habitual
5	Inmovilidad en cama o sillón. Dependiente total. Necesita cuidados continuos de enfermería

1.9. Calidad de vida

La encuesta con las viñetas COOP/WONCA fue realizada a 254 pacientes del estudio (90%). La puntuación media obtenida fue de 24,5 puntos (DE 4,8), con una mediana de 24. **Tabla 36.**

Tabla 36. Calidad de vida según las viñetas COOP/WONCA

Ítems	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Forma física	254	4,5	0,8	5,0	1	5
Sentimientos	254	2,6	1,2	3,0	1	5
Actividades cotidianas	254	3,7	1,2	4,0	1	5
Actividades sociales	254	1,6	0,9	1,0	1	5
Cambio estado de salud	254	2,3	0,9	2,0	1	5
Estado de salud	254	3,1	1,0	3,0	1	5
Dolor	254	1,8	1,1	1,0	1	5
Apoyo social	254	1,9	1,1	2,0	1	5
Calidad de vida	254	2,8	0,9	3,0	1	5
Puntuación total	254	24,5	4,8	24	13	39

1.10. Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria media de los pacientes estudiados fue de 16,0 días (DE: 10,1) con un rango de 2-93. Fue una variable de distribución no normal. **Tabla 37.**

Tabla 37. Estancia hospitalaria

N	282
Media	16,00
Mediana	14,00
DE	10,08
Rango intercuartil	11
Mínimo	2
Máximo	93

1.11. Tratamiento farmacológico al ingreso hospitalario

El consumo de fármacos al ingreso hospitalario fue muy importante, ya que casi todos los pacientes de algún modo tomaban algún tipo de medicación (96,1%), encontrándose solo un 3,9% (N=11) que no tomaban ningún tipo de fármacos al ingreso. **Tabla 38.**

Tabla 38. Tratamiento farmacológico al ingreso

Consumo de fármacos al ingreso	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	271	96,1
No	11	3,9
Total	282	100,0

Al ingreso los pacientes tomaban una media de 4,23 fármacos (DE: 3,16). Se excluyeron de la catalogación de fármacos al ingreso aquellos que en principio no tenían una contribución clara con la evolución de la insuficiencia cardiaca o la anemia. En especial se desestimó la recogida de antecedentes referidos a ansiolíticos, neurolépticos, antidepresivos, hipnóticos, insulina, antidiabéticos orales e inhaladores.

Al alta hospitalaria la media de fármacos pautados fue de 5,39 (DE: 2,59), significativamente más alta que al ingreso ($p < 0,001$), teniendo en cuenta las mismas especificaciones descritas en el párrafo anterior.

1.11.1. IECAs y ARAII

Los IECAs eran utilizados por el 30,5% de los pacientes, especialmente el enalapril (50,0%). Los ARAII tenían un consumo ligeramente menor (27,3%), siendo los más frecuentes el valsartan (11,0%) y el losartan (8,2%). De manera global el bloqueo farmacológico del sistema renina-angiotensina-aldosterona era buscado en el 56,7% con alguno de los dos fármacos. Solamente 3 pacientes tenían de entrada asociación de IECAs y ARAII (1,0%). **Tabla 39.**

Tabla 39. IECAs y ARAII al ingreso

Fármacos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
IECAs	86	30,5
ARAII	77	27,3
IECAS + ARAII	160	56,7

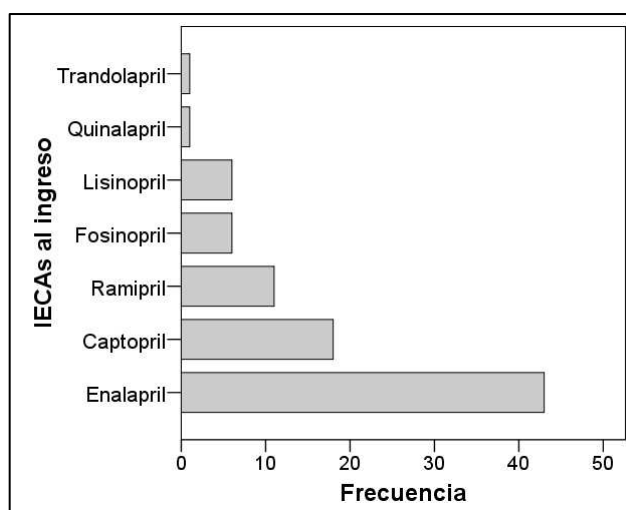


Figura 6. Tipos de IECAs al ingreso

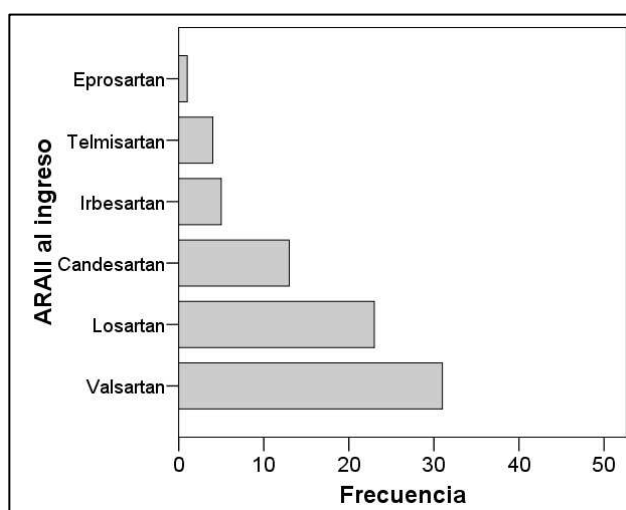


Figura 7. Tipos de ARAII al ingreso

En cuanto al grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca conocida (N=116), el uso combinado de IECAs-ARAII fue alto (60,8%), correspondiendo la mayor participación relativa nuevamente a los IECAs (32,5%). En cuanto al tipo de fármacos utilizados, el enalapril fue el IECA más utilizado (19,9% del total) y el valsartan fue el ARAII más frecuentemente pautado (19% del total) seguido de cerca por el losartan (17%). **Tabla 40 y Figuras 8 y 9.**

Tabla 40. IECAs y ARAII en el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca conocida al ingreso

Fármacos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
IECAs	54	32,5
ARAII	49	29,5
IECAS + ARAII	101	60,8

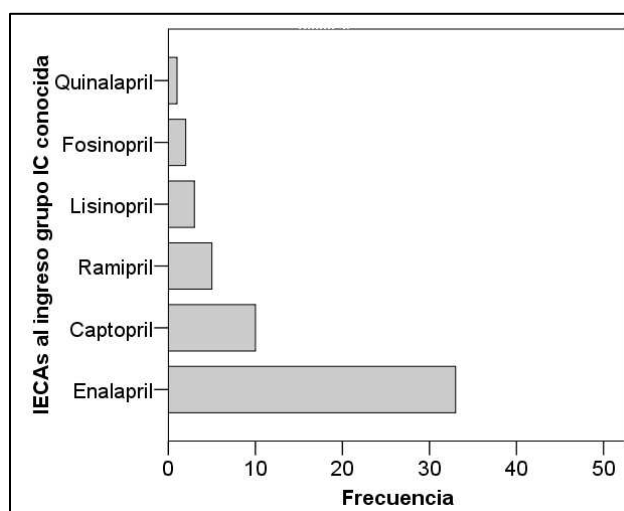


Figura 8. Tipos de IECA al ingreso con IC conocida

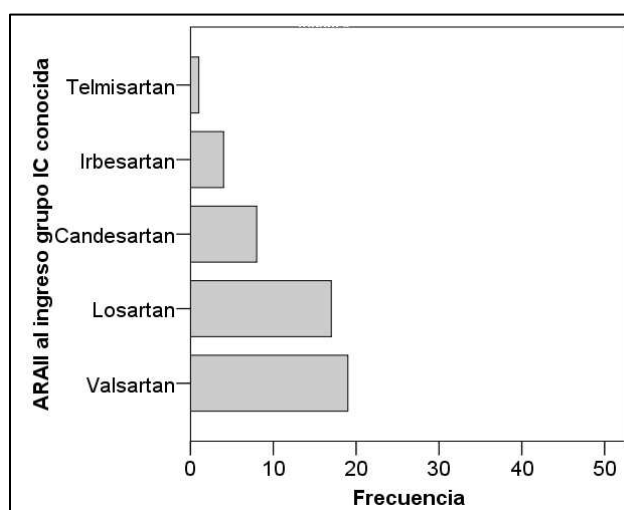


Figura 9. Tipos de ARAII al ingreso con IC conocida

1.11.2. Diuréticos

Los diuréticos del asa eran utilizados al ingreso en el 62,1% de los pacientes. Dentro de ellos la furosemida es el fármaco más popular con un consumo del 41,5% del total de casos estudiados. Solamente en 4 pacientes se consumían conjuntamente furosemida con torasemida. Los resultados descriptivos tanto de forma global como de carácter relativo se describen en el siguiente gráfico. **Figura 10.**

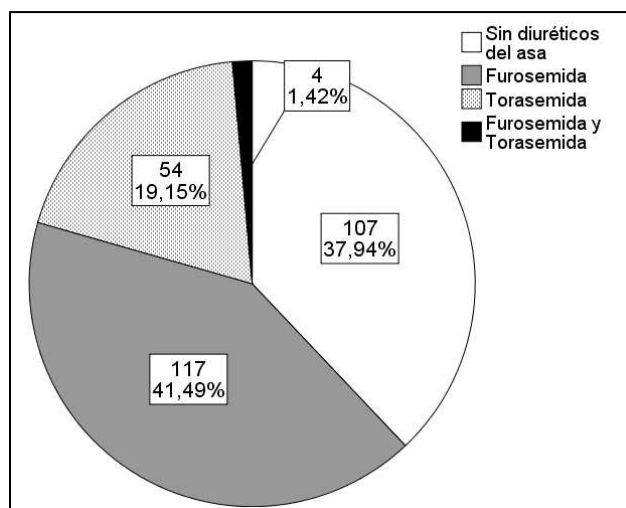


Figura 10. Diuréticos del asa al ingreso

La espironolactona era consumida inicialmente por el 11,0% de los pacientes estudiados. La dosis más frecuentemente utilizada fue la de 25 mg/día (83,8%). **Figura 11.**

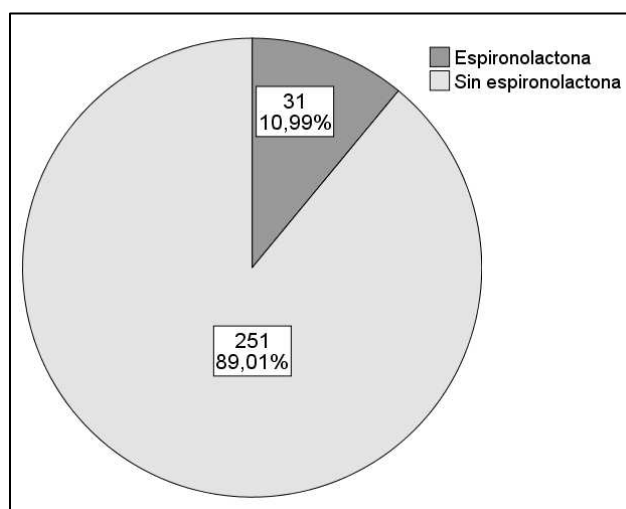


Figura 11. Espironolactona al ingreso

De los pacientes con insuficiencia cardiaca conocida, la proporción que tomaban diuréticos del asa al ingreso era del 77,7%, correspondiendo el 54,2% al consumo de furosemida. Del total de pacientes estudiados en este grupo, el número que estaban en tratamiento combinado con furosemida y torasemida era escaso (N=2). **Figura 12.**

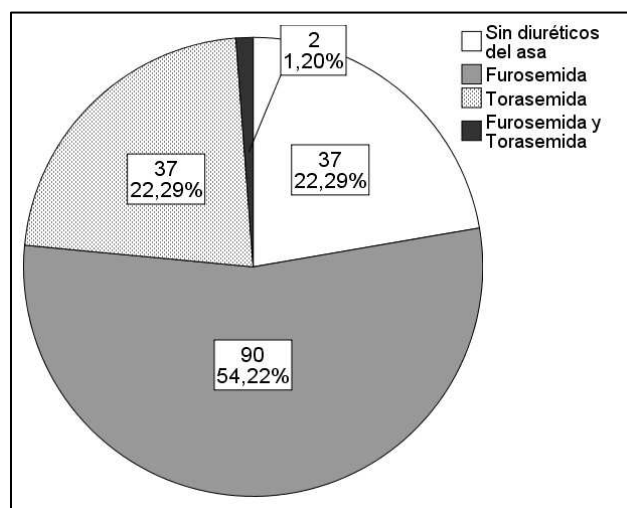


Figura 12. Diuréticos del asa al ingreso con IC conocida

Si hablamos de la espironolactona el número de pacientes al ingreso que la tomaban como parte de su tratamiento para la insuficiencia cardiaca era de 24 (14,5%). **Figura 13.**

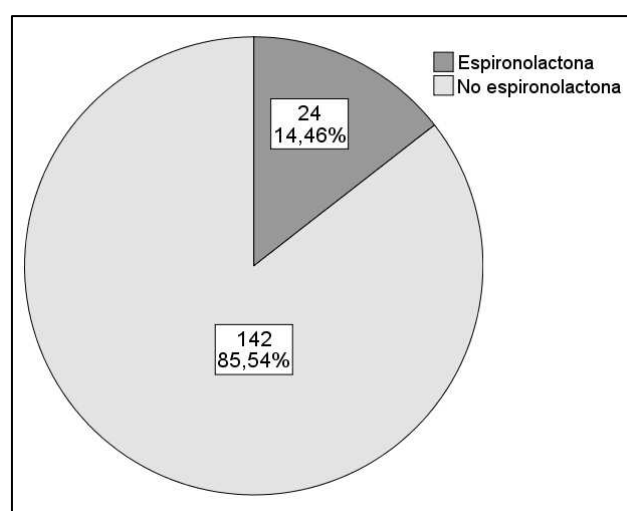


Figura 13. Espironolactona al ingreso con IC conocida

Al ingreso solamente 12 pacientes estaban tomando como parte del tratamiento tiazidas (4,3%). **Figura 14.**

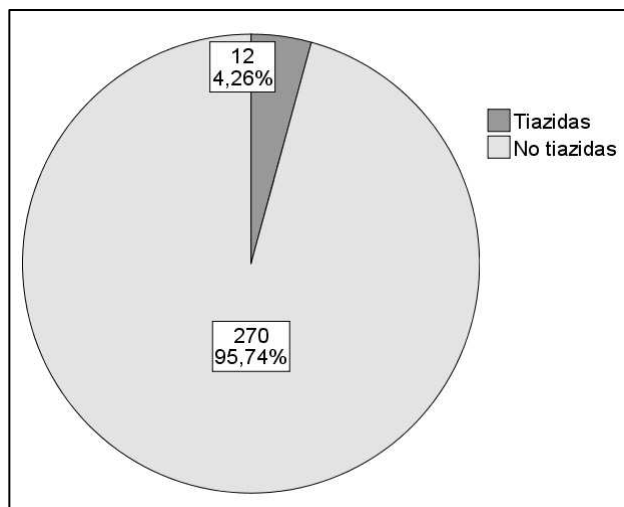


Figura 14. Tiazidas al ingreso

Del subgrupo con insuficiencia cardiaca conocida, 8 pacientes utilizaban tiazidas en su tratamiento (4,8%). **Figura 15.**

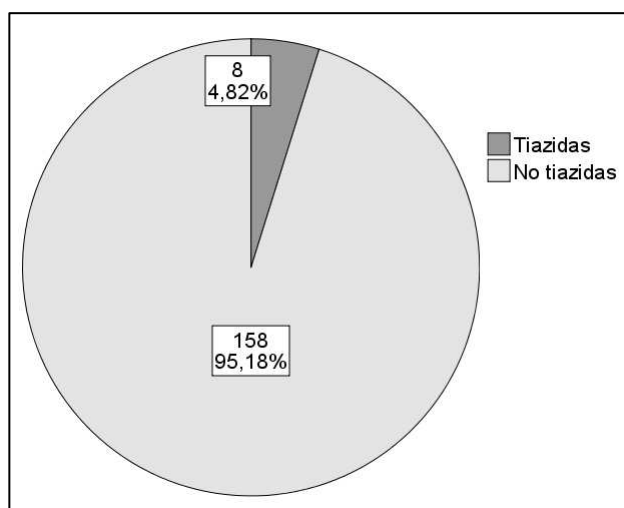


Figura 15. Tiazidas al ingreso con IC conocida

1.11.3. Betabloqueantes

El consumo de betabloqueantes estaba presente en el momento del ingreso en 79 pacientes (28%), siendo con diferencia el carvedilol el más utilizado, en más de la mitad de este grupo (57,0%). Otros betabloqueantes consumidos fueron el bisoprolol (30,3%) y el atenolol (12,7%).

Figura 16.

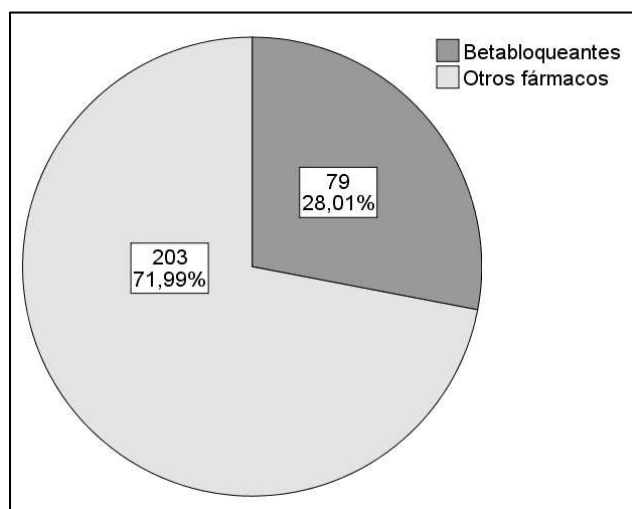


Figura 16. Consumo de betabloqueantes al ingreso

En este gráfico se describen los diferentes betabloqueantes usados al ingreso por los pacientes en estudio. **Figura 17.**

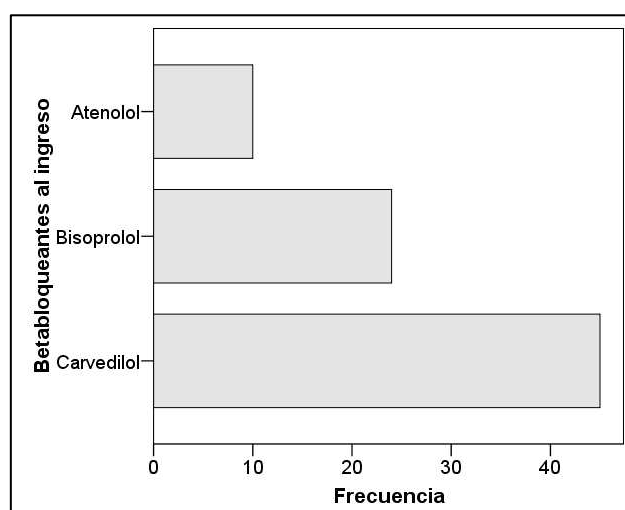


Figura 17. Tipos de betabloqueantes al ingreso

El uso de betabloqueantes en el grupo de pacientes ya diagnosticados al ingreso de insuficiencia cardiaca fue mayor (N=54), con un porcentaje del 32,5%. **Figura 18.**

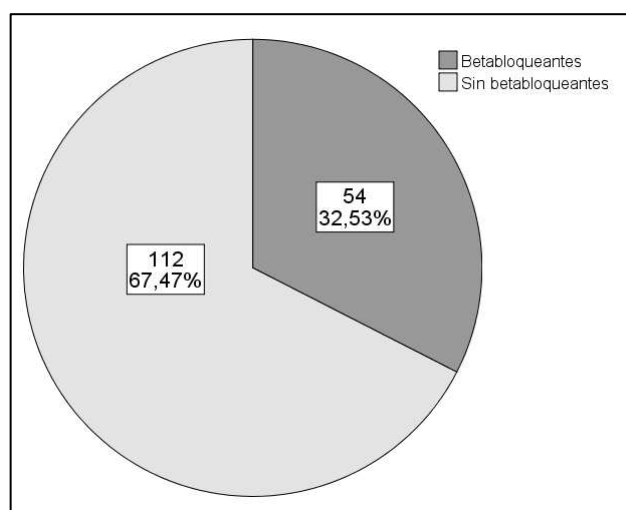


Figura 18. Betabloqueantes al ingreso con IC

Dentro de este grupo el tipo de betabloqueante más utilizado fue el carvedilol (20,5%) seguido del bisoprolol (9,0%) y atenolol (3,0%). **Figura 19.**

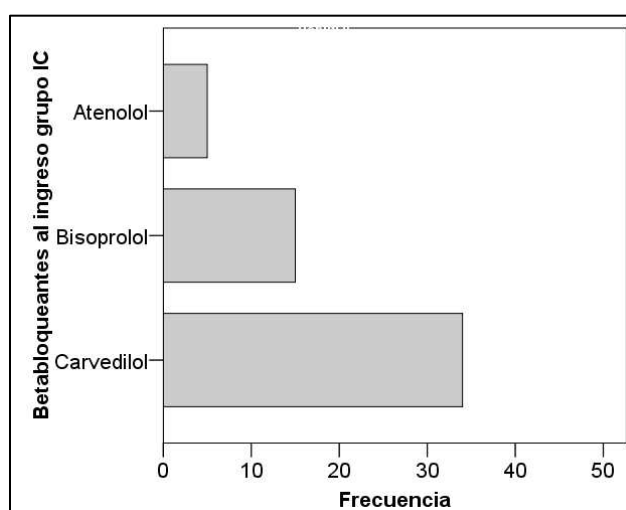


Figura 19. Tipos de betabloqueantes al ingreso con IC

1.11.4. Calcioantagonistas

La utilización de calcioantagonistas previo al ingreso era del 18,8%, siendo los más frecuentes el amlodipino (6,0%) y el diltiazem (5,0%). Véanse los datos recogidos en la siguiente en las siguientes tablas. **Tablas 41 y 42.**

Tabla 41. Utilización de calcioantagonistas al ingreso

Calcioantagonistas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	53	18,8
No	229	81,2
Total	282	100,0

Tabla 42. Tipos de calcioantagonistas al ingreso

Tipos de calcioantagonistas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Dihidropiridinas	6	2,1
Verapamilo	4	1,4
Diltiazem	14	5,0
Otros	31	11,0

En el grupo de los pacientes con insuficiencia cardiaca el número que tomaban calcioantagonistas al ingreso era de 30 (18,1%). **Tabla 43.**

Tabla 43. Calcioantagonistas al ingreso con insuficiencia cardiaca

Calcioantagonistas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	30	18,1
No	136	81,9
Total	166	100,0

La frecuencia relativa mayor correspondió al diltiazem (8,0%) seguido del amlodipino (7,2%) catalogado inicialmente dentro del grupo de otros calcioantagonistas. **Tabla 44.**

Tabla 44. Tipo de calcioantagonistas al ingreso con insuficiencia cardiaca

Tipo de calcioantagonistas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Dihidropiridinas	2	1,2
Verapamilo	1	0,6
Diltiazem	8	4,8
Otros	20	12,0

1.11.5. Antiagregantes

El número al ingreso de pacientes antiagregados era de 137 (48,6%). **Tabla 45.**

Tabla 45. Pacientes antiagregados al ingreso

Antiagregación	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	137	48,6
No	145	51,4
Total	282	100,0

El uso del ácido acetilsalicílico (39,7%) fue más frecuente que el del clopidogrel (18,1%), de manera que de forma global estaban antiagregados al ingreso el 48,6%, la mayoría utilizando uno de los dos fármacos (39,4%) o bien doblemente antiagregados el 9,2% de los pacientes.

Figura 20.

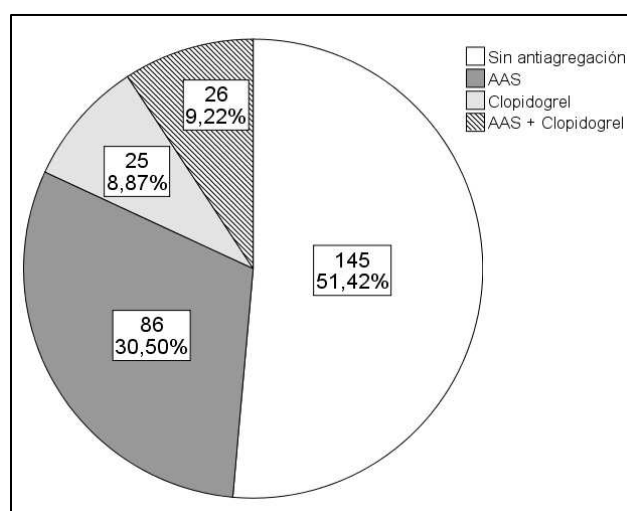


Figura 20. Antiagregación al ingreso

Si hablamos exclusivamente del grupo de insuficiencia cardiaca ya conocida el porcentaje de pacientes antiagregados al ingreso era del 57,8% (N=96). **Tabla 46.**

Tabla 46. Antiagregación al ingreso con insuficiencia cardiaca

Antiagregación	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	96	57,8
No	70	42,2
Total	166	100,0

En estos pacientes el uso del ácido acetilsalicílico (36,14%) fue más habitual que el del clopidogrel (10,24%), con un total de 19 casos de doble antiagregación (11,45%). Véanse detallados los resultados en el siguiente gráfico. **Figura 21.**

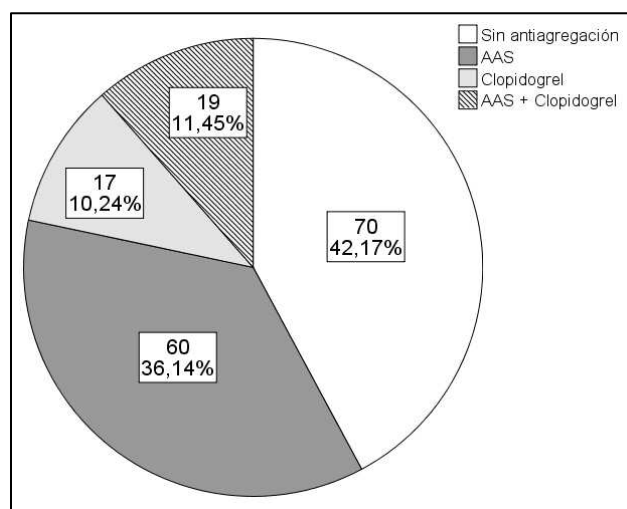


Figura 21. Tipos de antiagregantes al ingreso

1.11.6. Anticoagulantes

Por otro lado el uso de la heparina de bajo peso molecular fue muy escaso, en realidad solamente 2 pacientes (0,7%), siendo mucho más común el uso de anticoagulación oral con dicumarínicos (22,7%). Solamente estaban anticoagulados el 23,4% de los pacientes. Los resultados se detallan a continuación en el siguiente gráfico. **Figura 22.**

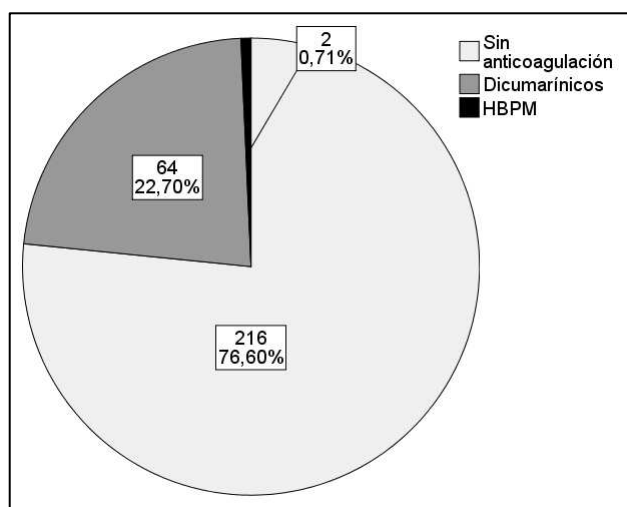


Figura 22. Anticoagulación al ingreso

El porcentaje de pacientes anticoagulados al ingreso en el grupo con insuficiencia cardiaca previamente diagnosticada era del 24,1%, (N=40). Todos tomaban dicumarínicos, sin uso de heparinas de bajo peso molecular en ninguno de los casos. **Figura 23.**

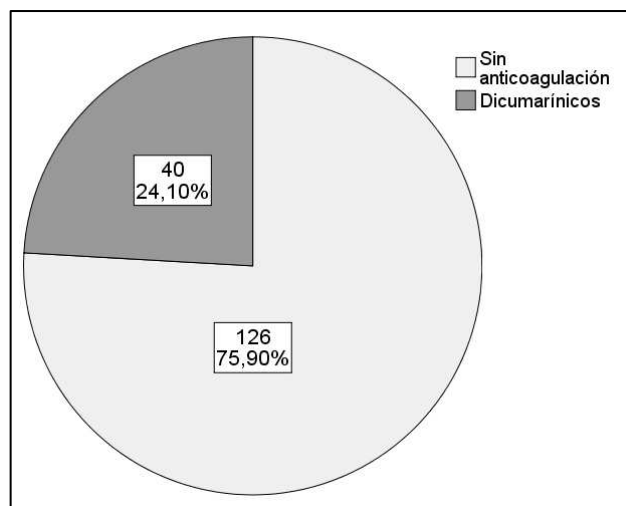


Figura 23. Anticoagulación al ingreso con IC

1.11.7. Estatinas

El 44,3% de los pacientes (N = 125) utilizaban estatinas al ingreso. **Figura 24.**

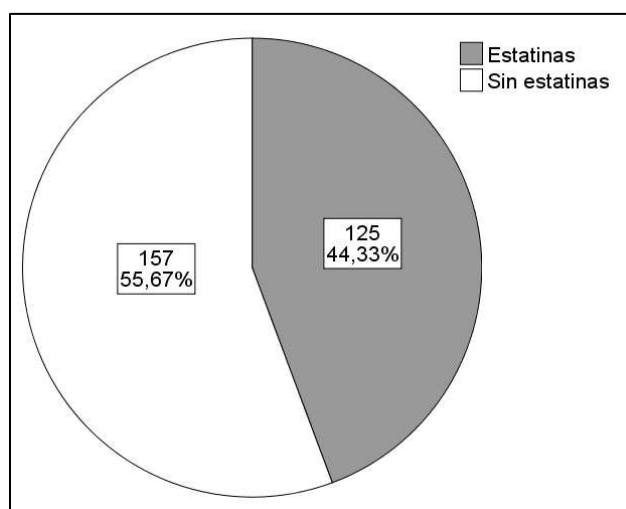


Figura 24. Estatinas al ingreso

De los pacientes con insuficiencia cardiaca al ingreso casi la mitad usaban de forma habitual estatinas (48,8%). **Figura 25.**

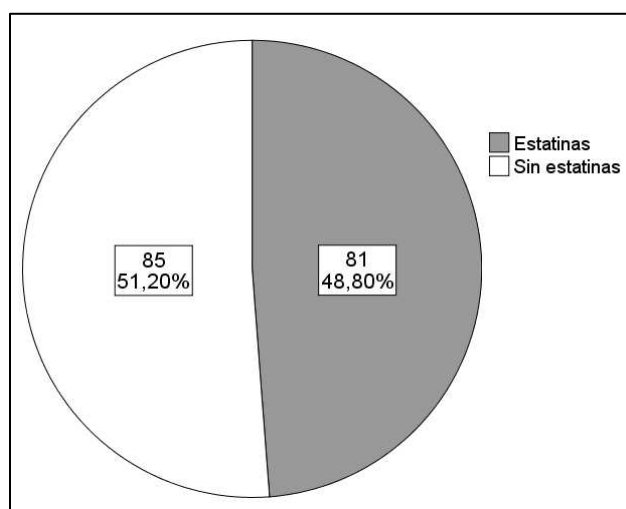


Figura 25. Estatinas al ingreso en el grupo de IC

1.11.8. Digoxina

Solamente 39 pacientes (13,8%) estaban tomando digoxina como parte de su tratamiento en el momento del ingreso hospitalario. **Figura 26.**

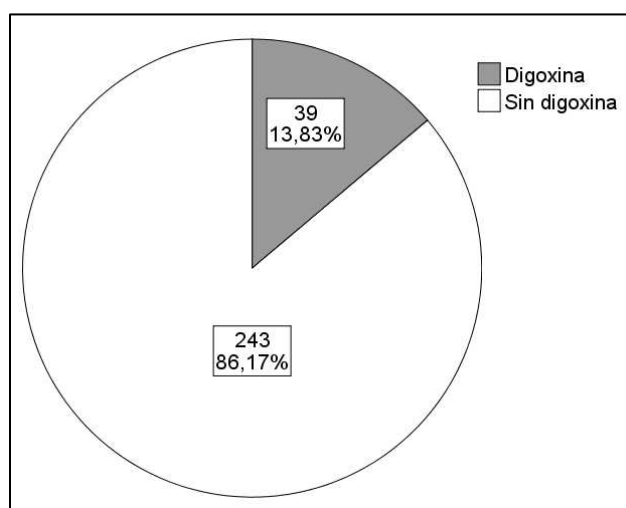


Figura 26. Uso de digoxina al ingreso

Al ingreso el 19,3% de los pacientes con insuficiencia cardiaca (N=32) tomaban digoxina como parte de su tratamiento. **Figura 27.**

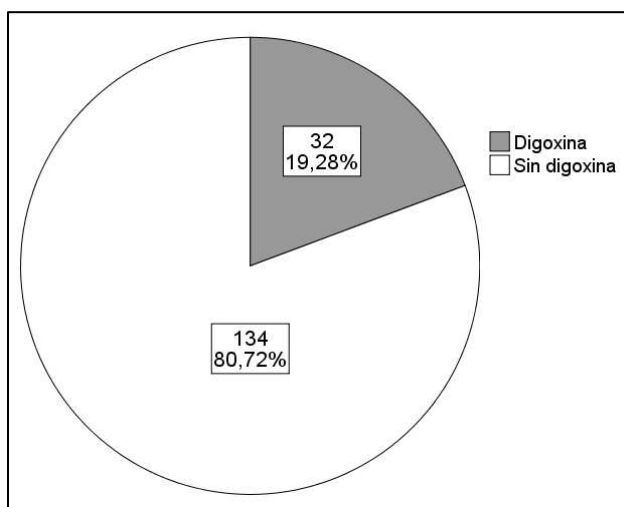


Figura 27. Digoxina al ingreso en grupo con IC

1.11.9. Nitratos

El uso de nitratos, la mayoría en forma de parches transcutáneos de liberación prolongada, fue recogido en 71 pacientes (25,2%). **Figura 28.**

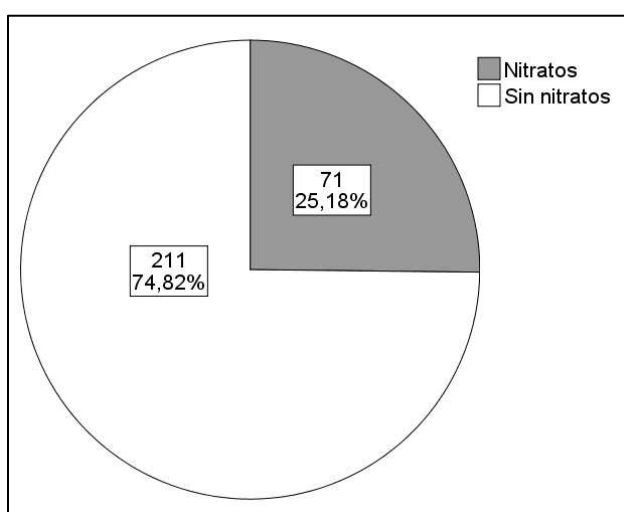


Figura 28. Uso de nitratos al ingreso

El porcentaje de pacientes que usaban nitratos entre aquellos con fallo cardiaco era ligeramente mayor (29,5%). **Figura 29.**

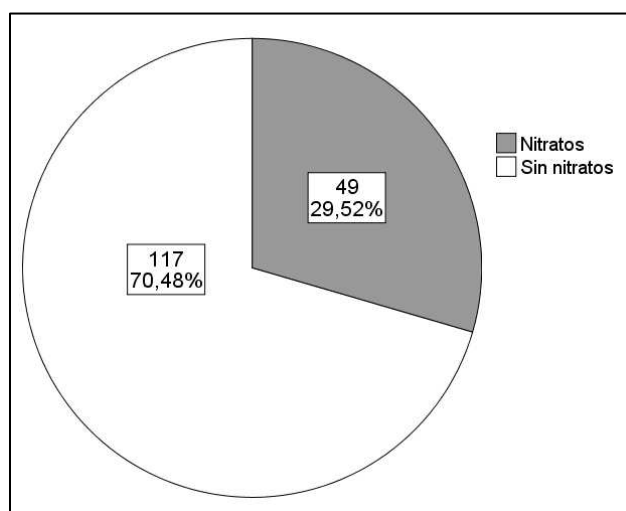


Figura 29. Uso de nitratos al ingreso con IC

1.11.10. Vitamina B12 y ácido fólico. Suplementos de hierro

El uso de suplementos vitamínicos de vitamina B12 y ácido fólico fue muy escaso, de manera que solamente 12 pacientes tomaban comprimidos de ácido fólico como parte de su tratamiento habitual y 1 recibía tratamiento con vitamina B12. En el caso del hierro, en todos los casos oral, el porcentaje era algo mayor (8,5%). **Tabla 47.**

Tabla 47. Suplementos vitamínicos y de hierro al ingreso

Suplementos nutricionales	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Acido fólico	12	4,3
Vitamina B12	1	0,4
Hierro oral	24	8,5

De los 166 pacientes con fallo cardiaco al ingreso tomaban suplementos nutricionales un total de 27 (16,2%), de forma predominante hierro oral (10,2%), como se describe en la tabla a continuación. **Tabla 48.**

Tabla 48. Suplementos vitamínicos y de hierro al ingreso en el grupo con insuficiencia cardiaca

Suplementos nutricionales	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vitamina B12	1	0,6
Acido fólico	9	5,4
Hierro oral	17	10,2

1.11.11. Protectores gástricos

El consumo de protectores gástricos bien en forma de antagonistas de los receptores de histamina H2 como de inhibidores de la bomba de protones, fue frecuente (45,0%), si bien el uso de estos últimos es predominante llegando a ser el 41,1% del total. **Figura 30.**

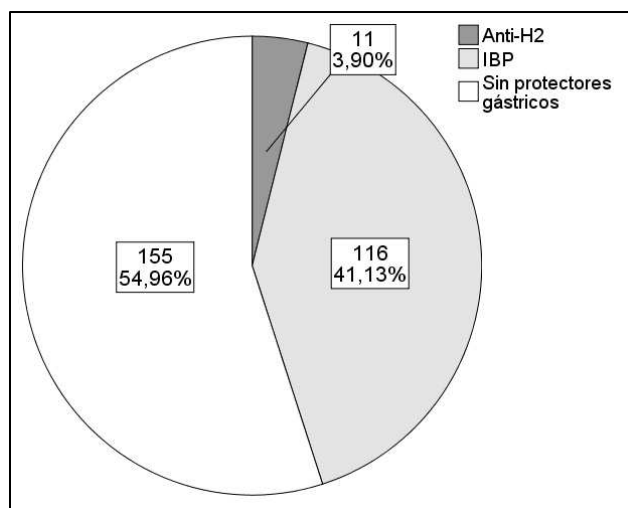


Figura 30. Protectores gástricos al ingreso

En el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca previa el uso de protectores gástricos fue mayor (54,4%), con una mayor frecuencia de los inhibidores de la bomba de protones (51,2%).

Figura 31.

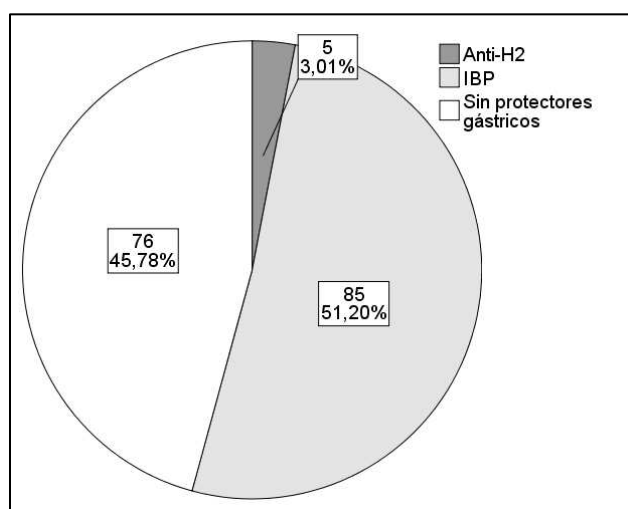


Figura 31. Protectores gástricos al ingreso con IC

1.12. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria

1.12.1. IECA Y ARAII

Este grupo de fármacos fue pautado al alta hospitalaria en 180 pacientes (63,9%). Siendo más frecuente la administración de IECAs que de ARAII, en una proporción de 2:1. Los más utilizados fueron enalapril (67,5%) y losartan (48,3%). **Tabla 49 y Figuras 32-33.**

Tabla 49. Distribución de frecuencias de los IECAs y ARAII al alta hospitalaria

Fármacos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
IECAs	120	42,6
ARAII	60	21,3

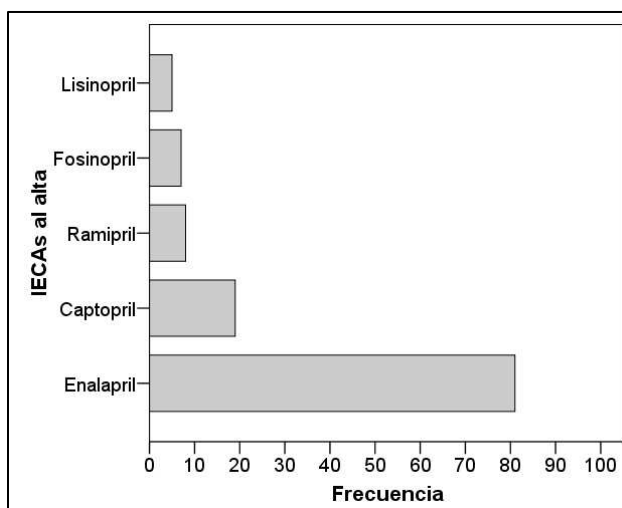


Figura 32. Tipos de IECAs al alta hospitalaria

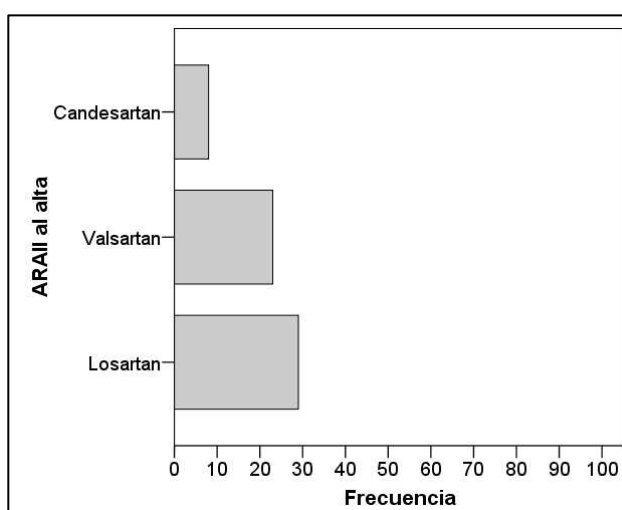


Figura 33. Tipos de ARAII al alta hospitalaria

1.13.2. Diuréticos

Al alta hospitalaria el 77,0% de los pacientes recibían diuréticos del asa, fundamentalmente furosemida (55,0% del total). Solamente en 1 caso se pautó conjuntamente furosemida y torasemida. **Figura 34.**

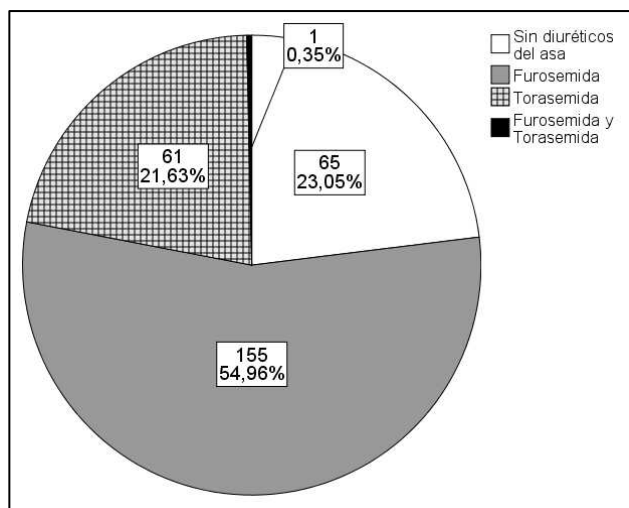


Figura 34. Diuréticos del asa al alta hospitalaria

La espironolactona fue pautada al alta en el 14,0% de los pacientes. La dosis más frecuentemente pautada fue de 25 mg/día (85,3%). **Figura 35.**

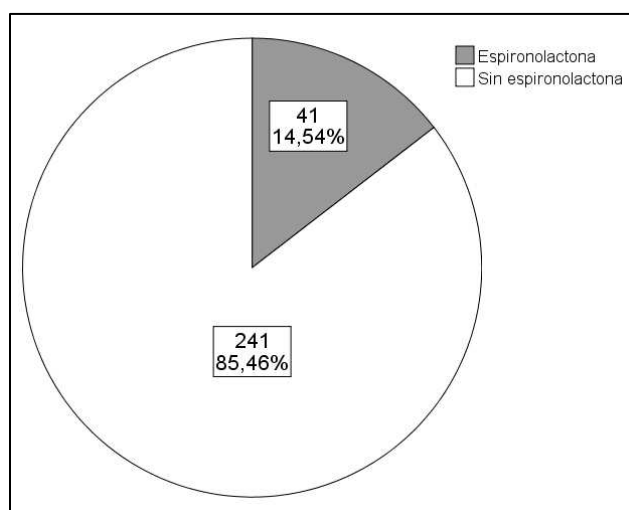


Figura 35. Espironolactona al alta hospitalaria

1.13.3. Betabloqueantes

El uso de betabloqueantes en los pacientes tras el ingreso hospitalario fue del 28,7% (N=81), siendo el carvedilol el más frecuentemente pautado (19,5%). **Figuras 36 y 37.**

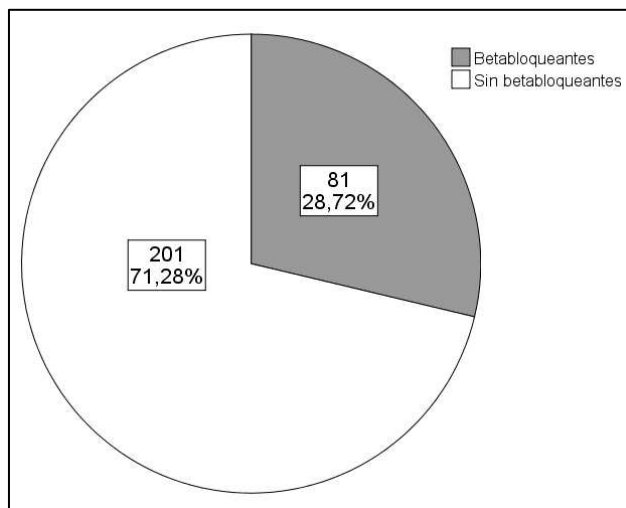


Figura 36. Betabloqueantes al alta hospitalaria

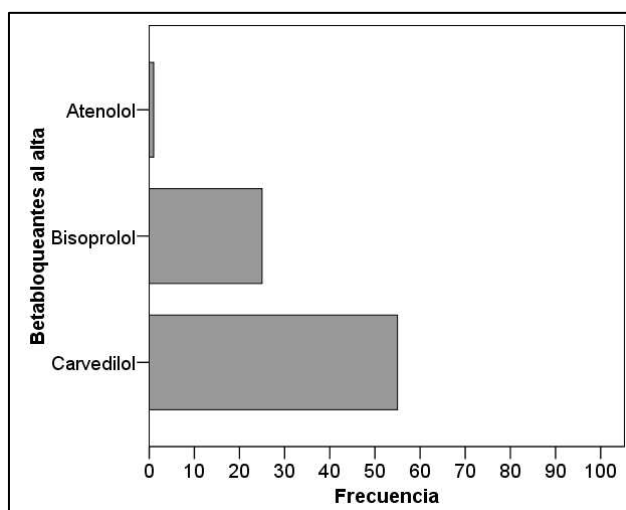


Figura 37. Tipos de betabloqueantes al alta

1.13.4. Calcioantagonistas

El uso al alta de calcioantagonistas fue del 16,3%, con una predominancia del amlodipino (13,1%) y menos frecuencia del diltiazem (2,5%). **Tablas 50 y 51.**

Tabla 50. Uso de calcioantagonistas al alta hospitalaria

Calcioantagonistas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Si	46	16,3
No	236	83,7
Total	282	100,0

Tabla 51. Tipo de calcioantagonistas al alta hospitalaria

Tipo de calcioantagonistas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Dihidropiridinas	1	0,4
Verapamilo	1	0,4
Diltiazem	7	2,5
Amlodipino	37	13,1

1.13.5. Antiagregantes

En el momento del alta 160 pacientes estaban antiagregados (56,7%), de ellos el 63,1% con ácido acetilsalicílico, el 20% con clopidogrel y el 16,8% doblemente antiagregados con ácido acetilsalicílico y clopidogrel. **Figura 38.**

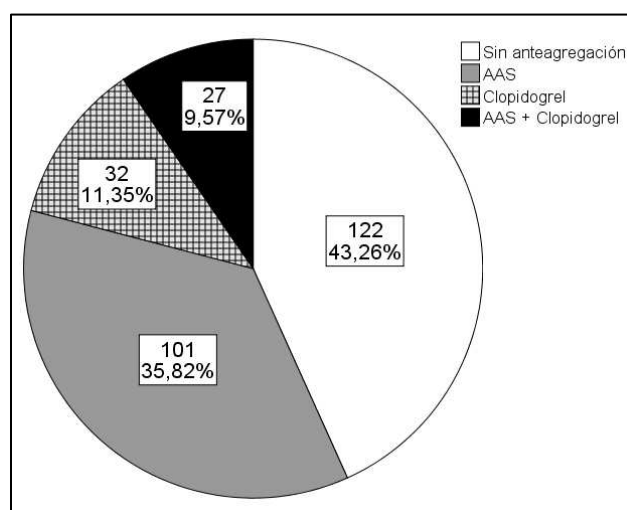


Figura 38. Antiagregación al alta

1.13.6. Anticoagulantes

El 24,1% de las altas hospitalarias estaban anticoagulados (N=160), la mayoría de ellos con anticoagulación oral con acenocumarol (16,7%), o en transición asociando una heparina de bajo peso molecular hasta llegar a unos niveles de anticoagulación adecuados (3,2%). **Figura 39.**

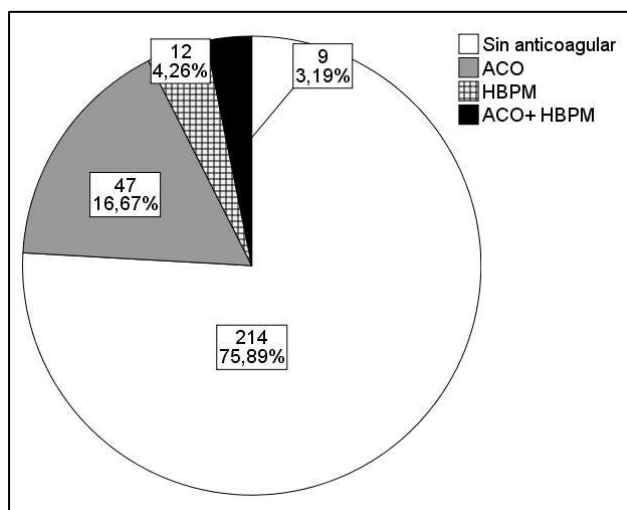


Figura 39. Anticoagulantes al alta

1.13.7. Estatinas

Al alta se pautaron estatinas en el 54,3% de los casos. **Figura 40.**

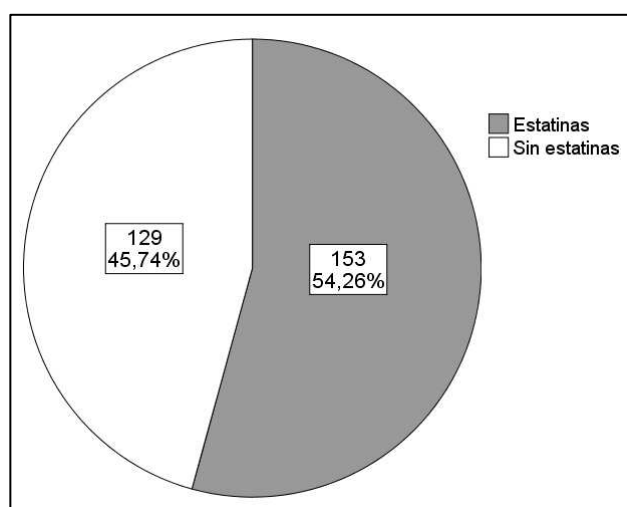


Figura 40. Estatinas al alta hospitalaria

1.13.8. Digoxina

El 23% de los pacientes tenían digoxina como parte de su tratamiento en el informe de alta.

Figura 41.

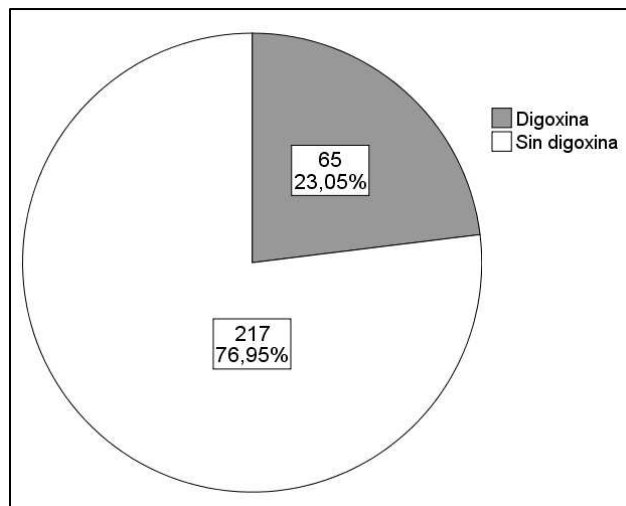


Figura 41. Digoxina al alta hospitalaria

1.13.9. Nitratos

Los nitratos, la mayoría en forma de parches de nitroglicerina, fueron pautados en 91 pacientes (32,3%) en el momento del alta hospitalaria. **Figura 42.**

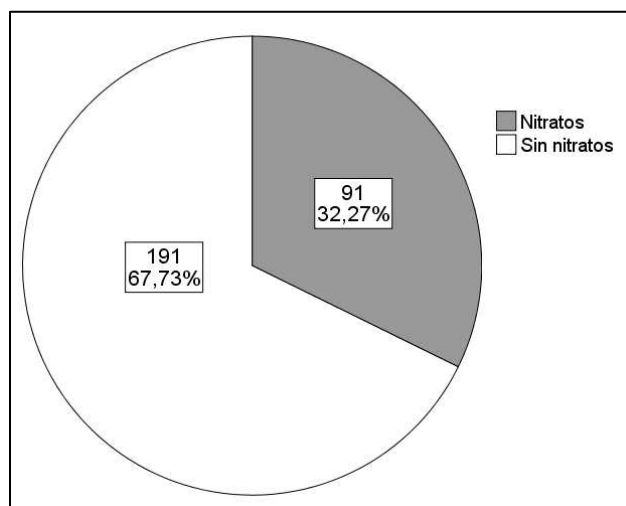


Figura 42. Nitratos al alta hospitalaria

1.13.10. Vitamina B12 y ácido fólico. Suplementos de hierro

En el caso de los suplementos vitamínicos, incluyendo en este grupo el hierro oral o la eritropoyetina recombinante humana (EPO), fueron pautados en un escaso número de casos, como se describe en la siguiente tabla. **Tabla 51.**

Tabla 51. Suplementos nutricionales y de hierro oral/EPO

Suplementos nutricionales y de hierro/EPO	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Vitamina B12	16	5,7
Acido fólico	13	4,6
Hierro oral	39	13,8
EPO	7	2,5

1.13.11. Protectores gástricos

El 69,8% de los pacientes se les administró un protector gástrico como parte de su tratamiento. La mayor parte de ellos fueron inhibidores de la bomba de protones (67,7%).

Figura 43.

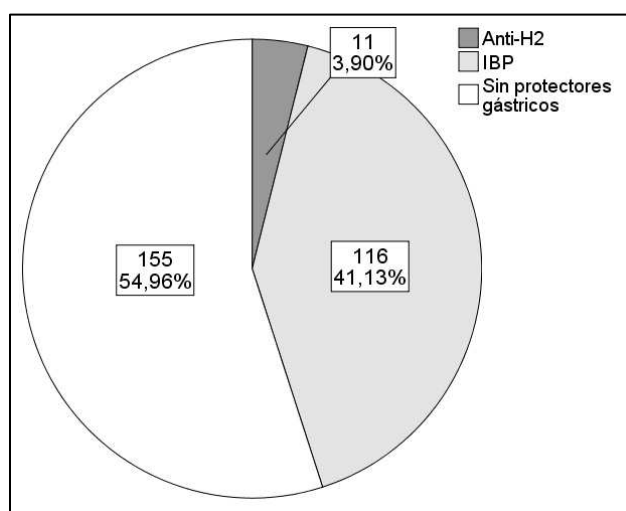


Figura 43. Protectores gástricos al alta hospitalaria

1.13. Síndrome metabólico

La presencia de síndrome metabólico definido según los criterios de la ATPIII (372) se encontró en 211 pacientes (75,1%). **Figura 44.**

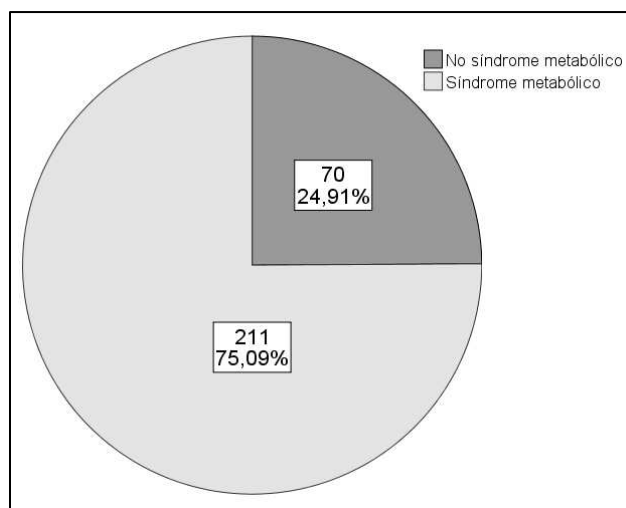


Figura 44. Síndrome metabólico en la muestra total

El criterio diagnóstico más frecuentemente encontrado en nuestra muestra fue la hiperglucemia, así como el aumento de la cintura abdominal según los criterios de la IDF (International Diabetes Federation) (376). **Tabla 52.**

Tabla 52. Distribución de frecuencias de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Síndrome metabólico	211	24,9
Cintura ATP III	214	75,9
Cintura IDF	251	89,0
SM Triglicéridos	64	22,7
SM HDL	173	64,8
SM Glucosa	227	80,5
SM HTA	218	77,3

SM: Síndrome metabólico

HTA: Hipertensión arterial

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA CARDIOPATIA

2.1. Procedencia de los ingresos

Ingresaron por el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín casi la totalidad de los pacientes (N=279), siendo derivados desde consultas externas y el Hospital de día del Servicio de Medicina interna los 3 restantes (1,1%). **Figura 45.**

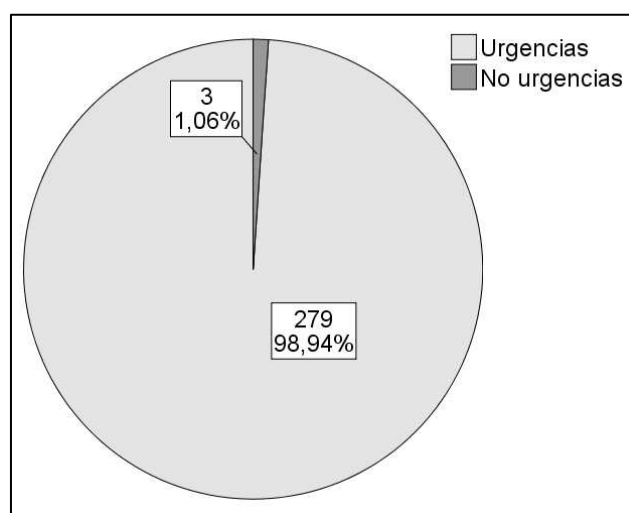


Figura 45. Procedencia de los ingresos

2.2. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca de debut

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca aparecía reflejado en algún momento de la historia clínica del paciente en la mayoría de los casos (58,9%), pudiendo hablarse de insuficiencia cardiaca de debut a aquella que no era conocida previamente y que supuso el diagnóstico principal de ingreso en nuestro servicio para estudio y tratamiento. En esta definición se incluyen a 116 pacientes del estudio (41,1%). **Figura 46.**

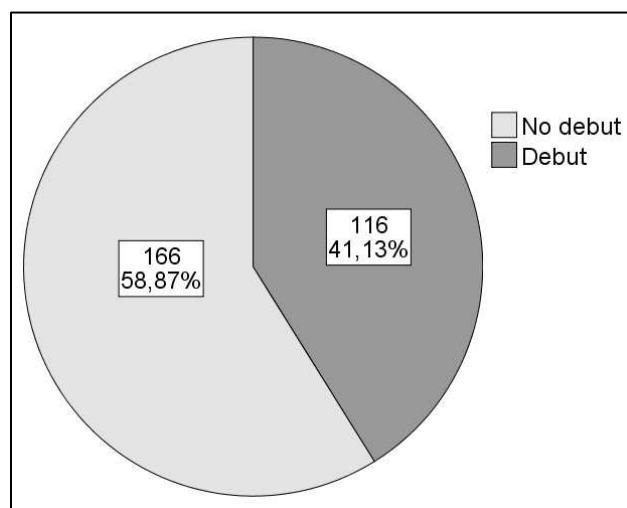


Figura 46. Insuficiencia cardiaca de debut

2.3. Tipos de cardiopatía

Los tipos de cardiopatía más frecuentemente encontrados en nuestro estudio fueron por este orden: la cardiopatía isquémica en un 49,3%, la cardiopatía valvular con un porcentaje del 20,9%, la cardiopatía hipertensiva-hipertrofica en un 18,1% y la cardiopatía dilatada en un 7,8%. Los resultados obtenidos se detallan en la tabla que presentamos a continuación. **Tabla 53.**

Tabla 53. Valvulopatía al ingreso hospitalario.

Antecedentes de cardiopatía	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Cardiopatía isquémica	139	49,3
• Angina	45	16,0
• Infarto de miocardio	87	30,9
• Angioplastia percutánea	35	12,4
• Cirugía coronaria previa	13	4,6
Cardiopatía dilatada	22	7,8
Cardiopatía hipertensiva-hipertrofica	51	18,1
Cardiopatía valvular	59	20,9

Después del estudio hospitalario de la insuficiencia cardiaca, la frecuencia de valvulopatía descrita en el informe de alta aumentó considerablemente, pasando a ser del 75,2% independientemente del tipo o gravedad de la misma. La valvulopatía mitral en líneas generales fue la más prevalente, especialmente la insuficiencia mitral, encontrada en un 56,7% de los casos. La valvulopatía aórtica fue la segunda en frecuencia en un 45,7%. En la siguiente tabla aparecen detallados los resultados obtenidos. **Tabla 54.**

Tabla 54. Valvulopatía encontrada en los pacientes estudiados al ingreso y al alta

Valvulopatía	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Al ingreso hospitalario	59	20,9
Al alta hospitalaria	212	75,2
• Valvulopatía aórtica	129	45,7
○ Estenosis aórtica	51	18,1
○ Insuficiencia aórtica	78	27,7
• Valvulopatía mitral	172	61,0
• Estenosis mitral	12	4,3
• Insuficiencia mitral	160	56,7
• Valvulopatía tricúspide	77	27,3
○ Estenosis tricúspide	0	0,0
○ Insuficiencia tricúspide	77	27,3

Si se retiran de la serie estudiada la valvulopatía tricúspide aislada, en relación todos los casos con la existencia de un fallo cardiaco izquierdo con hipertensión pulmonar secundaria y consiguientemente insuficiencia valvular tricúspide, la distribución de frecuencias varía ligeramente con un total de 202 pacientes con diagnóstico de valvulopatía al alta hospitalaria (71,6%). El porcentaje de las diferentes valvulopatías se mantiene sin cambios lógicamente al no haber modificado los otros valores. **Tabla 55.**

Tabla 55. Valvulopatía al alta exceptuando la patología tricúspide.

Valvulopatía	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Al alta hospitalaria	202	71,6
• Valvulopatía aórtica	129	45,7
○ Estenosis aórtica	51	18,0
○ Insuficiencia aórtica	78	27,7
• Valvulopatía mitral	172	61,0
• Estenosis mitral	12	4,3
• Insuficiencia mitral	160	56,7

Se encontró en la serie solamente un caso de cardiopatía restrictiva, que no pudo filiarse en el tiempo, que representa un porcentaje final muy pequeño (0,4%).

Por otro lado se encontraron también un número pequeño de prótesis valvulares implantadas, solamente en 3 casos (1,0%), correspondiéndose todas con válvulas aórticas y mecánicas.

2.4. Electrocardiograma al ingreso

De todos los casos se realizó un electrocardiograma al ingreso de hospitalización, en las primeras 48 horas de la llegada a la planta de Medicina interna. El trazado eléctrico más frecuentemente encontrado fue el ritmo sinusal (47,5%), seguido de la fibrilación auricular (43,6%) y del ritmo de marcapasos (8,9%). La presencia de bloqueos de la conducción fue frecuente (N=108 pacientes) con predominancia del bloqueo de rama izquierda del Haz de His (16,3%), que muchas veces está asociado a la presencia de cardiopatía isquémica. Se encontraron alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia o necrosis miocárdica en uno de cada tres pacientes estudiados (30,1%), como se describe en la tabla a continuación.

Tabla 56.

Tabla 56. Electrocardiograma durante el ingreso

Electrocardiograma	Frecuencia (N)	Porcentaje (N)
Ritmo sinusal	148	52,5
Fibrilación auricular	123	43,6
Ritmo marcapasos	25	8,9
Bloqueo aurículoventricular	12	4,3
Hemibloqueos	18	6,4
Bloqueo de rama izquierda	46	16,3
Bloqueo de rama derecha	32	11,3
Hipertrofia ventricular izquierda	25	8,9
Isquemia	35	12,4
Necrosis	50	17,7

2.5. Criterios de Framingham de diagnóstico de insuficiencia cardiaca

Los criterios diagnósticos más frecuentemente encontrados fueron los derivados de la congestión pulmonar como los crepitantes (92,6%) y la disnea de esfuerzo (92,2%), así como la presencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax (92,6%) y los edemas maleolares en relación con el fallo derecho (85,8%). También fue frecuente la presencia de disnea paroxística nocturna (85,8) y el derrame pleural (55,7%). Los demás criterios se cumplían en un menor número de casos, como se describe en la siguiente tabla. **Tabla 57.**

Tabla 57. Criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca

Criterios diagnósticos	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Crepitantes	261	92,6
Cardiomegalia	261	92,6
Disnea de esfuerzo	260	92,2
Edema maleolar	242	85,8
Disnea paroxística nocturna	173	61,6
Derrame pleural	157	55,7
Ingurgitación yugular	86	30,5
Edema agudo de pulmón	48	17
Taquicardia (>120 lpm)	44	15,6
Presión venosa aumentada	31	11
Tos	26	9,2
Hepatomegalia	16	5,7
Reflujo hepatoyugular	13	4,6
Pérdida de peso >4,5 Kg tras tratamiento	6	2,1
Galope por tercer ruido	2	0,7

2.6. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular como antecedente conocido en el momento del ingreso se encontró en uno de cada tres pacientes (36,2%). Durante el ingreso y en el momento del alta se diagnosticaron de novo, o bien fue confirmada la presencia de fibrilación auricular en la historia antigua o como de reciente diagnóstico en 38 pacientes, con un diagnóstico final encontrado del 49,6%. La mayoría de los casos eran de fibrilación auricular permanente (73,6%), siendo mucho menos frecuentes la de reciente diagnóstico o la paroxística. En las siguientes tablas se describen los resultados obtenidos. **Tablas 58 y 59.**

Tabla 58. Fibrilación auricular como diagnóstico al ingreso y al alta

Fibrilación auricular	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Al ingreso hospitalario	102	36,2
Al alta hospitalaria	140	49,6
Nuevo diagnóstico	38	13,4

Tabla 59. Tipos de fibrilación auricular como diagnóstico al alta

Tipos de fibrilación auricular	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Reciente diagnóstico	21	15,0
Paroxística	16	11,4
Permanente	103	73,6

Dentro del grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca ya conocida la presencia de fibrilación auricular era más frecuente que en muestra general, con 72 pacientes (43,4%). El subgrupo más prevalente era el de la fibrilación auricular permanente (42,2%). **Tablas 60 y 61.**

Tabla 60. Fibrilación auricular como diagnóstico al ingreso y al alta en el grupo de insuficiencia cardiaca conocida al ingreso

Fibrilación auricular	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Al ingreso hospitalario	72	43,3
Al alta hospitalaria	87	52,4
Nuevo diagnóstico	15	9,1

Tabla 61. Tipos de fibrilación auricular como diagnóstico al alta en el grupo de insuficiencia cardiaca conocida al ingreso

Tipos de fibrilación auricular	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Reciente diagnóstico	7	4,2
Paroxística	10	6,0
Permanente	70	42,2

La presencia de fibrilación auricular fue más frecuente en el grupo de pacientes con función sistólica conservada, independiente del valor de corte de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo elegida. **Tablas 62, 63 y 64.**

Tabla 62. Relación entre la fibrilación auricular y FEVI >40%

FEVI	Total	Fibrilación auricular				P
		No		Si		
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
> 40%	191	79	56,4	112	80,6	<0,001
< 40%	88	61	43,6	27	19,4	
Total	279	140	100,0	139	100,0	

Tabla 63. Relación entre la fibrilación auricular y FEVI >45%

FEVI	Total	Fibrilación auricular				P
		No		Si		
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
> 45%	179	74	52,9	105	75,5	<0,001
< 45%	100	66	47,1	34	24,5	
Total	279	140	100,0	139	100,0	

Tabla 64. Relación entre la fibrilación auricular y FEVI >50%

FEVI	Total	Fibrilación auricular				P
		No		Si		
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
> 50%	161	67	47,9	94	67,6	0,001
< 50%	118	73	52,1	45	32,4	
Total	279	140	100,0	139	100,0	

2.7. Datos ecocardiográficos

2.7.1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se realizaron 279 estudios ecocardiográficos del total de 282 pacientes de la muestra (99,0%). Se catalogaron por el Servicio de Cardiología como mala ventana ecocardiográfica a 44 pacientes (15,6%). Se detectaron 5 derrames pericárdicos (1,8%), todos ellos de carácter leve o moderado, y sin situación de taponamiento. Según utilizemos diferentes valores de corte para el diagnóstico de disfunción sistólica obtendremos diferentes prevalencias de los diferentes tipos de insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. **Figuras 47, 48 y 49.**

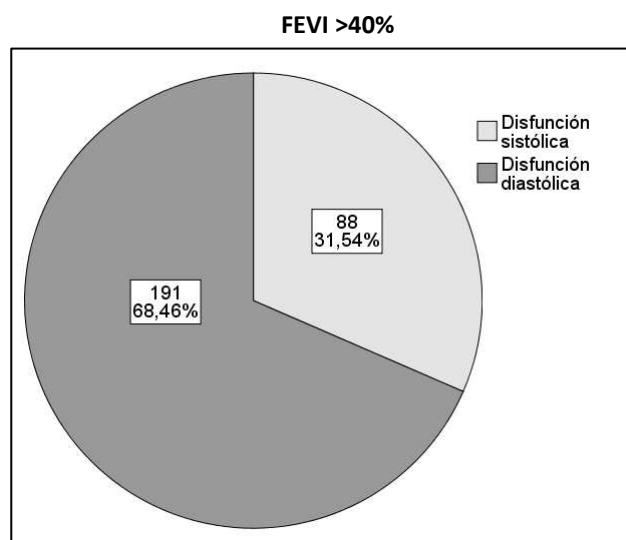


Figura 47. Resultados según el corte de FEVI >40%

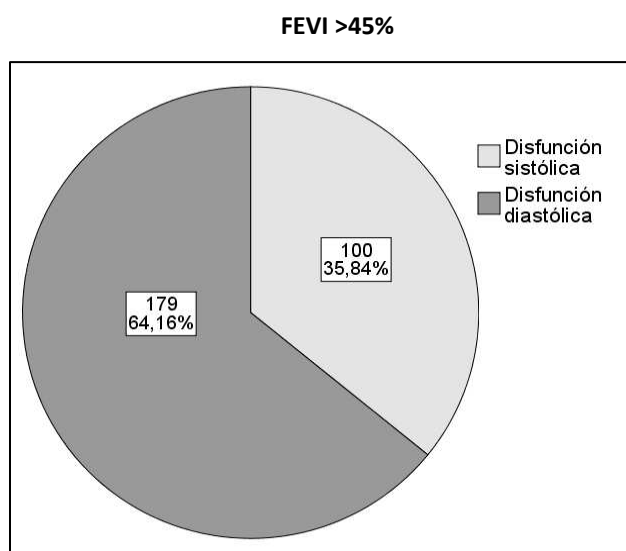


Figura 48. Resultados según el corte de FEVI >45%

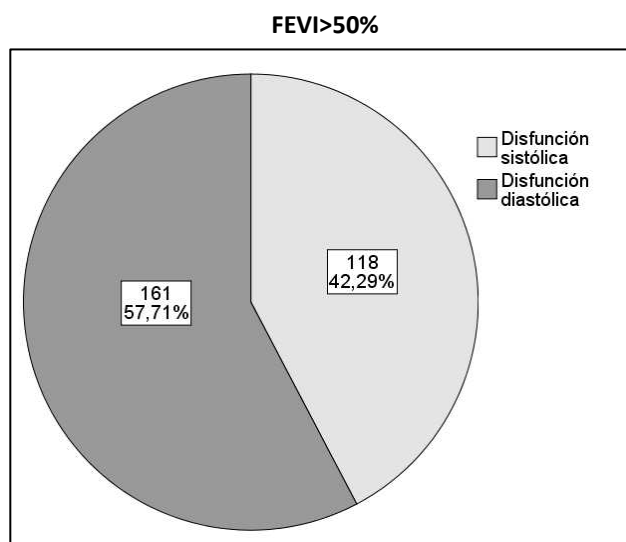


Figura 49. Resultados según el corte de FEVI >50%

2.7.2. Tamaño de la aurícula izquierda

El tamaño de la aurícula izquierda fue medido en 186 casos (66%), siendo valorado de forma cualitativa en 82 pacientes (29%). En 14 pacientes no se realizaron medidas auriculares durante la realización del ecocardiograma en el ingreso. La media del tamaño auricular izquierdo fue de 46,38 mm (DE: 8,10). **Tabla 65.**

Tabla 65. Tamaño auricular izquierdo (milímetros)

N	186
Media	46,4
Mediana	46,0
DE	8,10
RIC	8,2
Mínimo	28,0
Máximo	89,0

RIC: Rango intercuartil

De forma global la aurícula izquierda era de tamaño normal (≤ 40 mm) en 182 pacientes (67,9%), catalogándose como dilatada en 86 casos (32,1%). **Figura 50.**

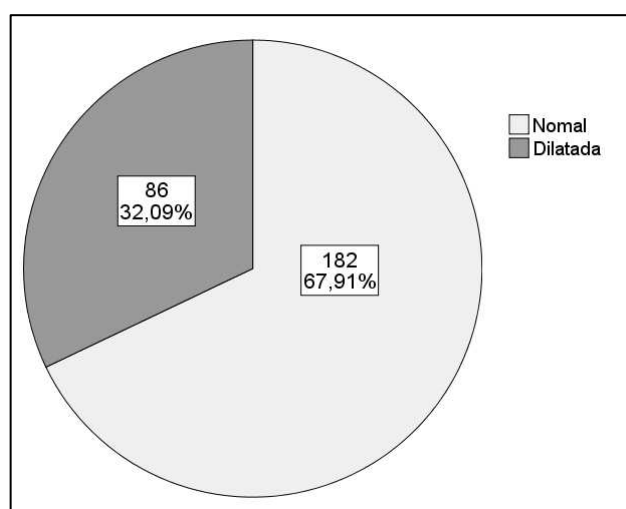


Figura 50. Tamaño de la aurícula izquierda

2.7.3. Medidas ventriculares

Tabla 66. Distribución de frecuencia de las medidas ventriculares (milímetros)

	VTDVI	VTSVI	TIV	PP
N	116	101	154	156
Media	55,05	39,64	12,95	13,04
Mediana	55,00	38,30	13,00	12,70
DE	9,44	11,11	2,72	6,14
RIC	12,5	15,0	4	3
Mínimo	25,0	50,0	18	74
Máximo	79,0	20,0	4	6

RIC: Rango intercuartil

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

TIV: Tabique interventricular

PP: Pared posterior

2.7.4. Hipertrofia ventricular izquierda

Tabla 67. Clasificación por grupos de la hipertrofia del tabique interventricular del VI

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
No HVI	68	24,1
HVI ligera	33	11,7
HVI moderada	12	4,3
HVI grave	2	0,7

Tabla 68. Clasificación por grupos de la hipertrofia de la pared posterior del VI

	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
No HVI	64	22,7
HVI ligera	31	11,0
HVI moderada	13	4,6
HVI grave	2	0,7

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

2.7.5. Presión arterial pulmonar y cociente E/A

Tabla 69. Distribución de frecuencias de la presión arterial pulmonar (mm Hg)

N	147
Media	42,99
Mediana	40,00
DE	13,315
Mínimo	85
Máximo	20

Tabla 70. Distribución de frecuencias del cociente E/A

N	35
Media	1,28
Mediana	1,05
DE	0,68
Mínimo	2,4
Máximo	0,5

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ANEMIA

3.1. Prevalencia de anemia

La prevalencia de anemia en los pacientes hospitalizados fue de un 60,6% (IC 95%: 54,8-66,5).

Figura 51. Si tomamos como 12 g/dL de hemoglobina como valor de corte definitorio de anemia independientemente del sexo, la prevalencia de anemia era del 53,2% (N=150).

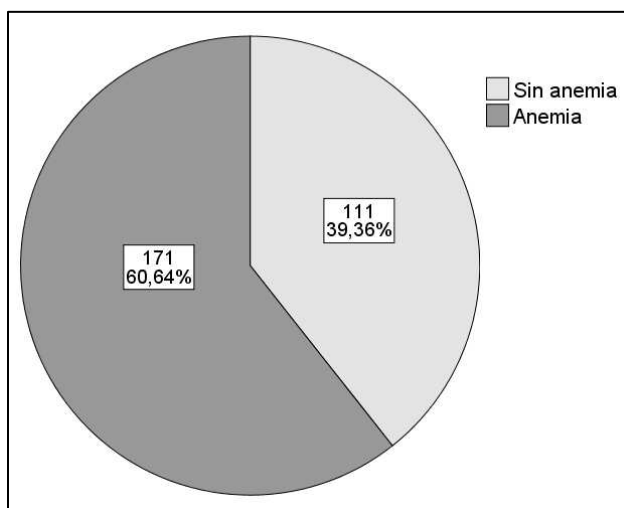


Figura 51. Prevalencia global de la anemia

Los pacientes con anemia mostraron una edad media significativamente superior (78,2 años; DE: 10, 8) que los pacientes sin anemia (75,4 años; DE: 10,2) ($p=0,035$). Los pacientes con anemia no tenían diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo ($p= 0,639$).

Figura 52.

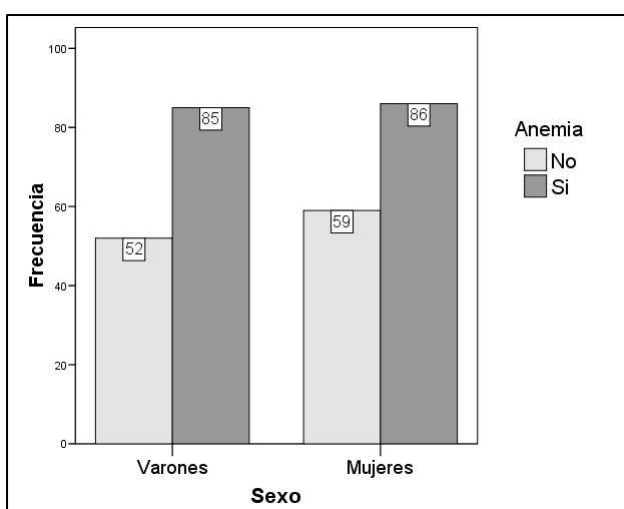


Figura 52. Distribución por sexos en los pacientes con anemia

Tampoco se observaron diferencias en la prevalencia de anemia en función de que los pacientes vivieran solos o en su domicilio. **Tablas 71 y 72.**

Tabla 71. Anemia en los pacientes según vivan solos o acompañados

	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Viven solos	19	17,1	18	10,5	0,109
Viven acompañados	92	82,9	153	89,5	
Total	111	100,0	171	100,0	

Tabla 72. Anemia en los pacientes según vivan en domicilio

	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Viven en domicilio	105	94,6	163	95,3	0,784
No viven domicilio	6	5,4	8	4,7	
Total	111	100,0	171	100,0	

3.2. Anemia y comorbilidad

La anemia se asoció a la presencia de neoplasias en general ($p=0,002$), específicamente en el grupo que engloba a las neoplasias de órganos sólidos ($p=0,004$), sin relacionarse con los tumores hematológicos (leucemias, linfomas y mielomas).

Por otro lado también fue significativa la asociación con infecciones del tracto urinario ($p=0,04$), así como con la insuficiencia renal crónica ($p<0,001$). **Tabla 73.**

Tabla 73. Anemia y comorbilidades

Comorbilidades	N	Anemia		No anemia		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Hipertensión arterial	218	132	77,2	86	77,5	0,96
Diabetes	185	110	64,3	75	67,6	0,58
Diabetes con LOD	78	53	31,0	25	22,5	0,102
Embolismo pulmonar	3	2	1,2	1	0,9	0,83
TVP	2	0	0	2	1,8	0,08
EPOC	65	35	20,5	30	27,0	0,20
Infección VAS	97	57	33,3	40	36,0	0,64
Neumonía	21	11	6,4	10	9,0	0,42
ITU	28	22	12,9	6	5,4	0,04
Otras infecciones	17	14	8,2	3	2,7	0,06
Tabaquismo	18	8	4,7	10	9,0	0,33
Extabaquismo	115	72	42,1	43	38,7	0,35
Enolismo	65	44	25,7	21	18,9	0,18
Exenolismo	29	18	10,5	11	9,9	0,86
Neoplasia	56	44	25,6	12	10,8	0,002
MTS	7	6	3,5	1	0,9	0,16
Hipertiroidismo	2	1	0,6	1	0,9	0,76
Hipotiroidismo	27	18	10,5	9	8,1	0,50
Depresión	14	8	4,7	6	5,4	0,78
Deterioro cognitivo	33	24	14,0	9	8,1	0,13
Dislipemia	94	51	29,8	43	38,7	0,12
Infarto de miocardio	77	46	26,9	31	27,9	0,85
Insuficiencia cardiaca	278	169	98,8	109	98,2	0,66
Edema agudo pulmón	36	23	13,5	13	11,7	0,67
EVC	53	33	19,3	20	18,0	0,79
Demencia	26	20	11,7	6	5,4	0,07
Hemiplejía	3	2	1,2	1	0,9	0,83
Neumopatía crónica	76	40	23,4	36	32,4	0,09
Conectivopatía	8	6	3,5	2	1,8	0,34
Úlcus gastroduodenal	22	15	8,8	7	6,3	0,45
Hepatopatía L	23	12	7,0	11	9,9	0,39
Hepatopatía M-S	16	10	5,8	6	5,4	0,87
Neoplasia sólida	35	29	17,0	6	5,4	0,004
MTS neoplasia sólida	7	6	3,5	1	0,9	0,17
Leucemia	1	1	0,6	0	0,0	0,42
Linfoma	14	9	5,3	5	4,5	0,77
IRC	131	95	55,6	36	32,4	<0,001
SIDA	4	3	1,8	1	0,9	0,55

Diabetes con LOD: Diabetes con lesión de órganos diana.

TVP: Trombosis venosa profunda.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Infección VAS: Infección de vías aéreas superiores.

ITU: Infección del tracto urinario.

MTS: Metástasis.

Hepatopatía L: Hepatopatía leve.

Hepatopatía M-S: Hepatopatía moderada-severa.

EVC: Enfermedad vasculocerebral

IRC: Insuficiencia renal crónica.

Los pacientes con anemia tenían una puntuación del índice de Charlson significativamente superior ($p < 0,001$). **Figura 53.**

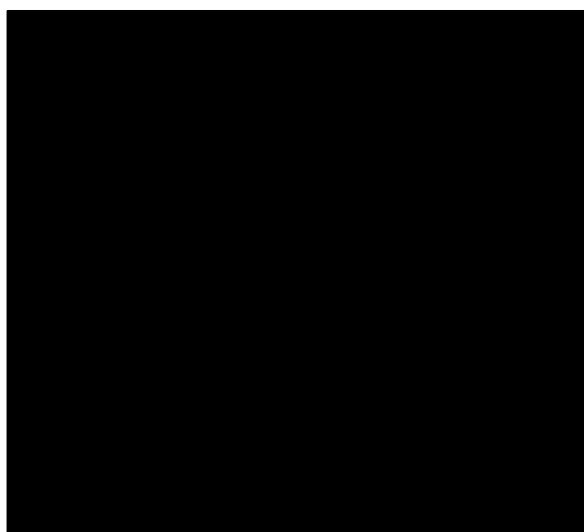


Figura 53. Índice de Charlson y anemia

3.3. Valores analíticos y anemia

El valor medio de hemoglobina de los pacientes con anemia fue de 10,4 g/dL (DE: 1,4) y el de los pacientes sin anemia de 13,9 g/dL (DE: 1,2).

Los pacientes con anemia tenían menores cifras plasmáticas de glucosa, colesterol total, LDL y HDL. Por otro lado la concentración de urea, creatinina, potasio, BNP al ingreso y durante la hospitalización y la VSG eran mayores en presencia de anemia. **Tablas 74 y 75.**

Tabla 74. Resultados del hemograma en los pacientes con anemia

Variable	Unidad	Anemia N = 171		No anemia N = 111		p
		Media	DE	Media	DE	
VCM	fL	87,5	9,6	89,8	8,5	0,04
HCM	Pg	28,7	4,1	30,3	2,7	<0,001
Leucocitos	$10^3/\mu\text{L}$	8339,9	3080,4	8946,6	3867,6	0,16
Neutrófilos	$10^3/\mu\text{L}$	6112,3	2831,2	6747,0	3546,6	0,11
Linfocitos	$10^3/\mu\text{L}$	1407,5	893,8	1335,6	658,7	0,46
Plaquetas	$10^3/\mu\text{L}$	254538,0	95519,1	250739,6	89063,5	0,73

VCM: Volumen corpuscular medio

HCM: Hemoglobina corpuscular media

Tabla 75. Resultados de la bioquímica en los pacientes con anemia

Variable	Unidad	Anemia			No anemia			P
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Glucosa	mg/dL	171	134,4	57,8	111	152,6	74,3	0,02
Hb A1C	%	64	6,9	2,2	51	7,1	2,1	0,73
Colesterol total	mg/dL	171	138,5	38,5	111	161,0	38,9	<0,001
LDL	mg/dL	164	77,9	32,4	104	94,7	36,0	<0,001
HDL	mg/dL	163	39,8	15,1	104	44,1	15,2	0,02
Triglicéridos	mg/dL	171	117,2	75,5	111	133,5	97,1	0,11
Proteínas	g/dL	170	6,5	0,8	111	6,6	0,6	0,19
Albúmina	g/dL	84	3,1	0,6	52	3,3	0,7	0,33
Urea	mg/dL	170	86,1	46,8	110	72,0	28,4	<0,001
Creatinina	mg/dL	171	1,5	0,9	111	1,3	0,9	0,04
Sodio	mEq/L	171	138,6	4,5	111	139,3	4,7	0,17
Potasio	mEq/L	171	4,3	0,5	111	4,2	0,6	0,04
Cloro	mEq/L	171	98,0	5,2	111	96,9	6,0	0,10
AST	U/L	171	36,5	92,0	111	30,6	24,3	0,51
ALT	U/L	171	40,9	113,3	111	31,5	26,5	0,30
GGT	U/L	171	80,4	97,6	111	91,8	139,5	0,42
FA	U/L	171	104,3	55,6	111	91,8	55,5	0,68
LDH	U/L	171	518,1	718,7	111	418,1	143,4	0,08
Bilirrubina total	mg/dL	171	0,7	0,5	109	1,1	2,3	0,10
BNP1	pg/mL	163	9013,7	9445,5	102	6012,7	72222,7	<0,001
BNP2	pg/mL	32	7823,7	8201,1	24	3693,2	3911,8	0,002
CK	U/L	171	153,9	424,9	111	191,4	528,9	0,51
Troponina T	ng/mL	169	0,3	1,4	108	0,1	0,4	0,22
Homocisteína	mmol/L	18	19,8	8,6	23	17,4	5,9	0,20
VSG	mm/h	169	49,3	27,9	111	34,1	20,9	0,002
PCR	mg/dL	66	4,0	4,0	35	2,6	3,3	0,09
Ferritina	ng/dL	170	228,4	839,5	74	183,3	193,7	0,64
Transferrina	mg/dL	156	243,9	63,1	59	243,9	52,2	0,99
IST	%	156	14,7	9,2	59	18,9	10,0	<0,001
TSH	μUI/mL	168	3,7	9,7	103	3,2	8,3	0,60
Vitamina B12	pg/mL	169	599,4	388,8	94	596,3	369,0	0,94
Acido fólico	ng/mL	167	9,2	4,6	94	10,3	16,2	0,44

Hb A1C: Hemoglobina glicada

LDL: Lipoproteína de baja densidad

HDL: Lipoproteína de alta densidad

AST/GOT: Transaminasa glutámico-oxalacético

ALT/GPT: Transaminasa glutámico-pirúvico

GGT: γ-glutamiltanspeptidasa

FA: Fosfatasa alcalina

LDH: Lactato deshidrogenasa

BNP: Péptido natriurético cerebral

CK: Creatina kinasa

VSG: Velocidad de sedimentación globular

PRC: Proteína C reactiva

IST: Índice de saturación de la transferrina

TSH: Hormona estimulante del tiroides

3.4. Datos nutricionales y anemia

Los pacientes con anemia tenían un peso inferior y una peor valoración nutricional subjetiva.

Tabla 76.

Analizando los diferentes subgrupos de IMC no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con anemia. **Tabla 77.**

Tabla 76. Datos nutricionales y anemia

	No anemia			Anemia			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Peso	111	79,18	14,372	171	75,80	16,117	0,03*
Talla	111	164,81	9,47	171	164,08	8,52	0,45
Perímetro abdominal	111	107,82	13,28	171	104,76	13,72	0,08
Nutrición subjetiva	111	2,85	2,35	171	3,74	2,48	<0,01*

*U de Mann-Whitney

Tabla 77. IMC por grupos y anemia

IMC Kg/m ²	N	No anemia		Anemia		P
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
< 25	74	22	19,8	52	30,4	0,142
25-30	120	51	45,9	69	40,4	
>30	88	38	34,2	50	29,2	

IMC: Índice de masa corporal

3.5. Electrocardiograma

Ninguno de los patrones electrocardiográficos encontrados se asoció de manera significativa a la presencia de anemia, excepto el bloqueo de rama derecha del haz de His ($p=0,03$). **Tabla 78.**

Tabla 78. Electrocardiograma y anemia

Electrocardiograma	No anemia		Anemia		P
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Ritmo sinusal	57	51,4	77	45,0	0,29
Fibrilación auricular	48	43,2	75	43,9	0,91
BRI	16	14,4	30	17,5	0,48
BRD	7	6,3	25	14,6	0,03
HBAI	6	5,4	6	5,3	0,96
HBPI	1	0,9	2	1,2	0,83
BAV	5	4,5	7	4,1	0,86
HVI	9	8,1	16	9,4	0,71
HVD	0	0,0	1	0,6	0,42
Isquemia	18	16,2	17	9,9	0,11
Necrosis	20	18,0	30	17,5	0,91
Marcapasos	6	5,4	19	11,1	0,10

BRI: Bloqueo de rama izquierda del haz de His

BRD: Bloqueo de rama derecha del haz de His

HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo

HBPI: Hemibloqueo posterior izquierdo

BAV: Bloqueo aurículoventricular

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

HVD: Hipertrofia ventricular derecha

3.6. Capacidad funcional, mental y anemia

Los pacientes con anemia mostraron mayor número de errores en el test de Pfeiffer y peor capacidad funcional. **Tabla 79.**

Tabla 79. Resultados de la capacidad funcional, el deterioro cognitivo y la anemia

Variable	Anemia			No anemia			P
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Pfeiffer	163	2,60	2,67	109	2,02	2,60	0,045*
Cruz Roja	171	2,03	1,58	111	1,61	1,47	0,031

*U de Mann-Whitney

3.7. Constantes al ingreso y anemia

Los pacientes que tenían anemia mostraron unas cifras menores de tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y frecuencia cardiaca. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables al ingreso. **Tabla 80.**

Tabla 80. Resultados del hemograma en los pacientes con anemia

Variable	Unidades	Anemia			No anemia			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
TAS	mm Hg	171	137,45	32,71	111	146,78	29,53	0,004
TAD	mm Hg	171	69,18	17,23	111	77,34	18,47	<0,001
FC	lpm	171	89,13	23,06	111	98,50	26,12	0,002
FR	rpm	171	27,80	5,84	111	28,51	6,90	0,32
SatO2	%	171	92,75	7,07	111	91,78	6,54	0,08
Temperatura	°C	171	36,19	0,78	111	36,36	0,77	0,69

TAS: Tensión arterial sistólica

TAD: Tensión arterial diastólica

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

lpm: latidos por minuto

rpm: respiraciones por minuto

3.8. Función renal y anemia

Los pacientes con anemia tenían un aclaramiento de creatinina significativamente inferior ($p < 0,001$), tanto si se calculaban con la fórmula de Cockcroft o el MDRD.

Los pacientes con anemia tenían de forma significativa mayores cifras plasmáticas de urea y de creatinina. **Tabla 81.**

Tabla 81. Función renal y anemia

Variable	Unidad	Anemia N = 171		No anemia N = 111		p
		Media	DE	Media	DE	
Cockcroft	ml/min/1,73m ²	48,34	23,47	63,31	31,46	<0,001
MDRD	ml/min/1,73m ²	52,03	23,69	62,99	25,68	<0,001
Creatinina	mg/dL	1,55	0,97	1,31	0,96	0,04
Urea	mg/dL	86,18	46,83	72,04	28,48	0,02

IRC conocida: Insuficiencia renal crónica conocida

3.9. Síndrome metabólico y anemia

En el grupo con anemia cumplían criterios de síndrome metabólico 125 pacientes (73,5%).

Figura 54.

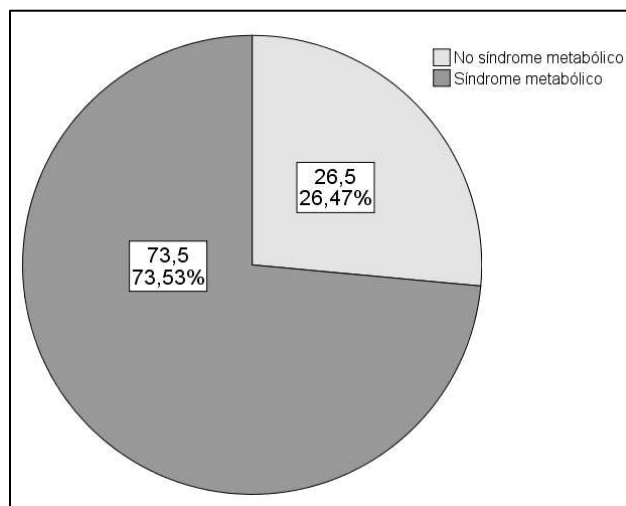


Figura 54. Síndrome metabólico en el grupo de anemia

No se encontraron diferencias de síndrome metabólico entre los pacientes con o sin anemia ($p=0,456$). Considerando los criterios de forma aislada, dentro del grupo de anemia había menor número de pacientes con hipertrigliceridemia, aunque sin significación estadística ($p=0,05$) y menor diámetro de cintura según los criterios de la IDF (International Diabetes Federation) (376), pero no con los criterios de la ATP III (Adult Treatment Panel III) (165). **Tabla 82.**

Tabla 82. Síndrome metabólico y presencia de anemia

	Anemia						p
	No			Si			
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Síndrome metabólico	111	0,77	0,42	170	0,74	0,44	0,45
Cintura ATP III	111	0,80	0,40	171	0,73	0,44	0,16
Cintura IDF	111	0,94	0,24	171	0,86	0,34	0,03
SM Triglicéridos	111	0,29	0,45	171	0,19	0,39	0,05
SM HDL	104	0,59	0,49	163	0,69	0,46	0,09
SM Glucosa	111	0,85	0,36	171	0,78	0,41	0,14
SM HTA	111	0,77	0,42	171	0,77	0,42	0,30

SM: Síndrome metabólico

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

3.10. Tratamiento al ingreso/alta hospitalaria y anemia

No se observó diferencia en la prevalencia de anemia en función de que los pacientes estuvieran antiagregados/anticoagulados o tomaran IECAs/ARAII al ingreso. **Tablas 83 y 84.**

Tabla 83. Fármacos al ingreso y anemia

	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Aspirina	46	41,4	66	38,6	0,63
Clopidogrel	19	17,1	32	18,7	0,73
ACO	28	25,2	36	21,1	0,41
IECAs/ARAII	64	57,4	66	56,1	0,80

ACO: Anticoagulación oral

Tabla 84. Tratamiento al alta y anemia

	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
IECAs	53	48,2	65	38,0	0,09
ARA II	29	26,1	32	18,7	0,14
Diuréticos del asa	84	75,7	131	76,6	0,85
Tiazidas	6	5,4	6	3,5	0,44
Espironolactona	19	17,1	22	12,9	0,32
Betabloqueantes	40	36,0	41	24,0	0,29
Calcioantagonistas	14	12,6	29	17,0	0,32
Digoxina	20	18,0	45	26,3	0,10
Nitratos	31	27,9	60	35,1	0,20
ACO	30	27,0	26	15,2	0,15
HBPM	6	5,4	15	8,8	0,29
Aspirina	57	51,4	71	41,5	0,10
Clopidogrel	25	22,5	34	19,9	0,59
Estatinas	69	62,2	84	49,1	0,03
Acido fólico	3	2,7	10	5,8	0,21
Hierro	3	2,7	36	21,1	<0,001
IBP	75	67,6	116	67,8	0,46
Anti-H2	1	0,9	5	2,9	0,25

3.11. Estancia hospitalaria y anemia

La anemia se asoció significativamente con una mayor estancia hospitalaria (p=0,04). **Tabla 85.**

Tabla 85. Estancia hospitalaria y anemia.

Anemia	Estancia hospitalaria (días)		p
	Media	DE	
No	14,47	8,05	0,037
Si	16,99	11,12	

3.12. Reingresos/ingresos previos y anemia

No se observaron diferencias en los reingresos en relación con la presencia de anemia. Excluyendo a los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, los pacientes con anemia tendían a reingresar mas, aunque las diferencias no fueron significativas al año ($p=0,33$). **Tabla 86.**

Tabla 86. Reingresos al año excluyendo los exitus

Reingresos al año	Total	Anemia				p
		No		Si		
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
No	118	65	55,1	53	44,9	0,33
Si	37	17	45,9	20	54,1	
Total	155	82	100,0	73	100,0	

Se encontró relación significativa entre la anemia y el antecedente de ingreso previo por insuficiencia cardiaca ($p<0,001$). **Tabla 87.**

Tabla 87. Relación entre ingreso previo y anemia

Ingresos previos	Total	Anemia				p
		No		Si		
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
No	175	84	75,7	91	53,2	<0,001
Si	107	27	24,3	80	46,8	
Total	282	111	100,0	171	100,0	

3.13. Anemia y cardiopatía

3.13.1. Anemia e insuficiencia cardiaca de debut

Se observó una asociación significativa entre la existencia de insuficiencia cardiaca conocida y la existencia de anemia. Es decir que los pacientes con insuficiencia cardiaca de debut tenían menor frecuentemente anemia. **Tabla 88.**

Tabla 88. Anemia en relación a la presencia de insuficiencia cardiaca previa o de debut

IC	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Conocida	51	45,9	115	67,3	<0,001
Debut	60	54,1	56	32,7	
Total	111	100,0	171	100,0	

3.13.2. Anemia y cardiopatía isquémica

No se hallaron diferencias significativas entre la presencia de antecedentes de cardiopatía isquémica tanto de forma global como parcial (angina e infarto de miocardio) y la existencia o no de anemia. **Tablas 89, 90 y 91.**

Tabla 89. Anemia y cardiopatía isquémica

	Anemia				p=0,25
	No		Si		
C. isquémica	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
No	61	55,0	82	48,0	
Si	50	45,0	89	52,0	
Total	111	100,0	171	100,0	

C. isquémica: Cardiopatía isquémica

Tabla 90. Anemia y angina

	Anemia				p=0,27
	No		Si		
Angina	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
No	90	81,1	147	86,0	
Si	21	18,9	24	14,0	
Total	111	100,0	171	100,0	

Tabla 91. Anemia e IAM

	Anemia				p=0,16
	No		Si		
IAM	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
No	82	73,9	113	66,1	
Si	29	26,1	58	33,9	
Total	111	100,0	171	100,0	

IAM: Infarto de miocardio

Tampoco se observaron diferencias significativas entre la anemia y la realización previa de angioplastia o cirugía coronaria. **Tabla 92.**

Tabla 92. Anemia e intervencionismo coronario

	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
ATP	10	9,0	25	14,6	0,16
Bypass aorto-coronario	6	5,4	7	4,1	0,60

ATP: Angioplastia transluminal percutánea

3.13.3. Anemia y miocardiopatía

No se encontró asociación estadística entre la presencia de miocardiopatía en sus diferentes tipos y la anemia. **Tabla 93.**

Tabla 93. Tipos de miocardiopatía y anemia

Miocardiopatía	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Dilatada	9	8,1	13	7,6	0,87
Hipertensiva	17	15,3	26	15,2	0,98
Hipertrófica	2	1,8	6	3,5	0,40
Valvular	80	72,1	132	77,2	0,33

3.11.4. Anemia y valvulopatía

No se encontró asociación entre la anemia o los distintas valvulopatías. **Tabla 94.**

Tabla 94. Tipos de valvulopatía y anemia

Valvulopatía	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Estenosis aórtica	19	17,1	32	18,7	0,73
Insuficiencia aórtica	31	27,9	47	27,5	0,93
Estenosis mitral	5	4,5	7	4,1	0,85
Insuficiencia mitral	58	52,3	102	59,6	0,22
Insuficiencia tricúspide	28	25,2	49	28,7	0,52

3.13.5. Fibrilación auricular y anemia

La presencia de fibrilación auricular conocida no se asoció de forma significativa con la anemia. Los diferentes subtipos de fibrilación auricular analizados tampoco tenían asociación con la anemia. **Tablas 95 y 96.**

Tabla 95. Fibrilación auricular y anemia

Fibrilación auricular	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Fibrilación auricular	52	46,8	88	51,5	0,45

Tabla 96. Tipos de fibrilación auricular y anemia

	Anemia				p
	No		Si		
Fibrilación auricular	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Diagnóstico reciente	10	9,0	11	6,4	0,42
Paroxística	6	5,4	10	5,8	0,87
Permanente	35	31,5	67	39,2	0,19

3.13.6. Anemia y clase funcional de la NYHA

No se encontraron diferencias significativas entre clase funcional de la NYHA en función si los pacientes presentaban anemia o no ($p=0,25$). **Tabla 97.**

Tabla 97. Clase funcional y anemia

NYHA	Anemia				p
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
I	2	1,8	5	3,0	0,25
II	53	48,6	73	44,0	
III	52	47,7	88	53,0	
IV	2	1,8	0	0,0	

3.13.7. Anemia y ecocardiograma

De los diferentes datos analizados en el ecocardiograma transtorácico realizado, ninguno se asociaba significativamente con la presencia de anemia. **Tabla 98.**

Tabla 98. Datos ecocardiográficos y anemia

	Anemia						p
	No			Si			
	Frecuencia (N)	Media	DE	Frecuencia (N)	Media	DE	
FEVI	61	45,95	14,36	103	49,92	16,17	0,10
VTDVI	40	56,24	9,57	76	54,43	9,37	0,33
VTSVI	38	41,69	10,86	63	38,40	11,17	0,14
AI	74	45,42	8,09	112	47,01	8,09	0,19
TIV	59	12,88	2,60	95	12,99	2,80	0,81
PP	60	13,52	8,99	96	12,74	3,32	0,52
PAP	48	40,25	10,55	99	44,31	14,32	0,05
E/A	11	1,02	0,52	24	1,40	0,72	0,89

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

AI: Aurícula izquierda

TIV: Tabique interventricular

PP: Pared posterior del ventrículo izquierdo

PAP: Presión de la arteria pulmonar

3.13.7. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y anemia

La anemia no se relacionó con ninguno de los valores agrupados de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. **Tabla 99.**

Tabla 99. Fracción de eyección y anemia

FEVI	Anemia				P
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
>50	63	57,8	98	57,6	0,98
>45	69	63,3	110	64,7	0,81
>40	75	68,8	116	68,2	0,92
<40	33	30,8	53	32,9	0,72

3.13.8. Correlación entre hemoglobina y fracción de eyección

Se observó una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre los niveles de hemoglobina y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Es decir, los menores niveles de hemoglobina se relacionaban con una mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($p=0,006$).

3.14. Seguimiento de la insuficiencia cardiaca y anemia

La anemia fue significativamente más frecuente cuando se realizaba el seguimiento por un cardiólogo o por un internista, que por el médico de familia. **Tabla 101.**

Tabla 101. Seguimiento previo y anemia

Seguimiento previo	Anemia				P
	No		Si		
	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Si	104	93,7	165	96,5	0,27
Médico de Familia	94	84,7	151	88,3	0,38
Cardiólogo	34	30,6	78	45,6	0,01
Internista	2	1,8	12	7,0	0,04

3.15. Causas de anemia

Tras analizar las causas de anemia en nuestra muestral se obtuvieron los siguientes resultados.

Tabla 102.

Tabla 102. Causas de anemia

Tipo de anemia	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Anemia trastornos crónicos	110	64,3
Ferropenia	68	39,8
Tratamiento con hierro	21	12,3
Déficit de fólico	20	11,7
Déficit de B12	14	8,2
Anemia por sangrado	7	4,0

**** Las causas mencionadas anteriormente de anemia no son excluyentes.**

Se constató ferropenia como causa de anemia en 68 pacientes (39,8%). Además 21 pacientes con anemia estaban recibiendo tratamiento con hierro al ingreso, sin mostrar en la analítica datos de ferropenia, con valores de ferritina superiores a 100 ng/dL aunque con índice de saturación de la transferrina inferior al 20% en 17 de los 21 pacientes.

4. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MORTALIDAD

4.1. Mortalidad global

La mortalidad final a los 12 meses fue del 39,8% (N=111). **Figura 55.**

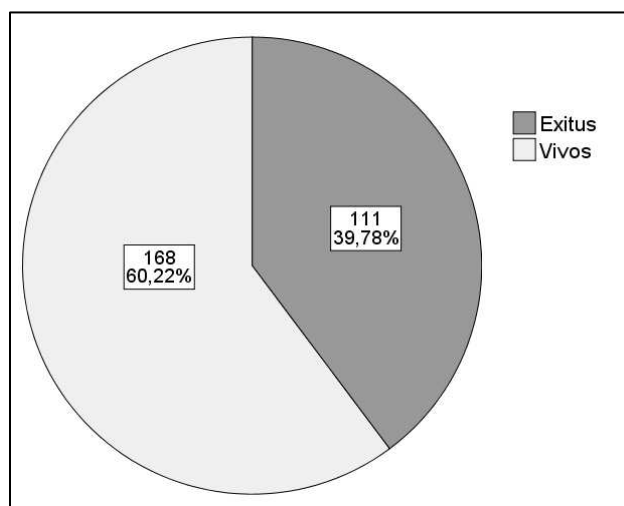


Figura 55. Mortalidad global de la muestra

4.2. Edad y mortalidad

La edad de los pacientes que fallecieron fue significativamente más alta que los vivos ($p < 0,001$). **Tabla 103.**

Tabla 103. Edad y mortalidad a los 12 meses

	Edad (años)			
	Frecuencia (N)	Media	DE	p
Vivos	168	75,12	10,297	<0,001
Muertos	111	80,42	10,151	

4.3. Sexo y mortalidad

Las varones tenían una mortalidad superior a las mujeres a los 12 meses de una manera significativa ($p = 0,03$). **Tabla 104.**

Tabla 104. Sexo y mortalidad a los 12 meses

Sexo	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Varón	134	72	42,9	62	55,9	0,03
Mujer	145	96	57,1	49	44,1	
Total	279	168	100,0	111	100,0	

4.4. Domicilio y mortalidad

No existía diferencia estadísticamente significativa entre vivir en el domicilio propio o no desde el punto de vista de la mortalidad ($p=0,055$), aunque el número de casos de este segundo grupo fue muy escaso (14 pacientes).

4.5. Compañía y mortalidad

No se encontraron diferencias significativas entre vivir solo o acompañado en relación con la mortalidad a los 12 meses ($p=0,39$).

4.6. Ingreso previo y mortalidad

La presencia de un ingreso previo por insuficiencia cardiaca fue predictor de mortalidad al final del estudio con diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$). **Tabla 105.**

Tabla 105. Ingreso previo y mortalidad

Ingreso previo	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
No	173	118	70,2	55	49,5	<0,001
Si	106	50	29,8	56	50,5	
Total	279	168	100,0	111	100,0	

4.7. Analíticas y mortalidad

La presencia de anemia en los pacientes de nuestra serie se asoció de una forma significativa con una mayor mortalidad global a los 6 y 12 meses ($p<0,01$). En el resto de parámetros analíticos estudiados en el hemograma no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los vivos y los fallecidos en el seguimiento. **Tabla 106.**

Tabla 106. Hemograma y mortalidad

Variable	Unidad	Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Hb	g/dL	168	12,32	2,08	111	10,99	2,02	<0,001
Hematocrito	%	168	37,23	5,98	111	33,44	6,09	<0,001
VCM	fL	168	88,04	9,88	111	89,08	8,32	0,36
HCM	pg	167	29,32	3,96	111	29,35	3,36	0,94
Leucocitos	$10^3/\mu\text{L}$	168	8637,97	3654,32	111	8456,13	3064,60	0,66
Neutrófilos	$10^3/\mu\text{L}$	168	6355,57	3358,47	111	6332,26	2816,28	0,95
Linfocitos	$10^3/\mu\text{L}$	168	1448,74	806,55	111	1277,31	815,60	0,09
Plaquetas	$10^3/\mu\text{L}$	168	250715,48	89001,78	111	255305,41	99216,82	0,69

Hb: Hemoglobina.

VCM: Volumen corpuscular medio.

HCM: Hemoglobina corpuscular media.

Los pacientes fallecidos tenían unos valores de triglicéridos ($p=0,02$), vitamina B12 ($p=0,02$), y albúmina ($p<0,01$) menores que los vivos. Por otro lado tenían un mayor BNP ($<0,01$), unos valores más altos de VSG ($p=0,04$) y PCR ($<0,01$), así como de creatinina y urea ($p<0,01$). **Tabla 107.**

Tabla 107. Bioquímica y mortalidad

Variable	Unidad	Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Glucosa	mg/dL	168	144,61	68,87	111	136,97	58,66	0,33
Hb A1C	%	71	6,9	1,7	43	7,0	2,4	0,79
Colesterol total	mg/dL	168	150,19	38,08	111	143,58	43,35	0,18
Colesterol LDL	mg/dL	157	85,96	33,99	108	82,80	36,24	0,46
Colesterol HDL	mg/dL	157	41,68	14,40	107	41,17	16,34	0,79
Triglicéridos	mg/dL	168	133,38	100,92	111	109,95	50,97	0,02
Proteínas	g/dL	168	6,65	0,71	110	6,53	0,76	0,19
Albúmina	g/dL	81	3,36	0,65	53	3,03	0,74	<0,001
Urea	mg/dL	167	69,25	30,14	110	97,90	49,11	<0,001
Creatinina	mg/dL	168	1,26	0,78	111	1,74	1,15	<0,001
Sodio	mEq/L	168	139,29	4,32	111	138,41	5,11	0,13
Potasio	mEq/L	168	4,27	0,55	111	4,35	0,66	0,27
Cloro	mEq/L	168	97,47	4,85	111	98,03	5,60	0,38
AST	U/L	168	27,66	20,27	111	44,62	113,61	0,12
ALT	U/L	168	29,28	26,46	111	49,95	138,84	0,12
GGT	U/L	168	83,51	120,72	111	87,84	110,06	0,76
FA	U/L	168	97,98	53,32	111	101,87	60,35	0,57
LDH	U/L	168	442,95	471,66	111	530,85	694,48	0,21
Bilirrubina total	mg/dL	168	0,80	0,50	109	1,06	2,38	0,18
BNP1	pg/mL	159	6580,81	7898,23	103	9765,44	9769,03	<0,001
BNP2	pg/mL	32	4609,63	4924,52	23	7273,31	8226,29	0,17
Creatina kinasa	U/L	168	127,97	205,10	111	232,57	699,23	0,13
Troponina T	ng/mL	166	0,23	1,22	108	0,24	1,09	0,94
Homocisteína	mmol/L	40	17,88	7,49	20	20,76	8,30	0,18
VSG	mm/h	167	40,50	24,45	110	47,15	28,68	0,04
PCR	mg/dL	55	2,45	2,24	44	4,75	4,80	<0,001
Ferritina	ng/dL	136	242,20	925,05	105	173,76	239,01	0,46
Transferrina	mg/dL	119	249,16	56,25	94	239,00	64,38	0,22
IST	%	119	16,31	9,13	94	15,12	10,21	0,37
TSH	μ UI/mL	159	2,63	5,20	109	4,94	13,04	0,08
Vitamina B12	pg/mL	152	545,36	308,54	108	666,74	457,33	0,02
Acido fólico	ng/mL	152	9,97	13,10	106	9,33	4,52	0,62

Hb A1C: Hemoglobina glicada.

AST/GOT: Transaminasa glutámico-oxalacético.

ALT/GPT: Transaminasa glutámico-pirúvico.

GGT: γ -glutamiltanspeptidasa.

FA: Fosfatasa alcalina.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

BNP: Péptido natriurético cerebral.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

PRC: Proteína C reactiva.

IST: Índice de saturación de la transferrina

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

4.8. Comorbilidad y mortalidad

La presencia de infección del tracto urinario al ingreso ($p=0,03$), enolismo activo ($p<0,01$), antecedentes de neoplasia con o sin metástasis ($p<0,01$), y la depresión ($p=0,04$) se asociaron de una forma significativa con mortalidad a los 12 meses. **Tabla 108.**

Tabla 108. Comorbilidad y mortalidad

Comorbilidades	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Hipertensión arterial	216	134	79,8	82	73,9	0,25
Diabetes	183	107	63,7	76	68,5	0,41
Diabetes con LOD	77	42	25	35	31,5	0,23
Embolismo pulmonar	3	2	1,2	1	0,9	0,81
TVP	2	2	1,2	0	0,0	0,25
EPOC	65	40	23,8	25	22,5	0,80
Infección VAS	96	57	33,9	39	35,1	0,84
Neumonía	20	13	7,7	7	6,3	0,65
ITU	27	11	6,5	16	14,4	0,03
Otras infecciones	16	10	6,0	6	5,4	0,84
Tabaquismo	17	13	7,7	4	3,6	0,16
Extabaquismo	114	62	36,9	52	46,8	0,98
Enolismo	63	29	17,3	34	30,6	<0,01
Exenolismo	29	21	12,5	8	7,2	0,16
Neoplasia	56	17	10,1	39	35,1	<0,001
MTS	7	0	0,0	7	6,3	<0,001
Hipertiroidismo	2	2	1,2	0	0,0	0,25
Hipotiroidismo	27	16	9,5	11	9,9	0,91
Depresión	14	12	7,1	2	1,8	0,04
Deterioro cognitivo	33	15	8,9	18	16,2	0,06
Dislipemia	93	60	35,7	33	29,7	0,29

Diabetes con LOD: Diabetes con lesión de órganos diana.

TVP: Trombosis venosa profunda.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Infección VAS: Infección vías aéreas superiores.

ITU: Infección del tracto urinario.

MTS: Metástasis.

En cuanto al índice de Charlson como marcador de comorbilidad, la presencia de enfermedad vascular cerebral en cualquiera de sus formas ($p<0,01$), de neoplasia sólida con o sin metástasis ($p<0,001$), de linfoma ($p=0,001$) o de insuficiencia renal crónica ($p<0,001$) se asociaron de forma significativa con la mortalidad a los 12 meses. **Tabla 109.**

Tabla 109. Índice de Charlson y mortalidad

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Infarto de miocardio	77	45	26,8	32	28,8	0,70
EAP	36	20	11,9	16	14,4	0,54
EVC	52	23	13,7	29	26,1	<0,01
Demencia	26	12	7,1	14	12,6	0,12
Hemiplejía	3	1	0,6	2	1,8	0,34
Neuropatía crónica	76	46	27,4	30	27,0	0,95
Conectivopatía	8	5	3,6	2	1,8	0,38
Úlcus gastroduodenal	22	11	6,5	11	9,9	0,31
Hepatopatía L	22	15	8,9	7	6,3	0,43
Hepatopatía M-S	16	8	4,8	8	7,2	0,39
Neoplasia	35	13	7,7	22	19,8	<0,001
Metástasis	7	0	0,0	7	6,3	<0,001
Leucemia	1	0	0,0	1	0,9	0,22
Linfoma	14	4	2,4	10	9,0	0,01
IRC	129	58	34,5	71	64,0	<0,001
SIDA	3	1	0,6	2	1,8	0,34

EAP: Enfermedad arterial periférica.

EVC: Enfermedad cerebrovascular.

Hepatopatía L: Hepatopatía leve.

Hepatopatía M-S: Hepatopatía moderada-severa.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

4.9. Constantes y mortalidad

Los pacientes fallecidos al año tenían unas cifras tensionales tanto sistólicas como diastólicas menores ($p < 0,001$), así como una frecuencia cardíaca asimismo inferior a los vivos ($p = 0,04$), de una manera estadísticamente significativa. No se encontró relación entre la saturación arterial de sangre periférica y la temperatura medida al ingreso y la mortalidad. **Tabla 110.**

Tabla 110. Constantes al ingreso y mortalidad

	Vivos			Muertos			P
	N	Media	DE	N	Media	DE	
TAS (mm Hg)	168	145,40	30,37	111	135,06	33,05	<0,001
TAD (mm Hg)	168	75,17	18,27	111	67,98	17,03	<0,001
FC (lpm)	168	95,31	24,80	111	89,11	24,43	0,04
FR (rpm)	168	28,33	6,64	111	27,76	5,78	0,46
SO2 (%)	168	92,17	7,03	111	92,53	6,70	0,67
Temperatura (°C)	168	36,33	0,82	111	36,16	0,71	0,07

4.10. Seguimiento previo y mortalidad

No se encontraron diferencias significativas de mortalidad entre la presencia o no de seguimiento previo al ingreso ($p=0,89$), sin tener tampoco trascendencia pronóstica el hecho de que fueran seguidos por un Médico de Familia ($p=0,90$), Cardiólogo ($p=0,66$) o Internista ($p=0,29$).

4.11. Función renal y mortalidad

Todos los parámetros funcionales estimados para estimar la función renal, en lo que se refiere al filtrado glomerular renal, se asociaron significativamente ($p<0,01$) con la mortalidad en el seguimiento a los 6 y 12 meses. **Tablas 111 y 112.**

Tabla 111. Bioquímica de función renal y mortalidad

Variable	Unidad	Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Creatinina	mg/dL	168	1,26	0,78	111	1,74	1,15	<0,01
Urea	mg/dL	167	69,25	30,14	110	97,90	49,11	<0,01

Tabla 112. Funcionalismo renal y mortalidad

IRC	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
IRC con Cockcroft	183	95	51,9	88	48,1	<0,01
IRC con MDRD	164	86	52,4	78	47,6	<0,01
IRC previa al ingreso	51	17	33,3	34	66,7	<0,01

4.12. Estancia y mortalidad

La mortalidad a los 12 meses se asociaba significativamente con una mayor duración en días del ingreso hospitalario ($p=0,049$). **Tablas 113 y 114.**

Tabla 113. Estancia hospitalaria y mortalidad a los 6 meses

Variable	Unidad	Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Estancia hospitalaria	Días	197	15,47	10,46	82	18,85	15,89	0,06

Tabla 114. Estancia hospitalaria y mortalidad a los 12 meses

Variable	Unidad	Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Estancia hospitalaria	Días	168	15,51	11,01	111	17,92	14,12	0,049*

*U de Mann-Whitney

4.13. Clase funcional y mortalidad

Una peor clase funcional se asoció significativamente con una mayor mortalidad al año ($p=0,048$). **Tabla 115 y 116.**

Tabla 115. Clase funcional y mortalidad

NYHA	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
I	7	5	71,4	2	28,6	0,048
II	125	83	66,4	42	33,6	
III	138	74	53,6	64	46,4	
IV	2	2	100,0	0	100,0	

Tabla 116. Clase funcional agrupada y mortalidad

NYHA	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
I-II	132	88	66,7	44	33,3	0,037
III-IV	140	76	54,3	64	45,7	

4.14. Valores antropométricos y mortalidad

Los pacientes con un menor peso medio y IMC tenían una mayor mortalidad al año de seguimiento con significación estadística ($p<0,01$). No se encontraron diferencias en relación a la medida de la cintura abdominal ni la talla. **Tabla 117.**

Tabla 117. Valores antropométricos y mortalidad

Variable		Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Peso	Kg	168	78,76	14,91	111	74,79	16,32	<0,01*
Talla	Cm	168	163,86	9,08	111	164,99	8,67	0,83
IMC	Kg/m ²	168	29,31	4,98	111	27,43	5,51	<0,01*
Cintura	Cm	168	2,74	2,19	111	4,39	2,56	0,92

*U de Mann-Whitney

4.15. Nutrición y mortalidad

La mortalidad era mayor entre el grupo con menor IMC de una manera significativa ($p<0,001$), de manera que los pacientes con mayor IMC tenían una menor mortalidad ($p<0,001$). **Tabla 118.**

Tabla 118. IMC y mortalidad

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
IMC<25	72	32	19,0	40	36,0	<0,001
IMC 25-30	119	73	43,5	46	41,4	<0,001
IMC ≥30	88	63	37,5	25	22,5	<0,001

De otra forma una mayor puntuación en la valoración nutricional subjetiva, que traduce una mayor desnutrición, se asociaba significativamente con una mayor mortalidad. **Tabla 119.**

Tabla 119. Nutrición subjetiva y mortalidad

Nutrición subjetiva	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
0	116	85	50,6	31	27,9	<0,01
1	50	33	19,6	17	15,3	
2	113	50	29,8	63	56,8	

El descenso plasmático de albúmina resultó estar asociado asimismo con la mortalidad ($p < 0,001$). **Tabla 120.**

Tabla 120. Valores analíticos nutricionales y mortalidad

Variable	Unidad	Vivos			Muertos			p
		N	Media	DE	N	Media	DE	
Proteínas	g/dL	168	6,65	0,71	110	6,53	0,76	0,19
Albúmina	g/dL	81	3,36	0,65	53	3,03	0,74	<0,001
Transferrina	mg/dL	119	249,16	56,25	94	239,00	64,38	0,22
Linfocitos	$10^3/\mu\text{L}$	168	1448,7	806,5	111	1277,3	815,6	0,08

4.16. Síndrome metabólico y mortalidad

La presencia de síndrome metabólico tanto de forma global como en cada uno de sus criterios, tanto de la ATPIII como de la IDF no se asoció de forma significativa con la mortalidad. **Tabla 121.**

Tabla 121. Síndrome metabólico y mortalidad

Criterios S. metabólico	N	Vivos		Muertos		p	
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)		
Global	No	68	39	23,4	29	26,1	0,60
	Si	210	128	76,6	82	73,9	
HTA	No	63	34	20,2	29	26,1	0,25
	Si	216	134	79,8	82	73,9	
Glucosa	No	54	36	21,4	18	16,2	0,28
	Si	225	132	78,6	93	83,8	
Cintura ATPIII	No	66	37	22,0	29	26,1	0,43
	Si	213	131	78,0	82	73,9	
Cintura IDF	No	30	15	8,9	15	13,5	0,23
	Si	249	153	91,1	96	86,5	
TG	No	215	124	73,8	91	82,0	0,11
	Si	64	44	26,2	20	18,0	
HDL	No	92	52	33,1	40	37,4	0,47
	Si	172	105	66,9	67	62,6	

S. metabólico: Síndrome metabólico

4.17. Calidad de vida y mortalidad

El test de la calidad de vida según las viñetas de la COOP/WONCA no se asoció con la mortalidad final. Por otro lado, si lo analizamos por ítems, la peor forma física y una peor puntuación en el cambio del estado de la salud si se asociaban significativamente con la mortalidad. **Tabla 122.**

Tabla 122. Calidad de vida y mortalidad

Calidad de vida	Vivos			Muertos			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Forma física	157	4,50	0,89	94	4,67	0,83	0,03*
Sentimientos	157	2,55	1,26	94	2,78	1,21	0,17
Actividades cotidianas	157	3,66	1,30	94	3,86	1,25	0,23
Actividades sociales	157	1,57	0,95	94	1,71	0,98	0,24
Cambio estado de salud	157	2,16	0,93	94	2,56	1,00	<0,001
Estado de salud	157	3,15	0,98	94	3,07	1,07	0,58
Dolor	157	1,85	1,12	94	1,83	1,14	0,90
Apoyo social	157	1,96	1,18	94	1,81	1,08	0,33
Calidad de vida	157	2,83	0,91	94	2,89	0,94	0,59
Total	157	24,22	4,76	94	25,19	4,87	0,12

*U de Mann-Whitney

4.18. Capacidad física y mortalidad

Una peor capacidad física evaluada por el test de la Cruz Roja al ingreso se asociaba con una mayor mortalidad a los 12 meses. **Tabla 123.**

Tabla 123. Capacidad física y mortalidad

Capacidad física	Vivos			Muertos			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Test de la Cruz Roja	168	1,60	1,43	111	2,30	1,64	<0,001

Si se analizan comparativamente por grupos entre aquellos con dependencia leve-moderada y dependencia grave, se observan diferencias significativas en la mortalidad, que es mayor en los casos incluidos en el grupo de mayor dependencia. **Tabla 124.**

Tabla 124. Grupos de la clasificación de la Cruz Roja y mortalidad

Test de la Cruz Roja	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Leve-moderada (0-2)	178	118	70,2	60	54,1	<0,001
Grave (3-5)	101	50	29,8	51	45,9	
Total	279	168	100,0	111	100,0	

4.19. Estado cognitivo y mortalidad

Los pacientes con deterioro cognitivo al ingreso demostrado con el test de Pfeiffer tenían de forma significativa una mayor mortalidad en el seguimiento. **Tabla 125.**

Tabla 125. Estado cognitivo y mortalidad

Estado cognitivo	Vivos			Muertos			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	
Test de Pfeiffer	166	1,87	2,42	103	3,17	2,83	<0,001

Si se utiliza el test de Pfeiffer categórico se mantiene la significación estadística en relación con la mortalidad, en el mismo sentido que hemos comentado anteriormente. **Tabla 126.**

Tabla 126. Estado cognitivo por categorías y mortalidad

Test de Pfeiffer categórico	Errores	N	Vivos		Muertos		p
			Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Normal	0-2	165	116	69,9	49	47,6	<0,001
Deterioro leve	3-4	44	24	14,5	20	19,4	
Deterioro moderado	5-7	46	21	12,7	25	24,3	
Deterioro grave	8-10	14	5	3,0	9	8,7	
Total		269	166	100,0	103	100,0	

4.20. Fármacos al ingreso y mortalidad

Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca ya conocida al ingreso hospitalario, que llevaban tratamiento de forma ambulatoria con diuréticos del asa y estatinas demostraron una menor mortalidad a los 12 meses de seguimiento, sin tener en cuenta los reajustes de tratamiento al alta hospitalaria. **Tabla 127.**

Tabla 127. Fármacos al ingreso y mortalidad

Fármacos	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
IECAs	85	49	29,2	36	32,4	0,56
ARAI	77	50	29,8	27	24,3	0,32
Diuréticos del asa	174	96	57,1	78	70,3	0,03
Tiazidas	25	15	8,9	10	9,0	0,72
Espironolactona	31	18	10,7	13	11,7	0,79
Betabloqueantes	78	47	28,0	31	27,9	0,99
Calcioantagonistas	53	33	19,6	20	18,0	0,73
Digoxina	39	18	10,7	21	18,9	0,05
Nitratos	71	41	24,4	30	27,0	0,62
ACO	63	41	24,4	22	19,8	0,37
Aspirina	112	66	39,3	46	41,4	0,72
Clopidogrel	51	33	19,6	18	16,2	0,47
Estatinas	123	87	51,8	36	32,4	<0,001
Fólico	12	5	3,0	7	6,3	0,18
Hierro	23	11	6,5	12	10,8	0,20
IBP	115	67	39,9	48	43,2	0,57
AntiH2	11	8	5,4	2	1,8	0,13

ACO: Anticoagulantes orales

4.21. Fármacos al alta y mortalidad

No se ha demostrado disminución de la mortalidad con los diuréticos del asa ($p=0,11$), ni estudiados de forma global ni de forma individualizada (furosemida $p=0,68$; torasemida $p=0,20$).

De igual forma, las tiazidas ($p=0,28$), los calcioantagonistas ($p=0,84$), la digoxina ($p=0,46$), el clopidogrel ($p=0,29$), el ácido fólico ($p=0,92$) y los anti-H2 ($p=0,17$) no han demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes tras el alta hospitalaria, al menos en el seguimiento realizado hasta los 12 meses. **Tabla 128.**

Tabla 128. Fármacos al alta hospitalaria y la mortalidad a los 12 meses

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
IECAs	119	80	47,6	39	35,1	0,04
ARAI	60	49	29,2	11	9,9	<0,001
IECAs + ARAI	179	129	76,8	50	45,0	<0,001
Diurético del asa	215	136	89,9	79	71,2	0,11
Tiazidas	12	9	5,4	3	2,7	0,28
Espironolactona	41	31	18,5	10	9,0	0,03
Betabloqueantes	80	59	35,1	21	18,9	<0,001
Calcioantagonistas	46	29	17,3	17	15,3	0,83
Digoxina	64	36	21,4	28	25,2	0,46
Nitratos	90	64	38,1	26	23,4	0,01
Anticoagulación	148	131	30,4	17	15,3	<0,001
Antiagregación	159	108	64,3	51	45,9	<0,001
Aspirina	127	90	53,6	37	33,3	<0,001
Clopidogrel	59	39	23,2	20	18,0	0,29
Estatinas	152	116	69,0	36	32,4	<0,001
Vitamina B12	16	14	8,3	2	1,8	0,02
Fólico	13	8	4,8	5	4,5	0,92
Hierro	38	17	10,1	21	18,9	0,04
IBP	188	124	73,8	64	57,7	<0,001
AntiH2	6	2	1,2	4	3,6	0,17

IBP: Inhibidores de la bomba de protones

4.22 Insuficiencia cardiaca y mortalidad

4.22.1. Debut de la insuficiencia cardiaca y mortalidad

Los pacientes con insuficiencia cardiaca de debut en el ingreso tenían mejor pronóstico que aquellos con insuficiencia cardiaca conocida, con una menor mortalidad al año ($p < 0,001$).

Tabla 129.

Tabla 129. Relación entre la insuficiencia cardiaca de debut y la mortalidad

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
IC debut	114	80	47,6	34	30,6	<0,001
IC previa	165	88	52,4	77	69,4	
Total	279	168	100,0	111	100,0	

4.22.2. Datos del ecocardiograma y mortalidad

No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros medidos en el ecocardiograma y la mortalidad, salvo en el caso del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, que era mayor en los pacientes con mayor mortalidad ($p = 0,03$).

La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo era inferior en los pacientes con peor pronóstico, pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,07$).

Tabla 130.

Tabla 130. Ecocardiograma y mortalidad

Variable	Vivos			Muertos			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	
FEVI (%)	96	50,31	15,30	65	45,70	15,80	0,07
DTDVI (mm)	72	53,67	8,5	41	57,45	10,71	0,06
DTSVI (mm)	65	37,80	9,65	34	42,98	12,97	0,03
AI (mm)	107	45,61	7,48	76	47,60	8,85	0,10
TIV (mm)	97	12,82	2,50	54	13,09	3,12	0,57
PP (mm)	98	13,09	7,15	55	12,98	3,98	0,92
PAP (mm Hg)	84	41,99	14,35	61	44,20	11,85	0,33
E/A	25	1,34	0,73	10	1,13	0,52	0,43

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

AI: Aurícula izquierda

TIV: Tabique interventricular

PP: Pared posterior

PAP: Presión arteria pulmonar

4.22.3. Fracción de eyección y mortalidad

Los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50% tenían una mayor mortalidad en el seguimiento a los 12 meses ($p=0,04$). Si se utilizaban otros valores definitorios de disfunción sistólica no se encontraban diferencias significativas en relación con la mortalidad en el periodo de seguimiento. **Tabla 131.**

Tabla 131. Fracción de eyección y mortalidad

FEVI		N	Vivos		Muertos		p
			Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
40	≥40	190	121	73,3	69	62,2	0,05
	<40	86	44	26,7	42	37,8	
45	≥45	178	113	68,5	65	58,6	0,09
	<45	98	52	31,5	46	41,4	
50	≥50	160	104	63,0	56	50,5	0,04
	<50	116	61	37,0	55	49,5	

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

4.22.4. Tamaño auricular normal y mortalidad

La presencia de un tamaño de la aurícula izquierda dentro de los valores normales (< 40 mm) medido mediante el ecocardiograma transtorácico no se asoció de forma significativamente con la mortalidad. **Tabla 132.**

Tabla 132. Tamaño auricular normal y mortalidad

Tamaño AI (mm)	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
≥40	180	106	66,3	74	70,5	0,47
<40	85	54	33,8	31	29,5	
Total	265	160	100,0	105	100,0	

4.22.5. Fibrilación auricular y mortalidad

No se encontraron diferencias significativas en relación a la mortalidad en relación a la presencia o no de fibrilación auricular ($p=0,75$). El tipo más frecuente de fibrilación auricular que fue la permanente (36,6%), tampoco si se analiza de forma individualizada se encuentran diferencias significativas en mortalidad al año ($p=0,169$). **Tabla 133.**

Tabla 133. Fibrilación auricular y mortalidad

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Sin FA	140	83	49,4	57	51,4	0,75
FA	139	85	50,6	54	48,6	
Total	279	168	100,0	111	100,0	

FA: Fibrilación auricular

4.22.6. Tipos de cardiopatía y mortalidad

No se encontraron diferencias significativas en relación al pronóstico de la insuficiencia cardiaca al año de seguimiento en ninguna de las cardiopatías estructurales estudiadas. **Tabla 134.**

Tabla 134. Tipos de cardiopatía y mortalidad

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Cardiopatía isquémica	138	84	50,0	54	48,6	0,82
• Angina	45	32	19,0	13	11,7	0,10
• IAM	87	50	29,8	37	33,3	0,53
• Angioplastia	35	22	13,1	13	11,7	0,73
• Bypass Ao-co	13	9	5,4	4	3,6	0,50
Cardiopatía dilatada	21	11	6,5	10	9,0	0,45
Cardiopatía HTA	42	24	14,3	18	16,2	0,66
Cardiopatía hipertrófica	8	4	2,4	4	3,6	0,55
Cardiopatía valvular	209	122	72,6	87	78,4	0,28
• EA	51	27	16,1	24	21,6	0,24
• IA	76	46	27,4	30	27,0	0,95
• EM	12	4	2,4	8	7,3	0,05
• IM	159	94	56	65	58,6	0,67
• IT	75	44	26,2	31	27,9	0,75

IAM: Infarto agudo de miocardio.

Bypass Ao-co: Bypass Aorto-coronario.

Cardiopatía HTA: Cardiopatía hipertensiva.

EA: Estenosis aortica.

IA: Insuficiencia aórtica.

EM: Estenosis mitral.

IM: Insuficiencia mitral.

IT: Insuficiencia tricúspide.

4.22.7. Electrocardiograma y mortalidad

No se han encontrado diferencias de mortalidad según el patrón electrocardiográfico al ingreso. **Tabla 135.**

Tabla 135. Electrocardiograma al ingreso y mortalidad.

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Ritmo sinusal	132	79	47,0	53	47,7	0,91
FA	122	78	46,4	44	39,6	0,26
BRI	45	23	13,7	22	19,8	0,17
BRD	31	16	9,5	15	13,5	0,30
HBAI	15	7	4,2	8	7,2	0,27
HBPI	3	2	1,2	1	0,9	0,81
BAV	12	8	4,8	4	3,6	0,64
HVI	25	14	8,3	11	9,9	0,65
HVD	1	0	0,0	1	0,9	0,22
Isquemia	35	22	13,1	13	11,7	0,73
Necrosis	50	30	17,9	20	18,0	0,97
Marcapasos	25	11	6,5	14	12,6	0,08

FA: Fibrilación auricular

BRI: Bloqueo de rama izquierda

BRD: Bloqueo de rama derecha

HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo

HBPI: Hemibloqueo posterior izquierdo

BAV: Bloqueo aurículoventricular

HVI: Hipertrofia ventricular izquierdo

HVD: Hipertrofia ventricular derecha

4.23. Anemia y mortalidad

La presencia de anemia se asoció significativamente con la mortalidad en el seguimiento a los 12 meses. **Tabla 136.**

Tabla 136. Anemia y mortalidad

	N	Vivos		Muertos		p
		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	
Sin anemia	110	90	53,6	20	18,0	<0,001
Anemia	169	78	46,4	91	82,0	
Total	279	168	100,0	111	100,0	

Se analizó la relación entre la mortalidad y anemia ajustando por la presencia de insuficiencia renal, observándose que ambos factores se asociaban de forma independiente con la mortalidad. **Tabla 137.**

Tabla 137. Relación entre insuficiencia renal y anemia

Insuficiencia renal	B	Sig.	OR	IC 95% OR	
				Inferior	Superior
	0,803	0,010	2,233	1,214	4,109
Anemia	1,578	<0,001	4,845	2,718	8,638
Constante	-2,042	<0,001	0,130		

4.24. Análisis multivariante

4.24.1. Factores independientes relacionados con la presencia de anemia

Se incluyeron en el modelo la edad, aclaramiento de creatinina evaluado mediante la fórmula de Cockcroft, capacidad funcional evaluada mediante la escala de la Cruz Roja, la capacidad mental evaluada mediante el test de Pfeiffer y el índice de comorbilidad de Charlson.

Se comportaron como predictores independientes de la presencia de anemia el índice de comorbilidad de Charlson ($p= 0,005$; OR: 1,17 IC 95% 1,04 – 1,31) y de forma inversa el aclaramiento de creatinina ($p= 0,004$; OR: 0,98 IC 95% 0,97 – 0,99). **Tabla 138.**

Tabla 138. Análisis multivariante. Factores relacionados con la anemia

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% OR	
				Inferior	Superior
Edad	0,001	0,972	1,001	0,969	1,033
Test de Pfeiffer	0,061	0,604	1,063	0,844	1,338
Test de la Cruz Roja	0,213	0,502	1,237	0,664	2,305
Cockcroft	-0,018	0,004	0,982	0,971	0,994
Indice de Charlson	0,154	0,012	1,166	1,035	1,314
Constante	0,588	0,700	1,801		

4.24.2. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad

Se incluyeron en el modelo la edad, sexo, presencia de anemia, insuficiencia renal, capacidad funcional evaluada mediante la escala de la Cruz Roja, la capacidad mental evaluada mediante el test de Pfeiffer y el índice de comorbilidad de Charlson.

Se comportaron como predictores independientes de mortalidad la edad ($p=0,005$; OR: 1,05 IC 95%: 1,02 – 1,10), el sexo ($p=0,04$; OR: 1,93 IC 95% 1,02 – 3,66), la anemia ($p<0,001$; OR: 4,25 IC 95% 2,18 – 8,29), la capacidad mental evaluada por el test de Pfeiffer ($p=0,006$; OR: 1,44 IC 95% 1,11 – 1,88) y el índice de comorbilidad de Charlson ($p<0,001$; OR: 1,49 IC 95% 1,27 – 1,74). **Tabla 138.**

Tabla 139. Análisis multivariante. Factores relacionados con la mortalidad

	B	Sig.	OR	I.C. 95,0% OR	
				Inferior	Superior
Edad	0,057	0,005	1,058	1,018	1,101
Sexo	0,659	0,043	1,932	1,020	3,661
Anemia	1,448	<0,001	4,254	2,181	8,296
Insuficiencia renal	0,007	0,985	1,007	0,477	2,129
Test de la Cruz Roja	-0,262	0,474	0,770	0,376	1,577
Test de Pfeiffer	0,366	0,006	1,443	1,109	1,877
Índice de Charlson	0,397	<0,001	1,488	1,272	1,740
Constante	-8,186	0,000	0,000		

4.25. Perdida seguimiento

En el momento de la finalización del estudio se perdieron en el seguimiento a 3 pacientes (1,0%).

V-DISCUSIÓN

1. DISCUSION

1.1 Características de la muestra

La insuficiencia cardiaca constituye un problema asistencial de primer orden para los servicios de Medicina Interna de nuestro país, constituyendo la primera causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. El perfil del paciente con insuficiencia cardiaca ingresado en Medicina interna es diferente al del paciente incluido en los ensayos clínicos, ya que suele tener mayor edad y fundamentalmente importante comorbilidad incluyendo anemia, disfunción renal, además de deterioro cognitivo y funcional. Por ello hemos estudiado una serie de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en un servicio de Medicina Interna, analizando la presencia de anemia, comorbilidad y la mortalidad al año. En primer lugar se comentarán las características generales de estos pacientes. Posteriormente se discutirán los aspectos relacionados con la anemia y finalmente la mortalidad y los factores que se relacionan con la misma.

El perfil de los pacientes con insuficiencia cardiaca recogidos en nuestro estudio se caracteriza por su edad avanzada y la pluripatología asociada. La **edad** media de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca fue de 77,1 años. Esta edad media es similar a la observada en el estudio realizado por el grupo de trabajo de insuficiencia cardiaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (estudio SEMI-IC), que incluyó a 2145 pacientes de 51 hospitales españoles y que fue de 77,2 años (377). Otros estudios realizados en servicios de Medicina Interna de nuestro país obtienen edades medias bastante similares (78 y 80 años) (377-379) mostrando que la población hospitalizada por insuficiencia cardiaca en servicios de Medicina Interna en España tiene una edad muy avanzada. También la edad media observada por nosotros se asemeja a la de los pacientes incluidos en grandes estudios comunitarios internacionales como el de Olmsted Country (Minnesota) usando el Rochester Epidemiology Project que mostró una edad media de 77 años en los pacientes que tenían insuficiencia cardiaca como primer diagnóstico (148). Otros estudios en Europa también han demostrado que la edad media de estos pacientes con insuficiencia cardiaca no ingresados suele ser mayor de 75 años (380, 381). Esto difiere mucho de la edad media de los ensayos clínicos aleatorizados, en los que se obtiene una edad media en torno a 61 años (382). Es decir, la edad media de pacientes incluidos en los grandes ensayos clínicos es inferior a la encontrada en la población general y en pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna por insuficiencia cardiaca. No obstante, existe una tendencia en el tiempo a incluir en los grandes

ensayos clínicos a pacientes con mayor edad (382). Asimismo cabe destacar que también la edad media de los pacientes hospitalizados en servicios de cardiología tiende a ser inferior que la de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna (380, 381).

En cuanto al **sexo**, a diferencia de otros estudios, no existe un claro predominio de un sexo sobre otro, con una distribución prácticamente similar entre hombres (48,6%) y mujeres (51,4%). En el estudio SEMI-IC (377) se observó un predominio global de mujeres (57,3%), siendo más evidente esta diferencia al considerar el grupo de pacientes mayores de 80 años. En otras series de pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna de hospitales españoles también se observa un predominio del sexo femenino con porcentajes que oscilan entre el 62 y 66% de mujeres (378, 379). En nuestro estudio, aunque en la muestra global no observamos un predominio del sexo femenino, éste si se aprecia al considerar el grupo de pacientes mayores de 80 años, como cabría esperar por su mayor esperanza de vida. Cabe destacar que en los ensayos clínicos realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca las mujeres están infrarrepresentadas (21% versus 50%) (380, 381). Además, en la mayoría de estudios realizados en servicios de cardiología se observa un predominio del sexo masculino (380, 381).

Por otra parte, la mayoría de los pacientes estudiados vivían a su ingreso en su domicilio (95%) y acompañados por otros familiares o cuidadores (86,9%). Excepto 3 pacientes, la inmensa mayoría de los pacientes ingresaron a través del Servicio de Urgencias del Hospital (98,9%). Estos resultados son similares a los reflejados por el estudio SEMI-IC (377).

La mayoría de los pacientes estudiados tenían diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca entre sus antecedentes personales o constancia previa de ingreso hospitalario por dicho motivo (58,9%). En el 41,1% de los casos el diagnóstico de insuficiencia cardiaca se realizó durante el ingreso. Estos datos son inferiores a los publicados previamente (377, 379) en donde cardiopatía ya filiada era más frecuente (66,2%-67,1%). En cuanto a los diferentes **tipos de cardiopatía** encontrados en nuestro estudio fueron por orden de frecuencia: cardiopatía isquémica (49,3%), cardiopatía valvular (20,9%) y cardiopatía hipertensiva-hipertrófica (15,2%), con una frecuencia muy baja de la cardiopatía dilatada (7,8%).

La prevalencia de **cardiopatía isquémica** fue elevada, objetivándose en prácticamente la mitad de los casos, hecho que contrasta claramente con la bibliografía española (32%-37%)(377-379, 383) y menos con la anglosajona (36%-69%)(380, 384, 385), con porcentajes superiores,

especialmente los referidos al estudio SOLVD (386). La presencia de **cardiopatía hipertensiva** fue especialmente baja, teniendo en cuenta la alta prevalencia de hipertensión arterial en nuestra serie (77,3%) y además con una larga evolución de la misma, con una media de 11,3 años. Este resultado contrasta claramente con los datos españoles, especialmente en el estudio SEMI-IC en que el 45% de los casos de insuficiencia cardiaca fueron atribuidos a hipertensión arterial (377). Sin embargo en un reciente estudio desarrollado por Galofré (378) la hipertensión era responsable tan solo de un 11% de los casos estudiados en su serie, que mostró características epidemiológicas similares a la nuestra. La recogida en la historia clínica de los pacientes de este tipo de cardiopatía como antecedente era bajo, lo que quizás explique la baja prevalencia observada.

La **cardiopatía valvular** estaba presente en un 20,9% de los casos al ingreso, bastante similar a la serie de estudios españoles (16%-25%) y claramente superior a los descritos en la serie de Cowie (7%) (380). De forma especial, cabe destacar la alta frecuencia de valvulopatía general encontrada en la evaluación ecocardiográfica de nuestros pacientes (75,2%), probablemente explicada por la elevada edad de la población estudiada, la alta prevalencia de la esclerosis aórtica senil, y la valoración global de esta patología, sin incluir grupos de gravedad en la descripción de la muestra. Probablemente el porcentaje de pacientes con etiología no filiada en otros estudios (15%-34%) (2, 377-380, 383) incluya a estos pacientes con valvulopatía banal que no justifican plenamente la aparición de fallo cardiaco.

La prevalencia de **disfunción sistólica** difirió según el valor de corte utilizado para definir la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, aspecto que todavía no parece estar claramente definido en la literatura (1). El porcentaje de pacientes con disfunción sistólica osciló entre el 31,2% y el 41,8%, en función de que se utilizara como punto de corte una FEVI inferior al 40% o al 50% respectivamente. Es decir, en nuestra serie se observó un predominio de pacientes con función sistólica preservada, el 59 o 69%, en función de su definición. Estos valores coinciden con lo publicado en otros estudios (377) y se asemejan a los resultados obtenidos en series poblacionales de pacientes con insuficiencia cardiaca en que aproximadamente la mitad de los pacientes presentan función sistólica conservada (121, 146, 387, 388). No obstante, otros trabajos en pacientes hospitalizados muestran un predominio de pacientes con disfunción sistólica (121, 146, 387, 388).

La proporción de pacientes con disfunción diastólica aumenta con la edad de manera que supone desde el 46% de los menores de 45 años al 59% de los mayores de 85 años (389). Se ha publicado recientemente un estudio descriptivo demográfico de los pacientes con insuficiencia

cardiaca con función sistólica conservada, encontrando que la media de edad era de 73-79 años, con un predominio del sexo femenino del 61-76% (390). Dado que la edad media de nuestros pacientes es elevada no es de extrañar que observemos un mayor porcentaje de pacientes con disfunción diastólica.

La incidencia de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada tiende a ser cada vez más frecuente (181), habiéndose descrito un aumento de su prevalencia en los últimos 15 años (181). De hecho, en estudios ecocardiográficos poblacionales en pacientes que han sido diagnosticados de insuficiencia cardiaca, el 40-71% tenían disfunción diastólica, bien aislada o asociada a disminución de la fracción de eyección (181, 391). A pesar de estos datos la mayoría de los estudios realizados excluyen a los pacientes con fracción de eyección mayor del 40%. En el trabajo ya clásico de Heiat et al, se llega a cuantificar esta cifra en un 63% de los estudios y un 70% de los pacientes, que excluyen explícitamente la disfunción diastólica (382).

La presencia de **fibrilación auricular** en el fallo cardiaco es frecuente, coexistiendo muchas veces y pudiendo predisponer la una a la otra (392). En el estudio de Framingham Heart Study el 22% de los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca tenían también fibrilación auricular en un seguimiento medio de 4,2 años (tasa de incidencia del 5,4% por año). La prevalencia de esta arritmia en el contexto del fallo cardiaco es muy variable, dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la clase funcional de la NYHA, siendo <10% con clase funcional I y del 50% con clase funcional IV (393).

En nuestro estudio la presencia de fibrilación auricular al ingreso fue del 36,2%, diagnosticándose de novo 38 nuevos casos (13,4%) durante el estudio, de manera que al alta el 49,6% de los pacientes tenían este diagnóstico. Este hecho es totalmente concordante con la literatura (377, 380, 383) en función de la avanzada clase funcional de nuestros pacientes, estando en clase III de la NYHA el 50,9% de los casos al ingreso. El tipo más frecuente de fibrilación auricular en nuestra serie era la fibrilación auricular permanente (73,6%), seguida por la de reciente diagnóstico (15,0%) y la paroxística (11,4%). Estas cifras están dentro de los valores esperados, en función de la clase funcional basal comentada, y del hecho de que al ingreso prácticamente todos los pacientes estaban en clase funcional IV de la NYHA.

En el estudio desarrollado por Tsang se observó que la disfunción diastólica era un predictor independiente de aparición de fibrilación auricular en pacientes mayores, desarrollando fibrilación auricular no valvular un 9,5%, tras un seguimiento medio de 4 años (394). En nuestra serie se observó una prevalencia significativamente mayor de fibrilación auricular en los pacientes con función sistólica conservada.

Al analizar la **comorbilidad** de nuestros pacientes mediante el índice de Charlson, la puntuación global media obtenida fue de 4,4 (DE: 2,5) y la del índice de Charlson ajustado por edad de 7,6 (DE: 2,6), valores muy superiores a los referidos en la literatura en pacientes geriátricos con insuficiencia cardiaca, incluso con edades medias más avanzadas, en los que se han publicado índices de Charlson desde 2,5-3,3 (395, 396). La **diabetes mellitus** estaba presente en casi los 2/3 de los pacientes, con un porcentaje de lesión de órganos diana del 42%, siendo esta cifra mucho más elevada que en las series previamente publicadas (29, 30, 290, 302-310). La **hipertensión arterial** se encontró en un 77,3% de los casos, que es una cifra similar a la publicada en la literatura española (81,2%) (383), pero superior a la referida en la mayoría de las series publicadas (29, 30, 290, 302-310).

En cuanto al diagnóstico de **insuficiencia renal**, en un intento de mejorar y simplificar la estimación del filtrado glomerular se han desarrollado diferentes fórmulas que, a partir de la creatinina plasmática, y teniendo en cuenta otras variables demográficas y antropométricas, pretenden calcular de manera fiable el filtrado glomerular. Las más utilizadas en la práctica clínica son las fórmulas de Cockcroft-Gault y las ecuaciones del Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD).

La presencia de enfermedad renal crónica conocida al ingreso fue del 18,4% y tras estudio hospitalario la prevalencia final de insuficiencia renal crónica grupo 3 o superior de la National Kidney Foundation (397) en la muestra fue del 58,9-65,6%, según se utilizaran las fórmulas de MDRD o Cockcroft respectivamente. Esta cifra es muy superior a la publicada en series españolas (10,5-45%) (328, 377, 378, 383). Este hecho viene a insistir en lo comentado previamente, y es la importante comorbilidad de nuestros pacientes. Con respecto a la comparativa con trabajos extranjeros, mediante la estimación de la tasa de filtrado glomerular se observan prevalencias más elevadas (30-50%) (321). En grupos de pacientes incluidos en ensayos clínicos suele observarse una prevalencia de insuficiencia renal menor que en las series no seleccionadas de la práctica clínica habitual. En los estudios SAVE (398) y VALIANT (318) (que incluyen pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca posinfarto) se observa una prevalencia de insuficiencia renal algo superior al 30%; datos similares se publicaron en el CHARM (115). Para el correcto análisis de estos datos debe tenerse en cuenta que para participar en este último estudio se requería que los pacientes presentasen una creatinina inferior a 3,0 mg/dL, hecho que sin duda condiciona una infraestimación de los casos de insuficiencia renal en el conjunto de pacientes con insuficiencia cardiaca.

El registro ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) que incluye 105.388 pacientes con insuficiencia cardiaca que han sido hospitalizados en Estados Unidos,

muestra que un 30% de ellos tenían como diagnóstico adicional insuficiencia renal crónica (399). De ellos el 20% tenía la creatinina plasmática mayor de 2,0 mg/dL, el 9% mayor de 3,0 mg/dL, y el 5% estaban en un programa de diálisis.

Cabe destacar que la simple determinación analítica de la creatinina plasmática como estimador del filtrado glomerular no es suficiente. Es conocido que la concentración de creatinina se ve afectada por la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta. Además es un marcador poco sensible de disfunción renal, incapaz de detectar fases leves de enfermedad renal, debiendo reducirse al menos un 50% el filtrado glomerular para que la creatinina empiece a elevarse por encima del rango de normalidad. Por ello, que la evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina (400-403).

Con respecto a las dos fórmulas utilizadas, los valores medios de filtrado glomerular estimados en la muestra fueron ligeramente inferiores para la fórmula de Cockcroft respecto al MDRD, y por consiguiente la prevalencia de insuficiencia renal fue ligeramente superior al utilizar el Cockcroft. Esto tiene importancia porque el Cockcroft como hemos comentado, puede sobreestimar el aclaramiento de creatinina en pacientes edematosos, hecho que se encontró en el 85,5% de los pacientes de nuestro estudio, con edemas periféricos documentados. Aparte el Cockcroft–Gault parece ser una fórmula menos precisa que el MDRD para el cálculo de la función renal en ancianos y pacientes obesos (404).

Ello podría explicar en parte esta diferencia entre ambas fórmulas, no obstante conviene recordar la falta de validación de la fórmula del MDRD en ancianos, que supone casi el 80% de nuestro estudio.

La valoración de la **capacidad funcional** es importante en la población geriátrica, empezando a predominar el criterio de capacidad funcional y de calidad de vida por encima de la edad cronológica.

El deterioro funcional para las actividades básicas de la vida diaria encontrado ha sido muy importante de forma que la prevalencia de dependencia al menos grave (grupos 3-5 de la escala de incapacidad física de la Cruz Roja) fue del 35,8%, mayor que en otras series en ancianos descritas en nuestro entorno, donde la mayoría de los pacientes tenían dependencia clasificadas como leves (395).

El 38,6% de los pacientes tenían un **deterioro cognitivo** evaluado por el test de Pfeiffer, pudiendo encuadrarse dentro del grupo de deterioro cognitivo moderado-grave al 22,4% de

los pacientes del estudio. Este valor es superior al reflejado previamente en la literatura española en pacientes con similares características a las nuestras (377).

En la población general un exceso de **peso** se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca y muerte (405-409). Cabe destacar el alto porcentaje de sobrepeso (42,6%) y obesidad (31,2%) observado en los pacientes del estudio de forma que dos de cada tres pacientes tenían sobrepeso u obesidad.

La **estancia** media de los pacientes fue muy elevada, superior a la estancia media del Servicio de Medicina Interna según la memoria anual del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín para el año 2005 (11,36 días) y para el año 2006 (11,72 días), y a la de otros estudios en nuestro medio (377, 410, 411), aunque similar a la descrita por Fernández Galante et al en 2006 (412).

En ello pueden influir distintos factores como la avanzada edad y el alto índice de comorbilidad de los pacientes que ingresan habitualmente en un Servicio de Medicina Interna, y el retraso en la realización de pruebas complementarias que dependen de otros Servicios. Además se incluyeron a pacientes que fueron trasladados a otros Centros Concertados, cuya estancia se contabilizó mientras permanecieron hospitalizados en nuestro Servicio. Por otra parte, al realizarse un muestreo sistemático, es posible que se incluyeran en el estudio algunos pacientes que estaban más tiempo ingresados, tanto por la mala evolución clínica del fallo cardiaco, como por el número y gravedad de la comorbilidad asociada. Además es posible que no se haya incluido algún paciente muy grave que falleciera en las primeras 24-48 horas.

1.2 Anemia

La prevalencia de anemia en nuestra serie fue muy alta (60,6%), encontrándose entre las más elevadas en relación con otros estudios. Se aproxima al 55% descrito por Silverberg (169) y también cercana al 49% descrito por Felker (145) o el 48% de Kosiborod (174). Sin embargo resulta bastante distante de las prevalencias entre el 12% y el 30% referidas en otras series (3, 139, 145, 154, 168, 171-175, 177, 413-416). Es obvio que la prevalencia de anemia difiere en función del punto de corte de hemoglobina utilizado para definir la anemia. Nosotros hemos utilizado 13g/dl en el varón y 12g/dl (según criterios de la OMS)(164) en la mujer, valores que se han utilizado en otras series (3, 139, 145, 154, 168, 171-175, 177, 413-416). Sin embargo, la

mayoría de autores han utilizado puntos de corte inferiores, de forma que la prevalencia de anemia observada en dichos estudios es inferior a la que se habría obtenido utilizando un punto de corte mayor, similar al utilizado por nosotros para la definición de anemia. De hecho, en nuestra serie, si consideramos como punto de corte un nivel de Hb de 12g/dl, la prevalencia de anemia disminuye a un 53,2%.

Los pacientes con anemia mostraron una **edad** media significativamente superior que los pacientes sin anemia tal y como se describe en la mayoría de las series (92, 413). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de anemia en función del sexo como ya se ha descrito por otros autores (92, 413). No obstante, predominan las series en que se observa un mayor porcentaje de mujeres entre los pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca (92, 413)

No se observó asociación entre la presencia de anemia y la **fracción de eyección** del ventrículo izquierdo (FEVI) lo que concuerda con lo publicado por varias series (92, 413, 414). Sin embargo, si observamos al igual que O'Meara (417) una asociación inversa significativa entre los valores de hemoglobina y la FEVI. De hecho otros autores describen una mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con anemia (92, 413).

Tampoco observamos asociación entre anemia y **grado funcional de la NYHA**, lo que coincide con lo descrito por Felker y Kaira (92, 145, 413, 414), aunque en la literatura se describe con mayor frecuencia peor grado funcional en los pacientes con anemia (92, 413).

En cuanto a la etiología de la insuficiencia cardíaca, en algunas series se describe menor prevalencia de la **cardiopatía isquémica** en los pacientes con anemia (92, 413), Sin embargo, nosotros, al igual que otros autores (92, 413), no observamos relación entre la anemia y la etiología de la cardiopatía. Tampoco observamos, al igual que Ezekowitz y Kosiborod (168, 174) y a diferencia de O'Meara (417) relación entre la presencia de anemia y **fibrilación auricular**.

Por otra parte si observamos una asociación entre la anemia y valores inferiores de **tensión arterial** sistólica y diastólica, hallazgos descritos previamente (418), aunque no de forma constante (414). En pacientes sin insuficiencia cardíaca la anemia reduce la resistencia vascular periférica lo que podría explicar los menores valores de tensión arterial diastólica observados. También observamos, en contra de lo esperado y referido en alguna serie (418), una

frecuencia cardiaca al ingreso significativamente menor en los pacientes con anemia, hecho que, por otra parte, también ha sido comunicado por otros autores (418).

El **BNP** ha sido asociado con una sobrecarga de volumen y presión en la insuficiencia cardiaca, por lo que parece razonable que fuera significativamente mayor en aquellos pacientes con anemia, dato que concuerda con la literatura, habiéndose descrito su elevación en pacientes con anemia (418).

Por otra parte los pacientes con anemia tenían valores de **colesterol total, HDL y LDL** significativamente menores que los pacientes sin anemia. Este hallazgo ha sido objetivado por otros autores (11). Quizás pudiera ser expresión de un peor estado nutricional en los pacientes con anemia.

Aunque muchos estudios han identificado la frecuente asociación de la anemia e insuficiencia cardiaca, pocos han estudiado de forma cuidadosa la relación entre la insuficiencia cardiaca y **comorbilidad**, especialmente con el índice de comorbilidad de Charlson. Se ha descrito que los pacientes con insuficiencia cardiaca muestran una comorbilidad superior que aquellos pacientes de su misma edad sin esta cardiopatía (396).

En nuestra serie, pocas patologías se asociaron de forma significativa con la presencia de anemia. Ni la diabetes, ni la hipertensión arterial se asociaron a la presencia de anemia lo que coincide con lo referido por otros autores, tanto para la diabetes (419-426) como para la hipertensión arterial (419-426). Sin embargo, en otras series se describe la asociación entre anemia y diabetes (419-426), anemia e hipertensión (419-426) e incluso con ambas patologías (417, 419-426). Si se observó, como era de esperar mayor prevalencia de anemia en pacientes con **neoplasia**. Esta asociación está ampliamente descrita (92, 413, 419-426) siendo sus causas múltiples (inflamación, sangrados internos o externos, hemólisis, hemofagocitosis, infiltración medular, quimioterapia etc.). La relación observada entre infección del tracto urinario con anemia, probablemente sea casual, siendo escaso el número de casos encontrados.

Lo que sí cabe destacar es la asociación altamente significativa entre anemia y el índice de **comorbilidad de Charlson**. Los pacientes con anemia mostraron una puntuación significativamente superior en el índice de comorbilidad de Charlson (4,8 puntos respecto a 3,7), como expresión de la pluripatología que presentaban. Esta diferencia fue muy significativa y se hacía aún más manifiesta al utilizar el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad, como expresión de la mayor prevalencia de anemia en pacientes mayores y pluripatológicos.

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad cada vez más frecuente en el anciano, población donde la comorbilidad es frecuente, bien relacionada con el problema cardíaco subyacente o con la edad (13). También la prevalencia de anemia en el anciano es importante, independientemente de su situación cardiológica (427). De hecho, los pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca tienden a ser ancianos, con más tratamiento farmacológico y mayor comorbilidad (167, 168, 170). Por ello, los resultados obtenidos eran esperables y de hecho se ha descrito asociación entre anemia e insuficiencia cardíaca y mayor comorbilidad en alguna serie (417). Sin embargo el índice de comorbilidad de Charlson ha sido poco analizado. En el estudio de Nordyke se observa, al igual que en nuestra serie, una puntuación significativamente mayor en los pacientes con anemia, (2,6 puntos en los pacientes con anemia vs 2,3 puntos en los pacientes sin anemia) (428). Es decir, los pacientes con anemia tienen mayor comorbilidad. Sin embargo, la puntuación obtenida por Nordyke en ambos grupos es bastante inferior a la observada en nuestra serie (4,8 puntos en los pacientes con anemia vs 3,7 en los pacientes sin anemia) (428). Ello refleja la gran comorbilidad asociada que presentan nuestros pacientes, que además es significativamente superior en los pacientes con anemia.

Dentro de la comorbilidad asociada a la insuficiencia cardíaca cabe destacar el deterioro de la función renal, por su frecuencia y por su asociación, en parte, al desarrollo de la anemia a (140, 141).

En nuestro estudio observamos una asociación significativa entre anemia e **insuficiencia renal**, de forma que los pacientes con anemia tenían un aclaramiento de creatinina significativamente inferior a los pacientes sin anemia, y valores de creatinina significativamente superiores, hecho totalmente esperable tal y como se describe en casi todas las series de pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca (3, 139, 145, 154, 168, 171-175, 177, 413-416). Podemos considerar la relación entre insuficiencia renal crónica y anemia bidireccional. Por una parte, la insuficiencia renal puede ser causa de anemia y de hecho, la anemia en estos pacientes es más prevalente según va disminuyendo el filtrado glomerular. Pero por otra parte, la anemia puede favorecer la progresión de la insuficiencia renal crónica en pacientes con insuficiencia cardíaca (3, 177, 217, 227). Además la anemia puede un predictor de riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia renal terminal (3, 177, 217, 227).

Los pacientes con anemia e insuficiencia cardiaca tenían un peor **grado funcional** que aquellos sin anemia. Tanto la prevalencia de anemia como el deterioro funcional aumentan con la edad y por ello no es de extrañar la asociación observada. Además se ha descrito que la anemia puede actuar como factor independiente en el deterioro funcional de pacientes mayores (280, 395). Algo similar ocurre con el **deterioro cognitivo** que se ha asociado a la presencia de anemia de forma independiente. Nuestros resultados están en consonancia con lo anterior, de forma que los pacientes con deterioro cognitivo tenían mayor prevalencia de anemia que los que tenían un test de Pfeiffer normal (429).

Observamos una asociación significativa entre anemia y menor **peso corporal** y peor **estado de nutrición** siguiendo una valoración subjetiva. Se ha comunicado asociación entre anemia y menor índice de masa corporal (11) (417). Resulta intuitivo pensar que los pacientes con anemia tengan peor estado nutricional, tal y como ha sido sugerido por Horwich (173, 430), quien al igual que nosotros también observó menores niveles de colesterol en los pacientes con anemia y que podría ser expresión de un peor estado de nutrición.

La **etiología** más frecuente de la anemia en nuestros pacientes fué la anemia de trastornos crónicos, tal y como se describe en la mayoría de las series (218). Se constató ferropenia como causa de anemia en prácticamente un 40% de los pacientes anémicos. En la literatura se describe déficit de hierro en menos del 30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia (218). Sin embargo, la deficiencia de hierro puede pasar desapercibida en los estudios analíticos habituales, así Nanas et al en 2006 (220) en una pequeña serie de 37 pacientes con disfunción sistólica grave y anemia, demostraron mediante aspirado medular déficit de hierro en el 73% de los pacientes, con una baja presencia de ferropenia en su muestra (5,4%). En nuestro estudio la presencia de ferropenia fue elevada, lo que sugiere la existencia de sangrado digestivo, probablemente oculto, secundario al alto porcentaje de pacientes ancianos antiagregados (48,6%) o anticoagulados al ingreso (23,4%) con mayor tendencia al sangrado digestivo (431).

El déficit de ácido fólico se observó en un 11,7% de los pacientes con anemia, datos esperados en el perfil de nuestra población en comparación con los datos publicados en la literatura (5-10%) (432). El déficit de vitamina B12 se constató en el 8,2% de los pacientes con anemia. Esta cifra es ligeramente inferior, aunque se aproxima bastante, a la proporcionada por otros autores en ancianos (10-24%) (433, 434).

Dentro del grupo de anemia de trastornos crónicos, que constituyó un 64,3% de las causas de anemia, un 26,3% era atribuible a insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min. Como se ha comentado en la introducción la anemia de la insuficiencia renal crónica es en la mayoría de los casos secundaria a una disminución de la producción de eritropoyetina por el riñón, en relación con la masa renal funcionante y la menor vida media de los glóbulos rojos (435). La anemia en estos pacientes es más prevalente según va disminuyendo el filtrado glomerular, especialmente en diabéticos, circunstancia que en nuestra población está presente en dos de cada tres pacientes (436). En el estudio NHANES sobre 15.000 pacientes, la prevalencia de anemia aumentaba desde un 1% con un filtrado glomerular de 60 ml/min/1,73m² a un 9% con un filtrado glomerular de 30 ml/min/1,73m², llegando hasta un 33-67% de pacientes con anemia cuando la función renal estaba por debajo de 15 ml/min/1,73m² (437).

Nosotros no observamos asociación entre el tratamiento con IECA y anemia. Sin embargo diferentes estudios han mostrado que los IECA producen anemia. Así en el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) se observó que el enalapril se asociaba con un descenso del hematocrito y un aumento de riesgo de aparición de anemia de novo (235) habiéndose implicado un descenso de la eritropoyetina o cierto grado de resistencia a la misma.

Otro apartado que es difícilmente analizable en nuestro estudio es la hemodilución como causa de anemia en la insuficiencia renal crónica (230), ya que como hemos visto en nuestro estudio hasta el 85,5% de los pacientes tienen edemas periféricos. Finalmente en 37 pacientes con anemia (21,6%) no se identificó la causa de la misma. Esta cifra es equiparable a la descrita por otros autores (220).

En nuestro estudio sólo dos pacientes estaban en tratamiento con Eritropoyetina a su ingreso (1,2 % de los pacientes con anemia) y al alta recibieron dicho tratamiento 7 pacientes (4% del total de pacientes con anemia). No fué un objetivo del estudio evaluar el efecto de la corrección de la anemia, aunque es un aspecto de gran interés. De hecho, ha sido evaluado en ensayos de pequeño tamaño sugiriendo beneficio en el tratamiento (169, 248, 250, 438). En un ensayo con 32 pacientes el tratamiento con EPO subcutánea y hierro intravenoso hasta alcanzar un valor de Hb superior a 12,5 g/dl, se asoció a menor mortalidad, mejoría de la clase funcional, aumento de la FEVI y menor estancia hospitalaria (250). No obstante estos hallazgos necesitan ser confirmados en ensayos clínicos más robustos antes que la EPO pueda ser recomendada en la corrección de la anemia en la insuficiencia cardiaca.

Recientemente se han publicado los resultados del mayor ensayo multicéntrico para evaluar el tratamiento de la anemia de la insuficiencia cardiaca, STAMINA-HeFT (Study of Anemia in Heart Failure-Heart Failure Trial) (439). En este estudio, se incluyó a 319 pacientes con FEVI $\leq 40\%$ y hemoglobina plasmática entre 9 y 12,5 g/dL que fueron aleatorizados para recibir darbepoietina alfa subcutánea o placebo. Se observó una tendencia sin significación estadística hacia la disminución de la mortalidad al año en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento. Además, el tratamiento con darbepoietina alfa no mejoró la clase funcional de la NYHA, ni la calidad de vida comparado con placebo. En estos momentos está en curso el ensayo RED-HF (Reduction of Events with Darbepoietin in Heart Failure Trial) que finalizará en 2010 y que piensa clarificar la relación de este fármaco con la supervivencia de la insuficiencia cardiaca.

Por otra parte existe preocupación de que la corrección de la anemia pueda ser perjudicial en estos pacientes (253). De hecho en un ensayo clínico controlado con EPO en 1233 pacientes con insuficiencia renal terminal que tenían además insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica se observó un mayor riesgo de muerte o infarto de miocardio no fatal en los pacientes que normalizaban el hematocrito (42%) (253). Los posibles mecanismos que explican este efecto adverso de la EPO pudieran ser el empeoramiento de la hipertensión arterial, el aumento del riesgo de trombosis y el aumento de la liberación de endotelina (145).

Se ha descrito que la anemia influye también en la **hospitalización**, encontrando relación entre la hemoglobina y el número de ingresos por insuficiencia cardiaca en el año precedente (3, 172, 174). En nuestro estudio observamos una asociación muy significativa entre la presencia de anemia e ingresos previos (46,8% de pacientes con anemia habían ingresado previamente frente a un 24,3% de los pacientes sin anemia).

Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en el porcentaje de **reingresos** entre los pacientes con o sin anemia aunque los pacientes que reingresaron mostraron mayor prevalencia de anemia.

1.3 Mortalidad

La mortalidad global al año en nuestra serie fue del 39,8%. En otras series la mortalidad cruda al año por insuficiencia cardiaca ha variado, siendo del 44,5% en el Scottish Heart Failure Study Project (79), del 43% para varones y 36% para mujeres en el Framingham Heart Study (81), por

encima del 20% en el Swedish Study (440), así como el del Canadian Institute for Health Information Database (74), del 23-28% para el Rochester Epidemiology Project (441) y del 27,5% en beneficiarios de medicare con edad superior a 65 años (442).

La mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca varía en función de que se trate de seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca en población general, es decir, casos con insuficiencia cardiaca “incidentes” con seguimiento en el tiempo, o de pacientes que han sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca. En población general, tanto en estudios americanos (Framingham Heart Study) (81) como británicos (Hillingdon Heart Failure) (78) la supervivencia al año tras el debut del fallo cardiaco fue del 70%. Cinco años después solamente el 35% de los participantes en el estudio Framingham estaban vivos. Las tasas de supervivencia el estudio Rotterdam fueron algo más favorables, de manera que la supervivencia fue del 89%, 79% y 59% a los 12 meses, 2 años y 5 años respectivamente (24). La supervivencia al año en un estudio suizo fue del 77% (443). Las diferencias anteriores fueron atribuibles a las diferencias en la selección de los pacientes y la definición de fallo cardiaco aplicado. Por ejemplo en el estudio Rotterdam la mayoría de los pacientes incluidos tenían insuficiencia cardiaca de características leve. Datos más recientes de este último estudio incluyó a aquellos pacientes con hospitalización por fallo cardiaco de debut y por tanto más graves, con lo que el pronóstico empeoró, con supervivencia del 63%, 51% y del 35% a los 6 meses, 2 años y 5 años respectivamente (444).

Cuando se comparan los datos anteriores con la literatura de los pacientes hospitalizados el panorama cambia completamente. En el estudio Leicestershire desde 1993-2001 con 12220 pacientes hospitalizados, la supervivencia al año fue del 57% (445). Los datos de nuestro estudio, con una supervivencia al año del 60,2%, se aproximan más a los observados en estas últimas series de pacientes seguidos tras un ingreso hospitalario. En contraste con estos datos, las tasas de supervivencia de participantes tratados con placebo en grandes ensayos clínicos aleatorizados tienden a infraestimar la mortalidad global, porque esos pacientes claramente no representan en absoluto al paciente “habitual” con insuficiencia cardiaca. Por ejemplo en un metaanálisis con betabloqueantes se observó una mortalidad al año en el grupo placebo del 12% (41).

Los pacientes que fallecieron tenían una **edad** media significativamente mayor que los pacientes que sobrevivieron, en concordancia con lo referido en la literatura (72, 74, 82, 83) De hecho, una menor edad se ha asociado con mejor pronóstico en la insuficiencia cardiaca (74, 81-83)

El **sexo** masculino se asoció con una mortalidad significativamente superior al año respecto al sexo femenino, de manera concordante con los datos publicados en varias series (75, 81, 88). Incluso se ha descrito que el sexo masculino es un predictor independiente de mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca (75, 81, 88). El mecanismo subyacente del mejor pronóstico de las mujeres con fallo cardiaco no se conoce exactamente, no habiéndose explicado por las causas etiológicas ni por la fracción de eyección (92).

No hemos encontrado asociación entre ningún tipo de **cardiopatía** y mayor mortalidad al año, sin tener representación en nuestra serie de enfermedades que se conocen se asocian con un mejor (cardiopatía periparto) o un peor pronóstico (enfermedades infiltrativas miocárdicas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tratamiento con doxorubicina o conectivopatías) (93). La cardiopatía isquémica no se asoció con una mayor mortalidad en contra de lo referido en la literatura (93), hecho que se puede explicar por la alta prevalencia de cardiopatía isquémica demostrada clínicamente, lo que asociado con el elevado porcentaje de diabéticos de la muestra (65,5%), con un mayor riesgo de aterosclerosis e isquemia silente (446-448), haga prácticamente general y no discriminativa la existencia de cardiopatía isquémica subyacente.

En cuanto al pronóstico y el **tipo de disfunción ventricular** observamos una mayor mortalidad en los pacientes con fracción de eyección inferior al 40% o inferior al 50%, hallazgos referidos por otros autores (80). En líneas generales, parece que la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada tiene un mejor pronóstico que la disfunción sistólica, no obstante, la carga de morbimortalidad es muy alta (121, 146, 387, 388). Datos del estudio de Framingham Heart, del VHeFT, y del Cardiovascular Health Study han mostrado que la disfunción diastólica se asociaba con un mejor pronóstico que la disfunción sistólica (mortalidad anual 8-9% versus 15-19%) (80, 146, 449). También en la serie de Owan, que evaluó a 6076 pacientes en un periodo de 15 años, se describe una menor mortalidad en pacientes con función sistólica preservada (147). Sin embargo, se ha observado con el paso de los años una mejoría de la supervivencia en pacientes con disfunción sistólica pero no ha ocurrido lo mismo con la disfunción diastólica (80, 146, 449).

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática con función sistólica conservada está menos definido que el de la disfunción sistólica. De hecho, no existe unanimidad en cuanto a la mejor supervivencia de pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada. El registro OPTIMIZE- HF es una importante base de datos

americana con 21149 pacientes con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada (450). En estos pacientes no se encontraron diferencias significativas en mortalidad y/o reingresos a los 90 días del alta hospitalaria, tomando como fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal tanto >40% como >50%. Esos resultados confirman observaciones previas de que la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada es muy frecuente, y su representación en los ensayos clínicos aleatorizados es pobre (87, 181, 451-454). El estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) con más de 26000 pacientes hospitalizados con función sistólica normal obtiene unos resultados similares a los del OPTIMIZE-HF (454). Los hallazgos de estas series se podrían explicar por la mayor edad de los pacientes con disfunción diastólica y la mayor comorbilidad.

En cuanto al pronóstico de la **fibrilación auricular** como predictor de mortalidad en la insuficiencia cardiaca no hay datos definidos en los estudios realizados, fundamentalmente en los estudios SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) (455), CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) (456) y V-HeFT (Veterans Affairs Vasodilator-Heart Failure Trial) encontrándose aumento de mortalidad en los dos primeros, sin demostrarse diferencia significativa a los dos años de seguimiento en los objetivos de muerte u hospitalización en el V-HeFT I y II (457). En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas al año entre la mortalidad de los pacientes en relación con la presencia de esta arritmia.

Se encontró asociación entre unas menores cifras de **tensión arterial**, tanto sistólica y diastólica y un aumento de la mortalidad a los 12 meses. Esto se ha descrito previamente (458, 459) y probablemente traduce un menor gasto cardiaco y una menor perfusión tisular. En el ensayo SOLVD por cada descenso de 10 mmHg en la presión arterial media se asociaba con un aumento del 14% de la mortalidad cardiovascular (458).

También se encontró una asociación de la **frecuencia cardiaca** con la mortalidad de forma contraria a lo publicado (124) en el sentido que una elevada frecuencia cardiaca se asocia a un peor pronóstico vital, probablemente reflejando una activación del sistema nervioso simpático.

En nuestro caso los pacientes que fallecían al año tenían una menor frecuencia cardiaca. Una posible explicación a este fenómeno tiene su base en el ensayo CIBIS II, donde la eficacia del

betabloqueo con bisoprolol y de forma asociada la disminución de la frecuencia cardiaca fueron cuestionables como reductores de mortalidad en los pacientes con fibrilación auricular (124). En dicho estudio la prevalencia de fibrilación auricular era del 20,5%, muy inferior a la encontrada en nuestra serie (49,6%).

La elevación de **BNP** al ingreso se asoció de forma significativa con la mortalidad como era de esperar y ya descrito tanto en insuficiencia cardiaca sintomática (128, 131, 460-462) como asintomática (231, 463-465), de manera que por cada ascenso de 100 pg/mL en plasma se asocia con un aumento de 35% en el riesgo relativo de muerte (127). En un análisis de más de 4000 pacientes del estudio Val-HeFT, los pacientes con concentración de BNP en el cuartil superior de forma basal mostraron una mortalidad significativamente mayor a los dos años que los pacientes con BNP en el cuartil inferior (32,4 vs 9,7%) (128).

Los pacientes que fallecieron mostraron unos valores significativamente inferiores de **triglicéridos**. Sin embargo no se observaron diferencias significativas en los valores de colesterol total o sus fracciones. En la literatura se ha descrito la asociación entre niveles más elevados de colesterol y mayor supervivencia, denominándose “la paradoja del colesterol”, hallazgo también descrito para un mayor IMC (466). Esto traduce una “epidemiología inversa” de la insuficiencia cardiaca, por lo que aquellos factores de riesgo vascular que se asocian a un peor pronóstico vital en la población general como la obesidad, la hipocolesterolemia, y valores elevados de tensión arterial se asociarían con una mayor supervivencia (467, 468). Con esta hipótesis la administración de estatinas en la insuficiencia cardiaca podría ser perjudicial, por lo que existen varios estudios en curso para definir exactamente su papel en esta población. En nuestra serie es de destacar la elevada prescripción de estatinas (44,3% al ingreso y 45,7% al alta), similar a la de otro estudio español en atención primaria (43,4%) (383). Esto quizá juegue un papel en los niveles de colesterol encontrados y en la falta de diferencias significativas.

Por otra parte se encontraron diferencias de la **VSG** y la **PCR** en relación con la mortalidad, como ya era conocido (155, 469-471), de manera que valores aumentados de estos marcadores de inflamación se asocian a un peor pronóstico.

El **índice de comorbilidad de Charlson** fue desarrollado para pacientes hospitalizados como factor pronóstico de mortalidad hasta 10 años tras el alta hospitalaria (369). Desde entonces se ha empleado como cuestionario en diferentes situaciones, (177, 472-476), incluyendo pacientes con insuficiencia cardiaca, especialmente en población geriátrica (74, 395, 396).

Los pacientes con insuficiencia cardiaca muestran una comorbilidad (396) y mortalidad (477) superior que aquellos de su misma edad sin esta cardiopatía. Esto quizás explica en parte el mal pronóstico de nuestra serie, con una elevada edad media y una altísima comorbilidad. De hecho se ha publicado en este sentido una amplia cohorte retrospectiva en Canadá sobre 38.702 pacientes que apoya nuestros resultados, con una mortalidad al año del 50,6% en aquellos pacientes con un índice de Charlson ≥ 3 , llegando al 60,7% en los pacientes con más comorbilidad, que se acercan aún más al perfil tipo de nuestro estudio (74).

Dentro de los parámetros analizados en el índice de Charlson resultaron predictores de mortalidad de forma estadísticamente significativa la existencia de **neoplasia** con o sin metástasis, así como la **insuficiencia renal crónica** y la **enfermedad cerebrovascular** circunstancias ya descritas previamente en la literatura (328, 477).

La presencia de **neumopatía crónica**, la mayoría de los casos EPOC, no se asoció con una mayor mortalidad hecho que contrasta con otra serie publicada en 2007 (477), aunque la prevalencia de EPOC en nuestro estudio fue algo inferior a otros trabajos realizados en nuestro país (23,0% versus 30,6%)(377).

La **diabetes mellitus**, mostró una elevada prevalencia en nuestro estudio, bastante superior a la publicada en otras series (29, 30, 290, 302-310). La diabetes mellitus se asocia con una mayor mortalidad (94, 116, 118, 119) (74, 313, 314) y reingresos hospitalarios (312), lo que concuerda con la alta mortalidad de nuestra serie, si bien nosotros no hemos encontrado una asociación significativa entre ambas variables. Esto quizás es debido precisamente a lo comentado anteriormente, en relación con la elevada comorbilidad de la serie, donde otras patologías asociadas (anemia o insuficiencia renal crónica) son tan frecuentes que hacen perder papel a la diabetes como predictor aislado de mortalidad. Concretamente uno de los mayores estudios realizados sobre 7599 pacientes de forma retrospectiva en el CHARM, donde se demostró que la diabetes era un predictor de mortalidad, la media de edad de los pacientes era 15 años inferior, la prevalencia de diabetes era en torno al 25%, y la comorbilidad muy inferior a la nuestra (117). De hecho en un análisis retrospectivo del estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), los diabéticos asociaban mayor una mortalidad global en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica (riesgo relativo 1,37 comparado con 0,98 en el grupo sin cardiopatía isquémica) (303). En nuestro estudio la prevalencia de diabetes y de cardiopatía isquémica como hemos visto es muy elevada, lo cual dificulta enormemente además el estudio por grupos de riesgo.

La **hipertensión arterial** no se asoció con la mortalidad en el seguimiento, como ya se ha publicado (74). No obstante otras series sí que la incluyen como un factor significativamente asociado con una mayor mortalidad de la insuficiencia cardiaca (117).

La **depresión** como antecedente previo al ingreso ha sido un predictor de mortalidad a los 12 meses, como ya ha sido descrito previamente en la literatura (478). Esta asociación es explicable por el hipercortisolismo y activación del simpático, así con una elevación de los niveles de citoquinas circulantes, una variabilidad disminuida de la frecuencia cardiaca y quizás una mayor actividad plaquetaria en los pacientes con depresión (479-482). Quedaría en este punto por dilucidar aún, el hipotético beneficio pronóstico que supondría un tratamiento de esta patología (478).

Otras enfermedades se han asociado con mayor mortalidad en la insuficiencia cardiaca de forma inconstante con estudios contradictorios, como la demencia, las enfermedades reumatológicas y la enfermedad vascular periférica (74, 477).

La importancia de la comorbilidad, como hemos visto, viene dada por el efecto que produce sobre la morbimortalidad de la insuficiencia cardiaca, además del impacto sobre el gasto sanitario, que es susceptible de mejorar con intervenciones terapéuticas especializadas (483, 484). De hecho McMurray ha llegado a afirmar que la comorbilidad y la edad son los principales determinantes del pronóstico en la insuficiencia cardiaca (13). Sin embargo, este tipo de pacientes no es el que habitualmente se incluye en los ensayos clínicos farmacológicos (485).

En nuestro estudio, al ajustar la anemia con la **insuficiencia renal**, ambos se mostraron como factores pronósticos independientes de mortalidad. Ya se ha referido que la insuficiencia renal se asocia de forma independiente con la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, tanto con disfunción sistólica como diastólica. El deterioro de la función renal es reconocido como un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad (321, 486-488). Diversas publicaciones han puesto de relieve la asociación entre el deterioro de la función renal y el pronóstico de pacientes con diferentes formas de presentación clínica de enfermedad cardiovascular (140, 223, 489, 490).

En el estudio CHARM (Cardesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), se observa una relación entre diferentes niveles de filtrado glomerular y la combinación de mortalidad de origen cardiovascular, así como la necesidad de hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, tanto en pacientes con función sistólica

deprimida como en pacientes con función sistólica preservada, aunque la relación era más estrecha en los pacientes con función deprimida. Asimismo se observó una relación lineal entre la mortalidad cardiovascular y el filtrado glomerular renal, concluyendo que el nivel de disfunción renal era un importante predictor independiente de mortalidad o reingreso (115).

En un metaanálisis de 16 estudios que evaluaban la relación entre deterioro de la función renal y mortalidad en 80.098 pacientes hospitalizados y comunitarios con insuficiencia cardíaca, se encontró que la presencia de cualquier grado de insuficiencia renal se asoció con un aumento de mortalidad de cualquier causa. Además la mortalidad aumentaba según iba empeorando la función renal, con un aumento del 15% de riesgo para cada aumento de 0,5 mg/dL en la creatinina y un 7% del riesgo para cada descenso de 10 ml/min del filtrado glomerular renal (20).

Aunque la evidencia científica disponible actualmente coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina (400-403), en un amplio estudio retrospectivo del Medicare americano se observó en pacientes con edad ≥ 65 años que la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre eran potentes predictores de mortalidad al alta hospitalaria en un año de seguimiento (491).

En nuestra serie todos los parámetros funcionales utilizados para estimar el filtrado glomerular renal se relacionaron significativamente con la mortalidad a los 12 meses ($<0,001$). Esto concuerda claramente con la literatura comentada al respecto (3, 115, 140, 184, 223, 321, 375, 489).

El deterioro de la función renal, con aumento de creatinina se asocia no sólo con aumento de la mortalidad sino también con un aumento en la estancia media y costes hospitalarios (331, 334, 335, 492). La asociación entre el empeoramiento de la función renal con un peor pronóstico se ha mostrado independiente del grado de disfunción renal o cardíaca y otras covariables (111, 331, 333, 492, 493). No queda totalmente claro, de todas formas, si este deterioro renal contribuye por sí mismo al aumento de la mortalidad o si simplemente es un marcador de una enfermedad cardíaca o renal más grave.

Los pacientes con un grado de insuficiencia renal más avanzado muestran un peor perfil de riesgo cardiovascular, lo que indica que también en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca, las enfermedades renal y cardiovascular discurren de forma paralela. Esto se explica porque la insuficiencia renal es muy prevalente en pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, y que su coexistencia se asocia con una aterosclerosis coronaria más

avanzada (321). De hecho se ha descrito una asociación inversa entre el filtrado glomerular renal y la prevalencia de la cardiopatía isquémica (321).

De hecho con el reconocimiento cada vez mayor de que la enfermedad renal es un potente equivalente de enfermedad cardiovascular, las guías clínicas de la American Heart Association (494), el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure(495), la National Kidney Foundation (397), la National Kidney Disease Education Program (496) y la European Society of Hypertension (497) han recomendado el estudio rutinario de la función renal en los pacientes con factores de riesgo vascular o en aquellos con enfermedad cardiovascular conocida usando las ecuaciones de predicción basadas en la creatinina (494), especialmente el cálculo del MDRD (397, 496). Por lo tanto, muchos laboratorios han comenzado a añadir a sus informes analíticos de rutina el MDRD o la estimación del filtrado glomerular renal.

Datos recientes indican que el trasplante renal podría constituir una excelente alternativa terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal terminal. Se ha demostrado un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mejoría de la capacidad funcional e incremento de la supervivencia en 103 pacientes con insuficiencia cardíaca por deterioro de la función sistólica (fracción de eyección <40%) e insuficiencia renal terminal sometidos a trasplante renal (498, 499). A la luz de estos resultados, la insuficiencia cardíaca no debería ser una contraindicación par el trasplante renal en pacientes con insuficiencia renal terminal.

La mortalidad fue superior en los pacientes con peor **capacidad funcional** de una manera significativa. Esto ya se ha referido en la literatura publicada previamente. La dependencia para las actividades básicas de la vida diaria se ha mostrado como predictor de mortalidad intrahospitalaria (500). Además, una baja funcionalidad previa se ha asociado no sólo con una mayor mortalidad sino también con un mayor número de reingresos en los pacientes con insuficiencia cardíaca (3, 395, 500). El impacto de la insuficiencia cardíaca puede disminuir la calidad de vida del paciente anciano y provocar un deterioro de las actividades básicas de la vida diaria (501).

Los pacientes con **alteraciones cognitivas** presentaron una mortalidad superior a los 12 meses. Estos datos también han sido referidos por otros autores (502, 503). El deterioro cognitivo es uno de los indicadores de fragilidad, un concepto que aún no está bien definido en la literatura

y que comprende un conjunto de condiciones clínicas como la limitación de la movilidad con tendencia a las caídas, la polifarmacia, la comorbilidad, el bajo nivel socioeconómico, la desnutrición y el deterioro cognitivo (502), circunstancias que se ajustan a la mayoría de los pacientes de nuestro estudio. La fragilidad se asocia a una mayor mortalidad en los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca, siendo el deterioro cognitivo uno de los pilares de dicho diagnóstico. Además contribuye a la falta de adherencia terapéutica de la insuficiencia cardíaca, lo que conlleva un mayor número de reingresos y una mayor mortalidad (502, 503). Por otra parte el deterioro cognitivo parece ser un problema frecuente en la insuficiencia cardíaca, siendo probablemente la hipoperfusión cerebral el mecanismo fisiopatológico principal que lo explique (504).

El test de **calidad de vida** según las viñetas de la COOP/WONCA no se asoció con la mortalidad final. Solamente, si se analizaban cada uno de los ítems por separado, la presencia de una peor forma física o un menor cambio del estado de salud se relacionaban significativamente con la mortalidad al año. Esto quizás puede hacer referencia a la refractariedad de la insuficiencia cardíaca durante el ingreso hospitalario y al peor grado funcional de la NYHA del paciente, hecho ya conocido que se asocia con una mayor mortalidad (29, 31, 120, 149, 505).

En cuanto a la **evaluación nutricional**, en la población general un exceso de peso se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y muerte (405-409). En nuestra serie la presencia de un mayor índice de masa corporal se asoció con una menor mortalidad de manera estadísticamente significativa. Estos datos que *a priori* podrían parecer difíciles de explicar, ya están siendo ampliamente debatidos en los últimos años en la literatura. Esta circunstancia se ha denominado “la paradoja de la obesidad”, haciendo referencia a la menor mortalidad de aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen sobrepeso u obesidad, frente a aquellos con un menor índice de masa corporal (24, 430, 506-510). De manera que un mayor índice de masa corporal conduce a una mayor supervivencia entre aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca estable, por lo que las recomendaciones de ajuste de peso para la población general, quizás no sean totalmente apropiadas para los pacientes con fallo cardíaco. La posible explicación para esta paradoja no se conoce. El aumento del gasto cardíaco y de la demanda miocárdica en combinación con una mayor prevalencia de disfunción endotelial que está presente en los pacientes con sobrepeso u obesidad, puede hacer que se diagnostique antes la insuficiencia cardíaca, de forma más precoz, que en aquellos pacientes con índice de masa corporal menor. Las últimas guías

clínicas de la ACC/AHA no entran en valoraciones sobre el índice de masa corporal, recomendando solamente su cálculo en la exploración física inicial de los pacientes con insuficiencia cardiaca(1).

Por otra parte, también puede jugar un papel pronóstico la caquexia cardiaca, que se observa en aquellos casos de insuficiencia cardiaca avanzada, y que no tiene una clara definición pero se caracteriza por una pérdida de peso significativa en ausencia de edema periférico (215, 511-514). Nosotros observamos que los pacientes que fallecieron tenían un menor peso y peor estado nutricional valorado de forma subjetiva. También los menores niveles de triglicéridos y de albúmina en estos pacientes que fallecieron pudieran traducir un peor estado nutricional. Se ha descrito que los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada están malnutridos, con una ingesta calórica y proteica inadecuada para sus necesidades energéticas (160). Además estos pacientes tienen niveles inferiores de factor de crecimiento insulina-like tipo 1 (515-517), y niveles superiores de renina plasmática, catecolaminas y citoquinas inflamatorias (77, 518, 519). Estos factores se asocian con anorexia y pérdida de masa muscular que son una de las características definitorias de la caquexia cardiaca, y se han asociado con un peor pronóstico (158).

La presencia de **anemia** se asoció a la mortalidad, de manera que los pacientes con anemia tenían una mayor mortalidad significativamente superior al año de seguimiento. Estos resultados eran totalmente esperables y coinciden con la literatura al respecto (3, 139, 145, 154, 168, 171-175, 177, 413-416).

Lo que supone una particularidad de esta serie es el mal pronóstico de la anemia, con una mortalidad a los 12 meses del 82,0%, (Falta en resultados) mucho mayor que el resto de las series publicadas, como se detalla en la siguiente tabla. **Tabla 140.**

Autor	Año	Tipo	N	T	Edad Media	Prevalencia anemia	Definición anemia	FEVI	Mortalidad
Silverberg (169)	2000	P	142	7 m (media)	70	55,6%	Hb <12	32,5% (media)	- Estudio de intervención con EPO y Fe
Al-Ahmad (139)	2001	R	6563	33,4 m (media)	60	4%	Hto <35%	<35%	- OR 1,027 por cada 1% descenso del Hto (IC 95% 1,015-1,038)
Horwich (173)	2002	R	1061	16 a	52	30%	Hb <13/12	<40%	- 20% en primer año - 34% a los 5 años - OR 1.13 por cada descenso de 1 g/dL de Hb (IC 95% 1,045-1,224)
Felker (172)	2003	P	949	60 d	65	49%	Hto <13/12	23% (media)	- 12% de aumento de riesgo de muerte/rehospitalización por cada descenso de 1 g/dL de Hb
Mozaffarian (177)	2003	P	1130	15 m (media)	65	20%	Hto <37,6%	<30%	- 29 muertes/100 personas-año - OR 1,12 (IC95% 1,01-1,05) por cada descenso de 1% del Hto
Ezekowitz (168)	2003	R	12065	8 a 573 d (media)	78	17%	ICD-9	DVI leve (media)	- 38% en el primer año - 59% a los 5 años - OR 1,34 (IC 95% 1,24-1,46)
Kosiborod (175)	2003	R	2281	12 m	79	48%	Hto ≤37%	40%	- OR 1,02 (IC 95% 1,01-1,04) por cada descenso de 1% del Hto
Kaira (414)	2003	R	552	3 a	76	18%	Hb <11,5	DVI leve (media)	- 62% a los 3 años - OR 0,92 (IC 95% 0,87-0,97)
Nordyke (428)	2004	P	8569	12 m	76	40,2	Hb <12	-----	- Un descenso de 1 g/dL de la Hb aumentaba la mortalidad un 8,7%
Ishani (235)	2005	P	6797	12 m	60	18,4%	Hto <39/36%	<35%	- OR 1,44 (IC 95% 1,31-1,66) para anemia prevalente - OR 2,08 (IC 95% 1,82-2,38) para anemia incidente

Sharma (178)	2004	P	3044	12 m	71,5	-----	Valor de Hb/Hto	31% (FE medio)	- 16,9% en el primer año
Anand (171)	2004	R	912	6 m (media)	62	12%	Hb <12%	<30%	- 28% en el primer año - 56% mortalidad/hospitalización por insuficiencia cardiaca
Anand (154)	2005	R	5010	12 m	64	23%	Hb <13/12	26,5% (media)	- OR 1.39 (IC 95% 1,2-1,57)
Maggioni (415)	2005	P	7421	12 m	64,5	12,7%	Hb <12/11	30% (media)	- 25,9% en el primer año - OR 1,54 (IC 95% 1,20-1,97)
Kosiborod (174)	2005	R	50405	12 m	79,4	-----	Valor de Hb/Hto	-----	- RR 1,51 (IC 95% 1,35-1,68) con un Hto <24%
Lupon (520)	2005	p	341	1 a	65,4	30%	Hb <12	31,6 (media)	- 17% en el primer año - OR 3,5 (IC95% 1,62-7,86)
Komajda (413)	2006	P	3029	58 m (media)	62	15,9%	Hb <13/12	<35%	- OR 1,47 (IC95% 1,27-1,71) mortalidad de toda causa - OR 1,28 (IC95% 1,14-1,44) para muerte u hospitalización
O'Meara (417)	2006	P	2653	38 m (media)	66	26%	Hb <13/12	38,5% (media)	- 133 muertes/1000 pacientes-año

Tabla 140. Análisis comparativo de los principales estudios pronósticos de insuficiencia cardiaca y anemia

De forma tradicional el papel de la anemia en la insuficiencia cardiaca era visto más como un resultado de la enfermedad renal más que como un factor independiente de riesgo. Pero existen numerosos estudios que muestran que ambos son factores independientes en el riesgo de muerte y hospitalización de este grupo de pacientes, con una mortalidad especialmente alta cuando las dos condiciones se presentan de forma conjunta (139, 176, 230, 521, 522), hallazgo coincidente con nuestros resultados. En numerosas series incluyendo subanálisis de grandes ensayos clínicos como ELITE II (the Evaluation of Losartan in the Elderly II), PRAISE (the Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), RENAISSANCE (the Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) y SOLVD (the Studies of Left Ventricular Dysfunction) se ha identificado la anemia como un factor potente de riesgo independiente de aumento de hospitalización y muerte (3, 171, 173, 174, 176-178, 249). De forma más concreta se asocia con muerte relacionada con insuficiencia cardiaca progresiva, más que con otros tipos de muerte (3, 173, 177). Este papel de la anemia como predictor independiente de muerte se ha descrito tanto en pacientes con disfunción sistólica y diastólica así como en pacientes con insuficiencia cardiaca grave y de debut (139, 168, 171-173, 175-178, 249, 293-295, 523), incluso en casos de disfunción sistólica leve-moderada asintomática (3, 168, 184).

Los mecanismos que explican el aumento de la morbimortalidad de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca no están definidos totalmente. Se produce un deterioro hemodinámico, con aumento de la creatinina y de la urea (3, 168, 170, 173). No se ha demostrado una relación causa-efecto entre la anemia y la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca porque la anemia puede reflejar sencillamente una enfermedad grave avanzada. De hecho, podría ser un marcador de gravedad, ya que se asocia en muchos casos con una peor clase funcional, habiéndose descrito mejoría de los síntomas con su corrección, pero no se ha descrito de forma constante mejoría de la mortalidad (260).

Todo ello hace que el interés de la anemia en la insuficiencia cardiaca sea creciente, de modo que la anemia no se mencionaba en las guías clínicas de insuficiencia cardiaca de la ACC/AHA entre 1999 y 2001, y en las últimas publicadas en 2005 se le reconoce como frecuente y asociada a morbimortalidad (1, 524). Últimamente los datos se están multiplicando, señalándose el papel patogénico relevante de la anemia. Esta situación, sin embargo no se ha acompañado de una sistematización del estudio y tratamiento, con incremento progresivo de la aplicación de medios terapéuticos, no siempre suficientemente individualizados y sistematizados (167). La mortalidad en la insuficiencia cardiaca ha mostrado relación lineal con la hemoglobina y el valor del hematocrito (179). Este aumento de mortalidad producido por la

anemia se ha intentado cuantificar, de manera que si se ajusta por factores clínicos y demográficos, por cada descenso de un 1% del hematocrito se asocia un aumento de la mortalidad del 2% al año (175).

Como el hematocrito fue en nuestra serie una variable de distribución no normal, considerando el valor de la mediana de hematocrito de nuestros pacientes (33,6% para varones y 31,6% para mujeres) y realizando el cálculo anterior, obtendremos un aumento de mortalidad al año debida a la anemia del 8,09% de forma global independientemente del sexo. De esto se deduce que aunque la anemia se asocia claramente con un aumento de la mortalidad, siendo incluso un predictor independiente, no puede justificar en modo alguno la altísima mortalidad de nuestro trabajo. De hecho hemos visto que son numerosos los factores que además de la anemia se asocian a la mortalidad, incluyendo la mayor edad, el sexo masculino, la peor capacidad funcional y mental y la mayor comorbilidad.

En el análisis multivariante se analizó cuáles de las anteriores variables se asociaba de forma independiente a la mortalidad observando que la mayor edad (OR: 1,05), el sexo masculino (OR: 1,93), la presencia de anemia (OR: 4,25), el deterioro cognitivo (OR: 1,44) y mayor comorbilidad evaluada mediante el índice de Charlson (OR: 1,48) se comportaban como factores predictores independientes de mortalidad.

El perfil de nuestros pacientes hospitalizados en un servicio de Medicina Interna muestra unas características que explican la alta mortalidad observada, una avanzada edad, un alta prevalencia de anemia, frecuente deterioro cognitivo y elevada comorbilidad. Obviamente los pacientes que se incluyen en los ensayos clínicos con los que se elaboran posteriormente las guías clínicas no se parecen en nada a los pacientes de nuestro estudio, y se asemejan más a los manejados por los cardiólogos. Es decir, son pacientes más jóvenes, con menor comorbilidad, cuadros “más puros” de insuficiencia cardiaca, que habitualmente suele ser de causa isquémica, y sin la alta prevalencia de insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, anemia y deterioro cognitivo-funcional de los pacientes de medicina interna (525).

Finalmente, probablemente el futuro más cercano de estos pacientes pase por el seguimiento estrecho en las Unidades de Insuficiencia cardiaca multidisciplinares, con la intervención del Cardiólogo, el Médico de Familia, la Enfermera experta en esta patología y el papel del Internista, como médico integrador de todas las patologías. Varios metaanálisis han confirmado la efectividad global de estos programas en términos de reingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca (142, 526). Sin embargo, estos programas de seguimiento se han

desarrollado fundamentalmente en Cardiología a través de la consulta externa o intervención domiciliar por Enfermería. Además, su eficacia no ha sido evaluada cuando son desarrollados en otros ámbitos como hospitales de día en programas multidisciplinares llevados a cabo entre Enfermería y Medicina interna. En un estudio realizado en nuestro país con seguimiento por el Hospital de día del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, se demostró en una serie de 182 pacientes con una edad media de 76 años que la intervención multidisciplinar entre enfermeras y médicos internistas mejora la frecuencia de reingreso de pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca. Estos datos están en concordancia con la experiencia publicada por el grupo PRICE (Grupo de Prevención de Reingresos por Insuficiencia Cardiaca en España), que con pacientes menores de 75 años seguidos en un programa basado en la intervención educativa previa al alta y el seguimiento en consulta externa de Cardiología presentan reducciones importantes en la frecuencia de reingreso por insuficiencia cardiaca (527). Sin embargo, existen pocas evidencias en cuanto al beneficio obtenido en pacientes mayores de 75 años con más comorbilidad asociada que son seguidos por médicos internistas (528-531). Además en la mayoría de los programas multidisciplinares se han incluido sobre todo pacientes con disfunción sistólica (142, 532) con los inconvenientes epidemiológicos que hemos comentado. Este tipo de Unidades ha demostrado mejor optimización del tratamiento farmacológico, sobre todo en aquellos fármacos que aumentan la supervivencia como los betabloqueantes o los IECAs/ARAII (528).

Sin embargo en estos estudios no se incluyen a pacientes con problemas de movilidad reducida, ya que los más frágiles fueron excluidos por imposibilidad de seguimiento ambulatorio. Es aquí, donde la figura del apoyo domiciliario de estas unidades pueda jugar un papel, pendiente de demostrar en un futuro quizás cercano.

VI-CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES

1.- El paciente tipo con insuficiencia cardiaca que ingresa en un servicio de Medicina Interna es un varón o una mujer de 77 años, con una elevada comorbilidad. Uno de cada tres presenta deterioro cognitivo y casi uno de cada dos deterioro funcional. Al menos dos de cada tres pacientes tienen sobrepeso u obesidad. La mitad de los pacientes presentan cardiopatía isquémica, y predomina la disfunción diastólica. Este perfil difiere ampliamente del paciente incluido en la mayoría de ensayos clínicos.

2.- La prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en Medicina Interna es muy elevada, presentando anemia entre el 55 y 66%.

3.- La anemia se asocia a una mayor edad, a un mayor número de ingresos previos, a una mayor comorbilidad, especialmente insuficiencia renal y a deterioro del estado funcional y mental.

4.- Se asociaron de forma independiente a la presencia de anemia el descenso del filtrado glomerular y una mayor comorbilidad.

5.- La anemia se comporta como un factor pronóstico independiente de mortalidad al año. Los pacientes con anemia presentan como mínimo una probabilidad doble de fallecer al año.

6.- La mortalidad al año en los pacientes con insuficiencia cardiaca se asocia a una mayor edad, sexo masculino, mayor comorbilidad global, insuficiencia renal crónica, enfermedad cerebrovascular, depresión, ausencia de obesidad, deterioro funcional, deterioro cognitivo, disfunción sistólica, elevación del péptido natriurético cerebral, de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva.

7.- Se asociaron de forma independiente con la mortalidad, además de la anemia, una mayor edad, el sexo masculino, la presencia de deterioro cognitivo y una mayor comorbilidad global.

VII-BIBLIOGRAFIA

1. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):e1-82.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):2007-18.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145.
4. Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA*. 1994 Nov 16;272(19):1528-34.
5. Baker DW, Konstam MA, Bottorff M, Pitt B. Management of heart failure. I. Pharmacologic treatment. *JAMA*. 1994 Nov 2;272(17):1361-6.
6. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA*. 1994 Nov 23-30;272(20):1614-8.
7. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, Dacey RA, Brooks NH, Johnson JC, et al. Management of heart failure. II. Counseling, education, and lifestyle modifications. *JAMA*. 1994 Nov 9;272(18):1442-6.
8. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441-6.
9. 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 Jun;26(11):1115-40.
10. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Garcia-Acuna JM, Mazon Ramos P, Virgos Lamela A, Gonzalez-Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart*. 2006 Jun;92(6):780-4.
11. Parsi A, Kleber FX. Anaemia in heart failure: its diagnosis and management. *Eur J Heart Fail*. 2003 Jan;5(1):3-4.

12. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol*. 2001 Jun 15;87(12):1417-9.
13. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005 May 28-Jun 3;365(9474):1877-89.
14. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Feb;57(2):163-70.
15. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;2006(6):4C-9C.
16. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J*. 1997 Nov;18(11):1771-9.
17. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Herrera MC, Otero CM, Chiva MO, Ochoa CC, et al. Social network as a predictor of hospital readmission and mortality among older patients with heart failure. *J Card Fail*. 2006 Oct;12(8):621-7.
18. Antonanzas F, Anton F, Juarez CA, Echevarria L. Costes de la insuficiencia cardiaca cronica en Espana. *An Med Interna*. 1997 Jan;14(1):9-14.
19. De Luca L, Fonarow GC, Mebazaa A, Shin DD, Collins SP, Swedberg K, et al. Early pharmacological treatment of acute heart failure syndromes: a systematic review of clinical trials. *Acute Card Care*. 2007;9(1):10-21.
20. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987-96.
21. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986 Jun 12;314(24):1547-52.
22. Teerlink JR. Overview of randomized clinical trials in acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Sep 19;96(6A):59G-67G.
23. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
24. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22(15):1318-27.

25. Anguita M. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
26. Mitchell JE. Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol*. 2007 Mar 26;99(6B):15D-20D.
27. Sliwa K, Norton GR, Kone N, Candy G, Kachope J, Woodiwiss AJ, et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1825-30.
28. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2426-35.
29. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.
30. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):303-10.
31. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):685-91.
32. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1575-81.
33. Kostis JB, Shelton BJ, Yusuf S, Weiss MB, Capone RJ, Pepine CJ, et al. Tolerability of enalapril initiation by patients with left ventricular dysfunction: results of the medication challenge phase of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *Am Heart J*. 1994 Aug;128(2):358-64.
34. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*. 1999 Dec 7;100(23):2312-8.

35. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 1;71(7):602-4.
36. Hayashida W, Van Eyll C, Rousseau MF, Pouleur H. Regional remodeling and nonuniform changes in diastolic function in patients with left ventricular dysfunction: modification by long-term enalapril treatment. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Nov 1;22(5):1403-10.
37. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003 Jul;115(1):41-6.
38. Philbin EF, Rocco TA, Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J.* 1997 Aug;134(2 Pt 1):188-95.
39. Philbin EF, Rocco TA, Jr., Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med.* 2000 Dec 1;109(8):605-13.
40. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
41. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 3;134(7):550-60.
42. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarsen A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Oct;38(4):932-8.
43. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651-8.
44. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol.* 2005 Apr 1;95(7):896-8.
45. Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 15;79(6):794-8.
46. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the

Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1534-41.

47. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P, Hjalmarson A, Egstrup K, Elkayam U, et al. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):252-9.

48. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, Fagerberg B, Goldstein S, Kjekshus J, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):491-8.

49. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med*. 1992 Sep 15;117(6):502-10.

50. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Jul;22(1):318-25.

51. Bergstrom A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlstrom U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004 Jun;6(4):453-61.

52. Andersson B, Caidahl K, di Lenarda A, Warren SE, Goss F, Waldenstrom A, et al. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):673-82.

53. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Effects of long-term adrenergic beta-blockade on left ventricular diastolic filling in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1999 Oct;138(4 Pt 1):710-20.

54. Diez J, Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, Larman M, Martinez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2512-7.

55. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39(3):463-70.

56. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure:

randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1582-7.

57. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):759-66.

58. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):767-71.

59. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(2):166-71.

60. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.

61. Little WC, Zile MR, Klein A, Appleton CP, Kitzman DW, Wesley-Farrington DJ. Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in exertional hypertension and left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 1;98(3):383-5.

62. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, Palmieri V, Papademetriou V, Dahlof B, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1071-6.

63. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet*. 2007 Jun 23;369(9579):2079-87.

64. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.

65. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol*. 1996 Oct 15;78(8):902-7.

66. Pitt B, Stier CT, Jr., Rajagopalan S. Mineralocorticoid receptor blockade: new insights into the mechanism of action in patients with cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003 Sep;4(3):164-8.
67. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 2000 Jun;32(6):865-79.
68. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17.
69. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
70. Lacolley P, Safar ME, Lucet B, Ledudal K, Labat C, Benetos A. Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb;37(2):662-7.
71. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2004 Aug 3;110(5):558-65.
72. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
73. Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 2007 Mar 12;167(5):490-6.
74. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002 Aug 12-26;162(15):1689-94.
75. 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 Oct 31;347(18):1397-402.
76. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004 Jul 21;292(3):344-50.
77. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990 Jul 26;323(4):236-41.

78. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart*. 2000 May;83(5):505-10.
79. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000 Sep 5;102(10):1126-31.
80. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jun;33(7):1948-55.
81. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):107-15.
82. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Leggio F, et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J*. 2002 Jan;143(1):45-55.
83. White HD, Aylward PE, Huang Z, Dalby AJ, Weaver WD, Barvik S, et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3391-9.
84. Dries DL, Strong MH, Cooper RS, Drazner MH. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibition in reducing progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure in black and white patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 17;40(2):311-7.
85. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1351-7.
86. Mathew J, Wittes J, McSherry F, Williford W, Garg R, Probstfield J, et al. Racial differences in outcome and treatment effect in congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):968-76.

87. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003 Aug;146(2):250-7.
88. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 3;49(13):1450-8.
89. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):375-80.
90. Adams KF, Jr., Sueta CA, Gheorghide M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1816-21.
91. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002 Apr 2;105(13):1585-91.
92. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Pina IL, Granger CB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis 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*. 2007 Jun 19;115(24):3111-20.
93. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000 Apr 13;342(15):1077-84.
94. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):421-8.
95. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999 Jul 20;100(3):280-6.
96. Morris RD, Naumova EN. Carbon monoxide and hospital admissions for congestive heart failure: evidence of an increased effect at low temperatures. *Environ Health Perspect*. 1998 Oct;106(10):649-53.

97. Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Mar 6;39(5):760-6.
98. Montes Santiago J, Rey Garcia G, Mediero Dominguez A, Gonzalez Vazquez L, Perez Fernandez E, del Campo Perez V, et al. Variaciones estacionales en la hospitalizacion y mortalidad por insuficiencia cardiaca cronica en Vigo. *An Med Interna.* 2001 Nov;18(11):578-81.
99. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Variacion geografica en las hospitalizaciones y en la mortalidad por insuficiencia cardiaca congestiva en Espana, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol.* 2000 Jun;53(6):776-82.
100. Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J.* 2003 Aug;146(2):258-64.
101. Polanczyk CA, Rohde LE, Dec GW, DiSalvo T. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes and increased use of resources. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 14;160(3):325-32.
102. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2581-7.
103. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997 Jun 17;95(12):2660-7.
104. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1424-33.
105. Goldberg LR, Jessup M. A time to be born and a time to die. *Circulation.* 2007 Jul 24;116(4):360-2.
106. Yamokoski LM, Hasselblad V, Moser DK, Binanay C, Conway GA, Glotzer JM, et al. Prediction of rehospitalization and death in severe heart failure by physicians and nurses of the ESCAPE trial. *J Card Fail.* 2007 Feb;13(1):8-13.
107. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart.* 1998 Nov;80(5):442-6.

108. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, Walsh HJ, Muncaster S, Whalley GA, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management: The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J*. 2002 Jan;23(2):139-46.
109. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):725-32.
110. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, Van Anden E, Brinker JA, Thiemann DR, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39(3):471-80.
111. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):83-9.
112. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW. Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart*. 2003 Jun;89(6):605-9.
113. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Sep;14(3):564-70; discussion 71-2.
114. Kearney MT, Nolan J, Lee AJ, Brooksby PW, Prescott R, Shah AM, et al. A prognostic index to predict long-term mortality in patients with mild to moderate chronic heart failure stabilised on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2003 Aug;5(4):489-97.
115. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):671-8.
116. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, Khan SS, Rosenberg YD, Yancy CW, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 17;42(12):2128-34.
117. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):65-75.
118. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular

dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. *Am Heart J.* 2004 Nov;148(5):883-8.

119. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3;42(5):914-22.

120. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991 Aug 1;325(5):293-302.

121. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005 Dec 13;112(24):3738-44.

122. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 2;43(11):2022-7.

123. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1990 Apr 1;65(13):903-8.

124. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation.* 2001 Mar 13;103(10):1428-33.

125. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 21;47(4):742-8.

126. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993 May;132(5):1961-70.

127. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005 Mar 19;330(7492):625.

128. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1278-83.

129. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):635-41.
130. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1591-7.
131. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1584-9.
132. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation*. 2000 Mar 14;101(10):1152-7.
133. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, Scrutinio D. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):99-105.
134. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Jr., Swedberg K, Califf RM, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):987-93.
135. Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J*. 2000 Apr;21(7):540-9.
136. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):183-8.
137. Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1998 Aug 1;82(3):329-34.
138. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*. 1986 Feb;73(2):257-67.

139. 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 Oct;38(4):955-62.
140. 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 Mar 1;35(3):681-9.
141. 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 Jul 11;102(2):203-10.
142. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):810-9.
143. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, et al. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail*. 2007 Jun;13(5):360-4.
144. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):572-80.
145. 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 Sep 1;44(5):959-66.
146. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 15;137(8):631-9.
147. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.
148. Senni M, Tribouillois 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 Nov 24;98(21):2282-9.
149. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):444-50.

150. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):40-7.
151. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):1025-9.
152. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2000 Oct 15;86(8):863-7.
153. Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 13;49(6):687-94.
154. 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 Aug 23;112(8):1121-7.
155. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2245-50.
156. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC, Jr., et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):249-57.
157. You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2007 Apr;153(4):462-70.
158. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet*. 2003 Mar 29;361(9363):1077-83.
159. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1933-40.
160. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1218-23.

161. Jiang W, Kuchibhatla M, Clary GL, Cuffe MS, Christopher EJ, Alexander JD, et al. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2007 Jul;154(1):102-8.
162. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):398-405.
163. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 1;51(1):18-22.
164. Blanc B, Finch C, Hallberg L. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser*. 1968;405:1-40.
165. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jan;37(1 Suppl 1):S182-238.
166. McCullough PA, Lepor NE. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. Introduction. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6 Suppl 3:S1-3.
167. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incognitas. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Aug;60(8):848-60.
168. 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 Jan 21;107(2):223-5.
169. 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 Jun;35(7):1737-44.
170. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S1-4.
171. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):149-54.
172. 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 Sep 1;92(5):625-8.
173. 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 Jun 5;39(11):1780-6.
174. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2237-44.
175. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med*. 2003 Feb 1;114(2):112-9.
176. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkowitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1928-36.
177. 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 Jun 4;41(11):1933-9.
178. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*. 2004 Jun;25(12):1021-8.
179. McMurray JJ. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S10-2.
180. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):138-41.
181. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):317-27.
182. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, de la Pena MG, Gonzalez-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2005 Apr;91(4):489-94.
183. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002 Nov;86(1):115-21.
184. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 3;40(1):27-33.

185. 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 Jul;60 Suppl 1:S93-102.
186. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(22):2472; author reply 3-4.
187. Akram K, Pearlman BL. Congestive heart failure-related anemia and a role for erythropoietin. *Int J Cardiol.* 2007 May 2;117(3):296-305.
188. Komajda M. Anemia in chronic heart failure: should we treat it and how? *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 20;49(7):763-4.
189. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
190. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Nov;26(21):2232-7.
191. Means RT, Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003 Mar;2(2):116-21.
192. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002 Jun;16(2):87-96.
193. Schilling RF. Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med.* 1991 Oct 1;115(7):572-3.
194. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood.* 2006 May 15;107(10):4142-8.
195. Papadaki HA, Kritikos HD, Gemetzi C, Koutala H, Marsh JC, Boumpas DT, et al. Bone marrow progenitor cell reserve and function and stromal cell function are defective in rheumatoid arthritis: evidence for a tumor necrosis factor alpha-mediated effect. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1610-9.
196. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood.* 2002 Jul 15;100(2):474-82.

197. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(7):1037-44.
198. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3776-81.
199. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):783-8.
200. Roy CN, Custodio AO, de Graaf J, Schneider S, Akpan I, Montross LK, et al. An Hfe-dependent pathway mediates hyposideremia in response to lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. *Nat Genet*. 2004 May;36(5):481-5.
201. Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V, Sorensen OE, Ganz T. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*. 2005 Feb 15;105(4):1797-802.
202. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA*. 1997 Mar 26;277(12):973-6.
203. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001 Oct 15;111(6):439-45.
204. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med*. 2002 Sep;113(4):276-80.
205. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, You JY, Chen CC. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol*. 2005 Feb;78(2):108-12.
206. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol*. 1982 Jan;19(1):6-18.
207. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet*. 2006 Apr 22;367(9519):1352-61.
208. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004 Aug 3;171(3):251-9.
209. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979-86.
210. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 28;159(12):1289-98.

211. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1721-2.
212. Devalia V. Diagnosing vitamin B-12 deficiency on the basis of serum B-12 assay. *BMJ*. 2006 Aug 19;333(7564):385-6.
213. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1441-8.
214. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):1201-6.
215. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):2055-9.
216. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreno V, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998 Oct;54(4):1337-43.
217. 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 Sep 1;74(5):468-73.
218. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2454-61.
219. Coats AJ. Anaemia and heart failure. *Heart*. 2004 Sep;90(9):977-9.
220. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 19;48(12):2485-9.
221. Westenbrink BD, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Is anemia in chronic heart failure caused by iron deficiency? *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jun 12;49(23):2301-2; author reply 2.
222. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1338-49.
223. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):1-12.

224. Jurkovitz C, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):117-22.
225. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, 3rd, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep 18;40(6):1106-13.
226. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis*. 1995 Apr;25(4 Suppl 1):S3-7.
227. 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 Jul;28(1):53-61.
228. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T, et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1304-9.
229. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002 Dec;4(6):681-6.
230. 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 Jan 21;107(2):226-9.
231. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 1;36(5):1587-93.
232. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997 Apr 12;349(9058):1050-3.
233. Mittrache C, Passweg JR, Libura J, Petrikos L, Seiler WO, Gratwohl A, et al. Anemia: an indicator for malnutrition in the elderly. *Ann Hematol*. 2001 May;80(5):295-8.
234. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995 Apr 1;310(6983):827-30.
235. 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 Feb 1;45(3):391-9.

236. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1743-7.
237. Dec GW. Anemia in heart failure time to rethink its etiology and treatment? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 19;48(12):2490-2.
238. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart*. 2002 Apr;87(4):377-8.
239. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2000 Dec;2(4):393-8.
240. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998 Jan 21;279(3):217-21.
241. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993 Oct;70(4):357-62.
242. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorrenal: una clave evolutiva y terapeutica en el fallo cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):87-90.
243. Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA. The Cardiac Output in Patients with Chronic Anemia as Measured by the Technique of Right Atrial Catheterization. *J Clin Invest*. 1945 May;24(3):332-6.
244. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S5-9.
245. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 15;100(8):4802-6.
246. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999 Jul;34(1):125-34.
247. Amin MG, Tighiouart H, Weiner DE, Stark PC, Griffith JL, MacLeod B, et al. Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1276-82.

248. 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 Jan 21;107(2):294-9.
249. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003 Aug;90(2-3):303-8.
250. 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 Jun 1;37(7):1775-80.
251. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001 Oct 25;345(17):1230-6.
252. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):63-7.
253. 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 Aug 27;339(9):584-90.
254. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002 Oct;144(4):636-41.
255. Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, Schwartz D, Zubkov A, Yachnin T, et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int Suppl*. 1999 Mar;69:S79-85.
256. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* (Maywood). 2003 Jan;228(1):1-14.
257. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1225-7.
258. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F, et al. Rationale and design of the IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Card Fail*. 2007 Feb;13(1):14-7.
259. Shaw R. Viewpoint: Heart failure and anaemia--a concept returns to the fore. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):f157-8.

260. Roig E. La anemia en la insuficiencia cardiaca. Es un marcador de gravedad o un objetivo terapeutico? *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jan;58(1):10-2.
261. Eschbach JW. Anemia management in chronic kidney disease: role of factors affecting epoetin responsiveness. *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1412-4.
262. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 May;19 Suppl 2:ii1-47.
263. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-9.
264. Antorrena M, Conthe P. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2007;31:75-87.
265. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*. 2006 Jul;20(4):213-26.
266. Schrier SL. Hematology, ASH, and the anemia of the aged. *Blood*. 2005 Nov 15;106(10):3341-2.
267. Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2187-9.
268. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004 Oct 15;104(8):2263-8.
269. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc*. 2007 Aug;82(8):958-66.
270. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2214-21.
271. Fangman JJ, Scadden DT. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *Curr Hematol Rep*. 2005 Mar;4(2):95-102.
272. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging*. 2006 Feb;27(2):278-84.
273. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Penninx BW, Bartali B, Russo R, et al. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int*. 2005 Jun;16(6):691-9.

274. Cesari M, Penninx BW, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, et al. Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):249-54.
275. Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jul;50(7):1257-64.
276. Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Semba R, Fried LP. Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Sep;54(9):1429-35.
277. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Jun;60(6):729-35.
278. Dharmarajan TS, Norkus EP. Mild anemia and the risk of falls in older adults from nursing homes and the community. *J Am Med Dir Assoc*. 2004 Nov-Dec;5(6):395-400.
279. Onder G, Penninx BW, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Sep;60(9):1168-72.
280. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med*. 2003 Aug 1;115(2):104-10.
281. Penninx BW, Pluijm SM, Lips P, Woodman R, Miedema K, Guralnik JM, et al. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Dec;53(12):2106-11.
282. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 May;61(5):474-9.
283. Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K. Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology*. 2006;52(6):382-5.
284. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA*. 1999 May 12;281(18):1714-7.
285. Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1048-51.

286. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, Lopponen M, Isoaho R, Kivela SL, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):177-83.
287. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2222-7.
288. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A, et al. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol*. 2007 Mar;136(6):849-55.
289. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med*. 2006 Jul 10;166(13):1380-8.
290. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1226-33.
291. Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*. 2007 Jun;93(6):665-71.
292. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2009-14.
293. Gurm HS, Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Tcheng JE, Aronow HD, et al. Double jeopardy of renal insufficiency and anemia in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2004 Jul 1;94(1):30-4.
294. Reinecke H, Trey T, Wellmann J, Heidrich J, Fobker M, Wichter T, et al. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2003 Dec;24(23):2142-50.
295. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC, et al. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004 Jul 20;110(3):271-7.
296. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1747-8.

297. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990 May 31;322(22):1561-6.
298. Brilla CG. The cardiac structure-function relationship and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 1994 Jul;9 Suppl 1:S2-10; discussion S-1.
299. Vogt M, Strauer BE. Systolic ventricular dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*. 1995 Nov 2;76(13):48D-53D.
300. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens*. 1995 Sep;13(9):943-52.
301. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar 16;7(3):309-16.
302. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035-8.
303. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996 May 1;77(11):1017-20.
304. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000 Dec;21(23):1967-78.
305. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. *Epidemiologie de l'Insuffisance Cardiaque Avancee en Lorraine*. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar;33(3):734-42.
306. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
307. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2668-73.

308. Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism*. 1991 Sep;40(9):972-7.
309. Swan JW, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Coats AJ, Oliver MF. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1994 Nov;15(11):1528-32.
310. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1879-84.
311. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest*. 1999 Mar;115(3):867-8.
312. Garcia C, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, et al. Significado pronostico de la diabetes mellitus en una poblacion con insuficiencia cardiaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardiaca al cabo de un año. *Med Clin (Barc)*. 2005 Jul 2;125(5):161-5.
313. Burger AJ, Tsao L, Aronson D. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 May 1;95(9):1117-9.
314. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 3;43(5):771-7.
315. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC, Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):699-703.
316. Oliveira-Fuster G, Olvera-Marquez P, Carral-Sanlaureano F, Gonzalez-Romero S, Aguilar-Diosdado M, Soriguer-Escofet F. Excess hospitalizations, hospital days, and inpatient costs among people with diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1904-9.
317. Nahser PJ, Jr., Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 1995 Feb 1;91(3):635-40.
318. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1285-95.
319. Knobler H, Zornitzki T, Vered S, Oettinger M, Levy R, Caspi A, et al. Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 7;44(11):2142-8.

320. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2004 Nov(92):S11-5.
321. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1587-92.
322. Philbin EF, Santella RN, Rocco TA, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use in older patients with heart failure and renal dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Mar;47(3):302-8.
323. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001 Aug;3(4):469-79.
324. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1438-44.
325. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004 Aug 5;351(6):543-51.
326. Masoudi FA, Gross CP, Wang Y, Rathore SS, Havranek EP, Foody JM, et al. Adoption of spironolactone therapy for older patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the United States, 1998-2001. *Circulation.* 2005 Jul 5;112(1):39-47.
327. Gil P, Justo S, Castilla MA, Criado C, Caramelo C. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Sep;14(5):442-7.
328. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Pedreira Perez M, Gomez Otero I, Virgos Lamela A, Gonzalez-Juanatey JR. La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Feb;59(2):99-108.
329. de Jong PE, Gansevoort RT. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Nov;14(6):567-72.
330. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
331. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jan 7;43(1):61-7.

332. Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM, et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):331-8.
333. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002 Jun;8(3):136-41.
334. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):628-40.
335. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003 Feb;9(1):13-25.
336. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Feb;13(2):504-10.
337. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2001 Oct;38(4):803-12.
338. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart*. 2005 May;91(5):606-12.
339. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J*. 1998 Jul;19(7):1063-9.
340. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):412-7.
341. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjoller E, et al. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(2):129-35.
342. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003 Mar;10(3):198-204.

343. Ni H, Nauman DJ, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 8;158(11):1231-6.
344. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2002 Nov 5;137(9):715-25.
345. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Dec;21(12):1290-5.
346. Dimopoulou I, Daganou M, Tsintzas OK, Tzelepis GE. Effects of severity of long-standing congestive heart failure on pulmonary function. *Respir Med.* 1998 Dec;92(12):1321-5.
347. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J.* 2001 Jul;31(5):290-5.
348. Zuccala G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med.* 2003 Aug 1;115(2):97-103.
349. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail.* 2005 Aug;11(6):455-63.
350. Guallar-Castillon P, Magarinos-Losada MM, Montoto-Otero C, Tabuenca AI, Rodriguez-Pascual C, Olcoz-Chiva M, et al. Prevalencia de depresion, y factores biomedicos y psicosociales asociados, en ancianos hospitalizados con insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Aug;59(8):770-8.
351. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, Bradford WD, Steiner JF, Havranek EP, et al. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med.* 2005 Oct 10;165(18):2069-76.
352. Conthe P, Visus E. Importancia del cumplimiento terapeutico en la insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc).* 2005 Mar 5;124(8):302-7.
353. Chui MA, Deer M, Bennett SJ, Tu W, Oury S, Brater DC, et al. Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure. *Pharmacotherapy.* 2003 Mar;23(3):326-32.
354. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999 Dec;47(6):555-67.

355. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005 Dec 10;366(9502):2005-11.
356. 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 Nov 2;333(18):1190-5.
357. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975 Oct;23(10):433-41.
358. Martínez de la Iglesia J, Duenas Herrero R, Onis Vilches MC, Aguado Taberne C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptacion y validacion al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001 Jun 30;117(4):129-34.
359. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
360. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluacion del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervencion terapeutica. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb 10;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.
361. Hernández Plasencia D, Santolaria Fernandez F, Hernandez Garcia M, Gonzalez Reimers E, Batista Lopez N, Jorge Hernandez J. Subjective nutritional assessment and short term prognosis. *J Nutr Med*. 1991;2:151-62.
362. Tormo A, Santolaria F, González E, Oramas J, Rodríguez E, Rodríguez F. Short-term prognosis value of subjective nutritional assessment in general medial patients. *J Nutr Med*. 1994;4:287-95.
363. Guillen. Aspectos médicos en Geriatria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1972;4(7):339-46.
364. Nelson E, Wasson J, Kirk J, Keller A, Clark D, Dietrich A, et al. Assessment of function in routine clinical practice: description of the COOP Chart method and preliminary findings. *J Chronic Dis*. 1987;40 Suppl 1:55S-69S.
365. Landgraf JM, Nelson EC. Summary of the WONCA/COOP International Health Assessment Field Trial. The Dartmouth COOP Primary Care Network. *Aust Fam Physician*. 1992 Mar;21(3):255-7, 60-2, 66-9.

366. Lizan T, Reig F. Adaptación transcultural de una medida de la calidad de vida relacionada con la salud: la versión española de las viñetas COOP/WONCA. *Aten Primaria*. 1999;24(2):75-82.
367. Kempen GI, van Sonderen E, Sanderman R. Measuring health status with the Dartmouth COOP charts in low-functioning elderly. Do the illustrations affect the outcomes? *Qual Life Res*. 1997 May;6(4):323-8.
368. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov;47(11):1245-51.
369. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
370. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar;56(3):221-9.
371. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992 Jun;45(6):613-9.
372. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
373. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
374. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
375. Levey AS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(A0828 (asbtract)).
376. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
377. La insuficiencia cardiaca en los servicios de medicina interna (estudio SEMI-IC). *Med Clin (Barc)*. 2002 May 4;118(16):605-10.
378. Galofre N, San Vicente L, Gonzalez JA, Planas F, Vila J, Grau J. Morbimortalidad de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Factores predictores de reingreso. *Med Clin (Barc)*. 2005 Mar 5;124(8):285-90.

379. Torres-Garate R, Alvarez-Rodriguez E, Segoviano Mateo R, Gutierrez Larrainzar A, Lozano Tonkin C, Calvo Manuel E. Características clínicas y terapéuticas de los pacientes con insuficiencia cardíaca en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp.* 2005 Jul;205(7):322-5.
380. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999 Mar;20(6):421-8.
381. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau JP, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. The Myocardopathy and Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology, the National College of General Hospital Cardiologists and the French Geriatrics Society. *Eur Heart J.* 2000 May;21(9):763-9.
382. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med.* 2002 Aug 12-26;162(15):1682-8.
383. Otero-Ravina F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Nazara-Otero C, Fernandez-Villaverde JM, del Alamo-Alonso A, et al. Estudio gallego de insuficiencia cardíaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol.* 2007 Apr;60(4):373-83.
384. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med.* 1997 May;241(5):387-94.
385. Adams KF, Jr. New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure. *Am J Med.* 2001 May 7;110 Suppl 7A:6S-13S.
386. Bourassa MG, Gurne O, Bangdiwala SI, Ghali JK, Young JB, Rousseau M, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4 Suppl A):14A-9A.
387. Agostoni I, Cameron CS, Yao D, Dela Rosa A, Mann DL, Deswal A. Comparison of outcomes of white versus black patients hospitalized with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004 Oct 15;94(8):1003-7.
388. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1510-8.
389. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J.* 2007 Feb;153(2):189-200.

390. Heart Failure Society Of A. Evaluation and management of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail.* 2006 Feb;12(1):e80-5.
391. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail.* 2007 Sep;13(7):569-76.
392. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23):2839-43.
393. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 20;91(6A):2D-8D.
394. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6;40(9):1636-44.
395. Formiga F, Chivite D, Casas S, Manito N, Pujol R. Valoración funcional en pacientes ancianos ingresados por insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Jul;59(7):740-2.
396. Zhang JX, Rathouz PJ, Chin MH. Comorbidity and the concentration of healthcare expenditures in older patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Apr;51(4):476-82.
397. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):137-47.
398. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation.* 2004 Dec 14;110(24):3667-73.
399. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209-16.
400. Baracskay D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol.* 1997 Apr;47(4):222-8.
401. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimators of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology.* 2002 May-Jun;48(3):140-6.

402. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Aug;13(8):2140-4.
403. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int*. 1990 Jul;38(1):167-84.
404. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
405. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
406. Diehr P, Bild DE, Harris TB, Duxbury A, Siscovick D, Rossi M. Body mass index and mortality in nonsmoking older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Public Health*. 1998 Apr;88(4):623-9.
407. Dunlap SH, Sueta CA, Tomasko L, Adams KF, Jr. Association of body mass, gender and race with heart failure primarily due to hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 1;34(5):1602-8.
408. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305-13.
409. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):24-32.
410. Casado JM, Visus E, Recio JP, Sanchez-Ledesma M, Chimeno M, Roca B, et al. Bloqueo neurohormonal al alta en pacientes con insuficiencia cardiaca. *An Med Interna*. 2006 Oct;23(10):478-82.
411. Garcia Castelo A, Muniz Garcia J, Sesma Sanchez P, Castro Beiras A. Utilizacion de recursos diagnosticos y terapeuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol*. 2003 Jan;56(1):49-56.
412. Fernandez Galante I, Gonzalez Sarmiento E. Características clínicas y terapéuticas de los pacientes ingresados en un servicio de medicina interna por insuficiencia cardiaca. *An Med Interna*. 2006;23:459-64.
413. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(12):1440-6.

414. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, Fox KF, Wood DA, Poole-Wilson PA, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):211-2.
415. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, Barlera S, Carbonieri E, Gonzini 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 Mar;11(2):91-8.
416. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 5;51(5):569-76.
417. 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 Feb 21;113(7):986-94.
418. Ralli S, Horwich TB, Fonarow GC. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005 Dec;150(6):1220-7.
419. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Oct 6;91(19):1616-34.
420. Imashuku S, Hibi S, Sako M, Lin YW, Ikuta K, Nakata Y, et al. Hemophagocytosis by leukemic blasts in 7 acute myeloid leukemia cases with t(16;21)(p11;q22): common morphologic characteristics for this type of leukemia. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1970-5.
421. Lockhart AC. Microangiopathic haemolytic anaemia in metastatic malignancy. *Hosp Med*. 2001 Apr;62(4):244-6.
422. Means RT, Jr. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol*. 1999 Jul;70(1):7-12.
423. Rytting M, Worth L, Jaffe N. Hemolytic disorders associated with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996 Apr;10(2):365-76.
424. Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, Hasselblad V, Armitage JO, Bennett CL, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Aug 15;93(16):1204-14.
425. Srivastava DN, Gandhi D, Julka PK, Tandon RK. Gastrointestinal hemorrhage in hepatocellular carcinoma: management with transhepatic arterioembolization. *Abdom Imaging*. 2000 Jul-Aug;25(4):380-4.

426. Tsoi WC, Feng CS. Hemophagocytosis by rhabdomyosarcoma cells in bone marrow. *Am J Hematol.* 1997 Apr;54(4):340-2.
427. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology.* 1992;38(1-2):111-7.
428. Nordyke RJ, Kim JJ, Goldberg GA, Vendiola R, Batra D, McCamish M, et al. Impact of anemia on hospitalization time, charges, and mortality in patients with heart failure. *Value Health.* 2004 Jul-Aug;7(4):464-71.
429. Zamboni V, Cesari M, Zuccala G, Onder G, Woodman RC, Maraldi C, et al. Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: results from the GIFA study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Jun;21(6):529-34.
430. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep;38(3):789-95.
431. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 1999 Jul 1;341(1):38-46.
432. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing.* 2004 Jan;33(1):34-41.
433. Figlin E, Chetrit A, Shahar A, Shpilberg O, Zivelin A, Rosenberg N, et al. High prevalences of vitamin B12 and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel. *Br J Haematol.* 2003 Nov;123(4):696-701.
434. Rajan S, Wallace JI, Beresford SA, Brodtkin KI, Allen RA, Stabler SP. Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Apr;50(4):624-30.
435. Eschbach JW. Erythropoietin 1991--an overview. *Am J Kidney Dis.* 1991 Oct;18(4 Suppl 1):3-9.
436. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1483-8.
437. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002 Jun 24;162(12):1401-8.
438. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic

- heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Feb 20;49(7):753-62.
439. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):526-35.
440. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J*. 1993 Sep;126(3 Pt 1):632-40.
441. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 11;159(1):29-34.
442. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168(4):418-24.
443. Muntwyler J, Abetel G, Gruner C, Follath F. One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. *Eur Heart J*. 2002 Dec;23(23):1861-6.
444. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1614-9.
445. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart*. 2003 Jun;89(6):615-20.
446. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
447. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003 Aug;10(4):S1-S10.
448. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229-34.

449. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation*. 1990 Feb;81(2 Suppl):III48-53.
450. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77.
451. Ansari M, Alexander M, Tutar A, Massie BM. Incident cases of heart failure in a community cohort: importance and outcomes of patients with preserved systolic function. *Am Heart J*. 2003 Jul;146(1):115-20.
452. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1214-20.
453. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):217-23.
454. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 3;47(1):76-84.
455. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):695-703.
456. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1997-2004.
457. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI102-10.

458. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Mar 15;33(4):951-8.
459. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):76-83.
460. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2392-7.
461. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1934-41.
462. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):436-42.
463. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):786-92.
464. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J*. 1999 Dec;20(24):1799-807.
465. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):509-16.
466. Velavan P, Huan Loh P, Clark A, Cleland JG. The cholesterol paradox in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2007 Nov-Dec;13(6):336-41.
467. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1439-44.
468. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):5-7.

469. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005 Sep 6;112(10):1428-34.
470. Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J*. 2006 Apr;151(4):845-50.
471. Sharma R, Rauchhaus M, Ponikowski PP, Varney S, Poole-Wilson PA, Mann DL, et al. The relationship of the erythrocyte sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):523-8.
472. Bravo G, Dubois MF, Hebert R, De Wals P, Messier L. A prospective evaluation of the Charlson Comorbidity Index for use in long-term care patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Apr;50(4):740-5.
473. Ouellette JR, Small DG, Termuhlen PM. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004 Dec;8(8):1061-7.
474. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med*. 2000 Jun 1;108(8):609-13.
475. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1941-5.
476. Rius C, Perez G, Martinez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, et al. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol*. 2004 Apr;57(4):403-8.
477. Subramanian U, Eckert G, Yeung A, Tierney WM. A single health status question had important prognostic value among outpatients with chronic heart failure. *J Clin Epidemiol*. 2007 Aug;60(8):803-11.
478. Junger J, Schellberg D, Muller-Tasch T, Raupp G, Zugck C, Haunstetter A, et al. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar 2;7(2):261-7.
479. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI5-16.

480. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J*. 2000 Oct;140(4 Suppl):77-83.
481. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jul;55(7):580-92.
482. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*. 1996 Oct;153(10):1313-7.
483. Lupon J, Parajon T, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, et al. Reduccion de los ingresos por insuficiencia cardiaca en el primer ano de seguimiento en una unidad multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Apr;58(4):374-80.
484. 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 Apr 1;110(5):378-84.
485. Konstam MA. Progress in heart failure Management? Lessons from the real world. *Circulation*. 2000 Sep 5;102(10):1076-8.
486. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2195-203.
487. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Masoudi FA, McClellan WM, Foody JM, et al. Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. *Circulation*. 2005 Mar 15;111(10):1270-7.
488. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1593-600.
489. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995 Mar;47(3):884-90.
490. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol*. 2002 May;57(5):327-35.
491. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Foody JM, Masoudi FA, Rathore SS, et al. Serum urea nitrogen, creatinine, and estimators of renal function: mortality in older patients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1134-42.

492. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular trends in renal dysfunction and outcomes in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail.* 2006 May;12(4):257-62.
493. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int Suppl.* 2006 Nov(103):S67-71.
494. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2154-69.
495. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560-72.
496. ; Accesed March 2008
[updated Accesed March 2008
cited]; Available from: <http://nkdep.nih.gov>.
497. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007 Sep;25(9):1751-62.
498. Wali RK, Henrich WL. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol Clin.* 2005 Aug;23(3):343-62.
499. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, Bellumkonda L, Hansalia R, Ramos E, et al. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 5;45(7):1051-60.
500. Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, et al. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. *Am J Cardiol.* 1996 Oct 15;78(8):890-5.
501. Burns RB, McCarthy EP, Moskowitz MA, Ash A, Kane RL, Finch M. Outcomes for older men and women with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 1997 Mar;45(3):276-80.
502. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2005 Dec;35(12):723-30.

503. Cohen MB, Mather PJ. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007 May-Jun;16(3):171-4.
504. Pullicino PM, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure?: Embolism vs hypoperfusion. *Neurology.* 2001 Dec 11;57(11):1945-6.
505. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, et al. Veterans Administration Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure: influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation.* 1987 May;75(5 Pt 2):IV49-54.
506. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005 Jan 10;165(1):55-61.
507. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail.* 2003 Feb;9(1):29-35.
508. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol.* 2003 Apr 1;91(7):891-4.
509. Lissin LW, Gauri AJ, Froelicher VF, Ghayoumi A, Myers J, Giacommini J. The prognostic value of body mass index and standard exercise testing in male veterans with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002 Aug;8(4):206-15.
510. Osman AF, Mehra MR, Lavie CJ, Nunez E, Milani RV. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Dec;36(7):2126-31.
511. Anker SD, Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2002 Sep;85(1):51-66.
512. Doehner W, Anker SD. Cardiac cachexia in early literature: a review of research prior to Medline. *Int J Cardiol.* 2002 Sep;85(1):7-14.
513. Florea VG, Henein MY, Rauchhaus M, Koloczek V, Sharma R, Doehner W, et al. The cardiac component of cardiac cachexia. *Am Heart J.* 2002 Jul;144(1):45-50.
514. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000 Dec 19;102(25):3060-7.
515. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, Shale DJ, Morris GK. Tumour necrosis factor alpha in severe congestive cardiac failure. *Br Heart J.* 1993 Aug;70(2):141-3.

516. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 1995 Sep 15;92(6):1479-86.
517. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest*. 1994 Mar;105(3):897-904.
518. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S, Linke A, Mobius-Winkler S, Yu J, et al. Reduction of insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1175-81.
519. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1998 May;19(5):761-5.
520. Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronostico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jan;58(1):48-53.
521. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006 Jun 13;113(23):2713-23.
522. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail*. 2004 Dec;10(6):467-72.
523. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhyya B, Wesley-Farrington D, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol*. 2004 Apr 15;93(8):1055-7.
524. 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 Dec;38(7):2101-13.
525. Betancor Leon P. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca: medicos de familia, internistas o cardiologos? *Rev Esp Cardiol*. 2001 Dec;54(12):1466-7.
526. Gonseth J, Guallar-Castillon P, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F. The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with

- heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(18):1570-95.
527. Atienza F, Anguita M, Martinez-Alzamora N, Osca J, Ojeda S, Almenar L, et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail*. 2004 Aug;6(5):643-52.
528. Mendez Bailon M, Munoz Rivas N, Conthe Gutierrez P, Ortiz Alonso J, Perez de Oteyza C, Audibert Mena L. Manejo de la insuficiencia cardiaca en pacientes ancianos a traves de la implantacion de un hospital de dia multidisciplinar. *Rev Clin Esp*. 2007 Dec;207(11):555-8.
529. Bernacer L, Conesa E, Nadal P. Resultados asistenciales del manejo de la insuficiencia cardiaca en un Servicio de Medicina Interna 1999-2004. *Rev Clin Esp*. 2006 Sep;206(8):413-4.
530. Garcia-Morillo JS, Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Gonzalez de la Puente MA, Cuello-Contreras JA. Factores de riesgo asociados a la mortalidad y al deterioro funcional en la insuficiencia cardiaca del paciente pluripatologico. *Rev Clin Esp*. 2007 Jan;207(1):1-5.
531. Jimenez-Navarro MF, Munoz Garcia AJ, Garcia-Pinilla JM, Gomez Hernandez G, Gomez-Doblas JJ, de Teresa Galvan E. Evolucion de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en Andalucia en la ultima decada. *Rev Clin Esp*. 2006 Nov;206(10):474-6.
532. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2005 Dec;7(7):1133-44.

