



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Departamento de Medicina**

**Programa de doctorado en Medicina**

**TESIS DOCTORAL**

**Comorbilidades en los pacientes con Síndrome  
Coronario Agudo: nuevas evidencias de la anemia  
nosocomial y del déficit de hierro.**

**Doctoranda:** Oona Meroño Dueñas

**Co-directores tesis:** Mercè Cladellas Capdevila i Josep Comín Colet

**Tutora tesis:** Mercè Cladellas Capdevila

**Mayo, 2017.**



A los que tienen luz, a mi yaya Nica, a mi suegro, a mis padres por su esfuerzo y horas infinitas de canguro, a Marc, Nica, Manel y Elisa por dárme todo. A mi hermano Alex, a Eva y al resto de mi familia y amigos.



## AGRADECIMIENTOS

A la Dra Cladellas, directora y tutora de la tesis, darle las gracias por introducirme en el mundo de la investigación clínica y haberme ayudado en la realización de este trabajo.

Al Dr Comín, director de esta tesis, por ser un faro, guía científico cuando los trabajos se encallaban y muchas veces consejero moral.

Al Dr Bazán, por su luz, por su actitud ante la vida, por ser un ejemplo a seguir, porque sin él esta tesis tampoco habría sido posible.

A mis compañeros del Hospital del Mar, por enseñarme tanto, y en especial al equipo de la unidad coronaria. Al Dr Recasens por abrirme las puertas del Hospital del Mar y al Dr Bruguera por la confianza que depositó en mí.

## LISTA DE ABREVIATURAS:

CHr: Hemoglobina Reticulocitaria

DH: Déficit de Hierro.

DMT1: Transportador de Metales Divalentes.

Epo: Eritropoyetina

Fe: Hierro

HR: Hazard Ratio

Hb: Hemoglobina.

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media.

ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica.

IL1: Interleucina 1

IL6: Interleucina 6.

IST: Índice de Saturación de la Transferrina

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality initiative.

PCR: Proteína C Reactiva.

SCA: Síndrome Coronario Agudo.

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST.

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST.

sTfR: Receptor Soluble de la Transferrina.

TNF: Factor Necrosis Tumoral

VCM: Volumen Corpuscular Medio.

# ÍNDICE

Resumen.....	9
Abstract.....	10
<b>1. Introducción.....</b>	<b>11</b>
1.1. Síndrome coronario agudo	
1.1.1. Epidemiología del síndrome coronario agudo.....	13
1.1.2. Manejo del SCA y complicaciones.....	15
1.1.3. SCA, envejecimiento y comorbilidades.....	16
1.2. El papel de la anemia en el SCA	
1.2.1. Anemia y SCA.....	17
1.2.2. Inflamación, SCA y anemia.....	18
1.3. Biología del hierro	
1.3.1. La importancia del hierro en el organismo.....	20
1.3.2. Absorción, distribución y almacenamiento del hierro.....	21
1.3.3. Regulación de la homeostasis del hierro.....	23
1.3.4. Biomarcadores del hierro.....	25
1.4. El déficit de hierro	
1.4.1. Introducción al déficit de hierro.....	27
1.4.2. La controversia de la definición de déficit de hierro.....	28
1.4.3. El déficit de hierro en las enfermedades cardiovasculares.....	30
<b>2. Justificación e hipótesis de trabajo.....</b>	<b>33</b>
2.1. Hipótesis del primer proyecto.....	35
2.2. Hipótesis del segundo proyecto.....	35
<b>3. Objetivos por proyectos.....</b>	<b>37</b>
3.1. Objetivos del primer proyecto.....	39
3.2. Objetivos del segundo proyecto .....	39
3.2.1. Subproyecto 2.1.....	39
3.2.2. Subproyecto 2.2.....	40
<b>4. Métodos y resultados.....</b>	<b>41</b>
4.1. Proyecto 1.....	43
4.2. Proyecto 2. Subproyecto 2.1.....	51
4.3. Proyecto 2. Subproyecto 2.2.....	59
<b>5. Discusión conjunta.....</b>	<b>69</b>
5.1. Anemia nosocomial, prevalencia e impacto clínico en el SCA.....	71
5.2. Causas de la anemia nosocomial.....	72



---

5.3.	La inflamación como eje central de la anemia nosocomial y del déficit de hierro en el SCA.....	73
5.4.	El déficit de hierro como predictor de una peor recuperación funcional tras un SCA: impacto clínico independiente de la presencia de anemia.....	74
<b>6.</b>	<b>Limitaciones.....</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Líneas presentes y futuras de investigación.....</b>	<b>85</b>
8.1.	Líneas presentes.....	87
8.2.	Líneas futuras.....	87
<b>9.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>89</b>
<b>10.</b>	<b>Anexo.....</b>	<b>101</b>

## RESUMEN

El síndrome coronario agudo (SCA) es la principal complicación de la cardiopatía isquémica y se produce como consecuencia de la inestabilización de las placas de aterosclerosis de las arterias coronarias. Se sabe que la inflamación juega un papel importante en todas las fases de la enfermedad aterosclerosa; en el inicio de la formación de la placa, en la progresión de la misma y es máxima en el momento de inestabilización y aparición del SCA.

Los objetivos de esta tesis son analizar el papel e implicaciones clínicas de la anemia adquirida intrahospitalariamente y del déficit de hierro (DH) en pacientes con SCA y su posible relación con la inflamación.

Para responder a estos objetivos se realizaron dos registros prospectivos de pacientes que ingresaron de manera consecutiva por un SCA en nuestro centro. Para el análisis de la anemia nosocomial se incluyeron 221 pacientes entre el 2009 y 2010 y para el análisis del DH se incluyeron, entre el 2012 y 2015, a otros 244.

Se observó que la anemia nosocomial sin sangrado evidente sucede en el 25% de los pacientes con SCA, que su aparición se relaciona con un estado inflamatorio marcado indicado por valores de proteína C reactiva  $>3.1$  mg/dl y que es un predictor de morbi-mortalidad a largo plazo. Así mismo, también se observó que el DH se encuentra en más del 50% de los pacientes con SCA, que se relaciona con un estado inflamatorio marcado indicado por niveles elevados de Interleucina-6 y que su persistencia a los 30 días tras el evento coronario implica una peor capacidad funcional y una peor calidad de vida.

## ABSTRACT

The Acute Coronary Syndrome (ACS) is the main complication of ischemic cardiovascular disease and it's caused by Coronary atherosclerotic plaque instability. It is known that Inflammation plays a key role in all phases of atherosclerosis; at the beginning of plaque formation, in its progression and reaches maximum levels at the time of ACS onset.

The objectives of the present thesis are to analyze the role and clinical implications of in-hospital acquired anemia and iron deficiency (ID) in patients with ACS and their possible relationship with inflammation.

In order to respond to these objectives, we performed two prospective registries of patients consecutively admitted for an ACS in our center. For the first analysis, 221 patients were included between 2009 and 2010, and for the ID analysis 244 were included between 2012 and 2015.

Nosocomial anemia was observed in 25% of patients with ACS and was a strong predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the long-term follow-up. A > 3.1mg/dl value of C-reactive protein was highly predictive of developing nosocomial anemia. In the other hand, ID was registered in more than 50% of ACS patients; its presence was related to a marked inflammatory status indicated by high levels of Interleukin-6 and its persistence 30 days after the coronary event resulted in a poorer mid-term functional recovery, as measured by exercise capacity and quality of life.

## 1. INTRODUCCIÓN

---



## 1.1. SÍNDROME CORONARIO AGUDO

### 1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La enfermedad cardiovascular es uno de los principales retos al que se enfrentan los sistemas sanitarios de los países desarrollados, pues en Europa causa 4 millones de fallecimientos al año y la mayor parte de ellos es por enfermedad coronaria. En concreto, la cardiopatía isquémica causa 1/3 de todas las muertes de sujetos mayores de 35 años (1). Además, conlleva un coste estimado de 196.000 millones de euros anuales en Europa (54% del total de inversión en salud) y da lugar a un 24% de las pérdidas en productividad (2) En España se producen más de 125.000 muertes y más de 5 millones de estancias hospitalarias por enfermedades cardiovasculares (ECV) al año. Por ello, las ECV son la primera causa de muerte y hospitalización en la población española (3).

El síndrome coronario agudo (SCA) es la principal complicación de la cardiopatía isquémica y como tal, tiene gran impacto sanitario (4, 5). En los últimos años ha habido un descenso significativo en la mortalidad hospitalaria de los pacientes ingresados en hospitales españoles por sospecha de SCA. Este fenómeno lo podemos observar cuando comparamos la mortalidad entre los dos principales registros multicéntricos de SCA que se han realizado en España en los últimos años; el estudio MÁSCARA (6) que se realizó entre el 2004-2005 y el estudio DIOCLES (7) que se realizó en el 2012. En el estudio MÁSCARA se describe una mortalidad intrahospitalaria del 5.7%, cifra significativamente mayor que la descrita en el estudio DIOCLES que es del 4,1% ( $p=0.001$ ).

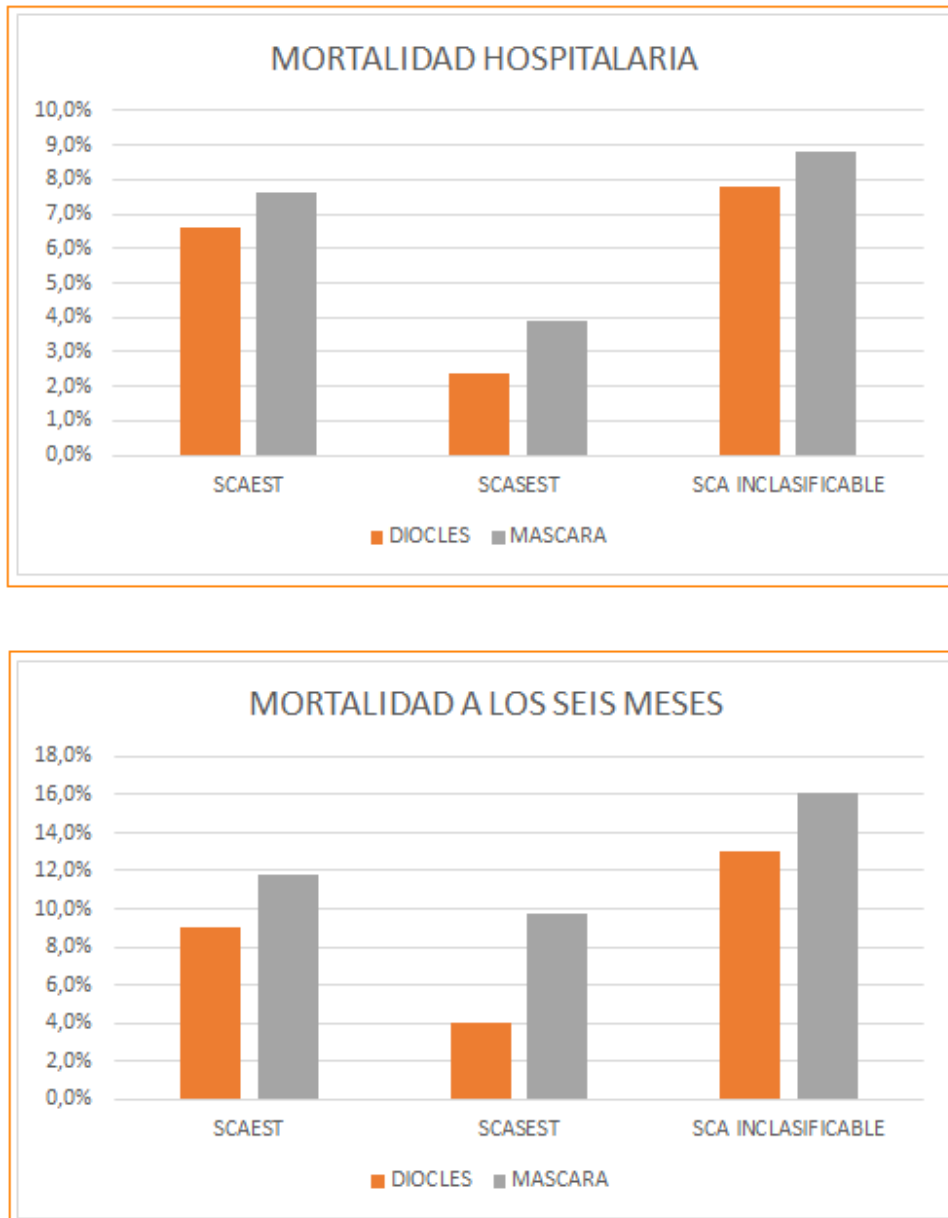


Figura 1: mortalidad intrahospitalaria y a los 6 meses estratificadas por tipo de síndrome coronario agudo en los registros DIOCLES (2012) y MASCARA (2004-2005).

Este hecho se debe al mayor uso de estrategias como la reperusión en el SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), a la universalización de la coronariografía y la revascularización en el SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), a la aparición de nuevos fármacos antitrombóticos más potentes,

así como a una mayor prescripción de los tratamientos de prevención secundaria al alta hospitalaria (7,8).

### 1.1.2. MANEJO DEL SCA Y COMPLICACIONES

La generalización de estas estrategias invasivas de reperfusión y revascularización, que requieren punciones arteriales y tratamientos anticoagulantes y antitrombóticos potentes, ha influido en la disminución de la mortalidad del SCA, pero a su vez, ha favorecido la aparición de una enfermedad cada vez más importante que es la hemorragia asociada al tratamiento del SCA (9,10).

Ocurre una hemorragia intrahospitalaria grave entre el 3 y el 4% y leve en el 5 al 10% de los SCA (11,12). Pero, lo que es más importante, es que los pacientes que desarrollan hemorragias graves durante el ingreso por un SCA tienen peor pronóstico: el sangrado mayor se asocia con un aumento del 60% del riesgo de muerte intrahospitalaria y un aumento de cinco veces de la mortalidad y reinfarto al año (13,14). Más allá de la hemorragia fatal, la asociación entre hemorragia y peor evolución se debe a que en la mayoría de las veces se suspenden los tratamientos antitrombóticos durante un periodo de tiempo más o menos largo y al hecho, igualmente relevante, de que esos pacientes reciben a menudo transfusiones de sangre. Aunque no hay ensayos aleatorizados y prospectivos en los que se haya comparado una estrategia de transfusión restrictiva contra una más permisiva en los pacientes con cardiopatía isquémica, en varios estudios observacionales se ha descrito una asociación entre una estrategia agresiva de indicación de transfusión y un aumento de la mortalidad (15). No se conoce con exactitud el porqué de este hecho, pero se cree que los hematíes almacenados tienen una menor cantidad de óxido nítrico que podría impedir una correcta oxigenación tisular (16).



### 1.1.3. SCA, ENVEJECIMIENTO Y COMORBILIDADES

En las últimas décadas se han producido dos fenómenos muy interesantes:

- a) Existe un envejecimiento de la población con una creciente proporción de individuos que superan los 74 años (17).



Figura 2: Informe de la CEOE sobre el envejecimiento de la población española. Comparación entre el 2002 y el 2015. Reproducido de 17.

- b) La disminución de la mortalidad intrahospitalaria del SCA aumenta el número de pacientes con una enfermedad cardiovascular prevalente, conocidos por requerir posteriores reingresos (18-20).

Estos dos hechos se traducen en un aumento de la edad media de los pacientes que ingresan por un SCA, y como consecuencia de estar ante una población más envejecida, también aumenta el número y severidad de las comorbilidades de estos pacientes (21). A demás sabemos que la coexistencia de comorbilidades como la demencia, la insuficiencia renal, la diabetes, la vasculopatía periférica o la anemia empeoran el pronóstico de estos pacientes con SCA. (22)

## 1.2. EL PAPEL DE LA ANEMIA EN EL SCA

### 1.2.1. ANEMIA Y SCA.

La presencia de anemia al ingreso por un SCA varía según las series entre un 15 y un 43% (23,24). Este tipo de anemia, que ya está presente en el momento del síndrome coronario agudo se suele corresponder a una anemia crónica y sus causas son varias: pérdidas crónicas, insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes o trastornos hematopoyéticos carenciales entre otras (25,26). Sin embargo, en algunas ocasiones, sucede como consecuencia de un sangrado digestivo activo en el momento del ingreso (27). Así mismo, se sabe que estos pacientes que se presentan con anemia en el momento del ingreso por un SCA tienen también un aumento en la morbilidad y la mortalidad. (11, 28,29).

Por otro lado, nos encontramos con los pacientes que ingresan con valores de hemoglobina (Hb) normal y acaban desarrollando anemia durante el ingreso. Según algún estudio, hasta el 57,5% de los pacientes que ingresan con valores de Hb normal presentan anemia durante el ingreso por un SCA (30). Se ha sugerido que estos pacientes que desarrollan la llamada “anemia nosocomial” tienen una mayor morbimortalidad al año de seguimiento que los que se mantienen con valores normales de Hb (31). Además, en el 86,5% de los pacientes con anemia nosocomial no se objetiva ningún sangrado (24). Poco se sabe de las causas de esta anemia adquirida intrahospitalariamente cuando no hay evidencia de sangrado. Algunos autores han descrito que el exceso de extracciones sanguíneas en los pacientes hospitalizados por SCA puede favorecer la aparición de dicha anemia nosocomial (32). Otros autores han mostrado una relación entre la aparición de dicha anemia con la presencia de insuficiencia renal aguda o reagudización de la insuficiencia renal crónica (33), sugiriendo que en estos pacientes con insuficiencia renal aguda existe un mayor estado inflamatorio con mayores niveles de citoquinas en sangre que podría favorecer la aparición de anemia nosocomial.

### 1.2.2. INFLAMACIÓN, SCA Y ANEMIA.

La inflamación interviene en todo el proceso de la formación de la placa de aterosclerosis y es máxima en el momento de la ruptura de dicha placa (34). A finales del siglo XX se descubrió que los SCA se producen como complicación de placas ateroscleróticas infiltradas por macrófagos. Los fenómenos que predisponen a la rotura de dichas placas son, entre otros, fenómenos inflamatorios que incluyen la fagocitosis, la estimulación de la producción de metaloproteinasas, asociados a la acción de otras células inflamatorias (35-37) conllevando todo ello a la aparición del SCA. Marcadores inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, fibrinógeno y citoquinas proinflamatorias como la Interleucina-6 (IL6) se encuentran elevados en el SCA (38,39).

Por otro lado, la inflamación crónica interviene en la aparición de la anemia, siendo así un ente conocido como anemia inflamatoria o anemia por enfermedad crónica (40). La fisiopatología de la anemia inflamatoria implica una interacción intensa entre proceso crónico y el sistema inmune; esta interacción conduce a la activación del macrófago y al incremento en la expresión de varias citocinas. Las elevadas concentraciones de esas citocinas se han descrito en trastornos asociados con dicha entidad (41). Es el incremento de los niveles del interferón gamma (INF g), de la interleucina 1 (IL1), de la IL6 y del factor de necrosis tumoral (TNF), el que tiene un impacto negativo en la diferenciación de los precursores eritroides, en la producción de eritropoyetina (Epo) y contribuyen al defecto en la utilización del hierro. A demás, la IL6 estimula la producción de hepcidina que es una hormona peptídica sintetizada principalmente en el hígado y que se considera un importante regulador del metabolismo del hierro: inhibe tanto su absorción intestinal como su liberación des de los macrófagos, con una consiguiente disminución del hierro disponible para la eritropoiesis (42).

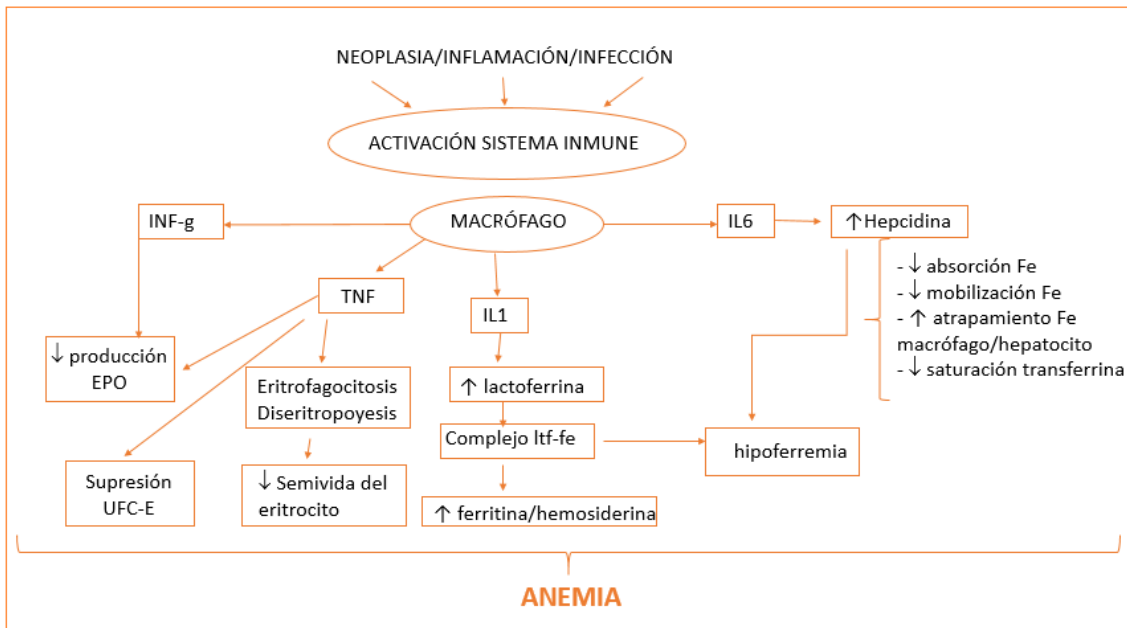


Figura 3: Fisiopatología de la anemia de los procesos crónicos.

A pesar de esta relación entre inflamación y síndrome coronario agudo e inflamación y anemia no existe información sobre la posible influencia de la inflamación en la aparición de anemia en el SCA.

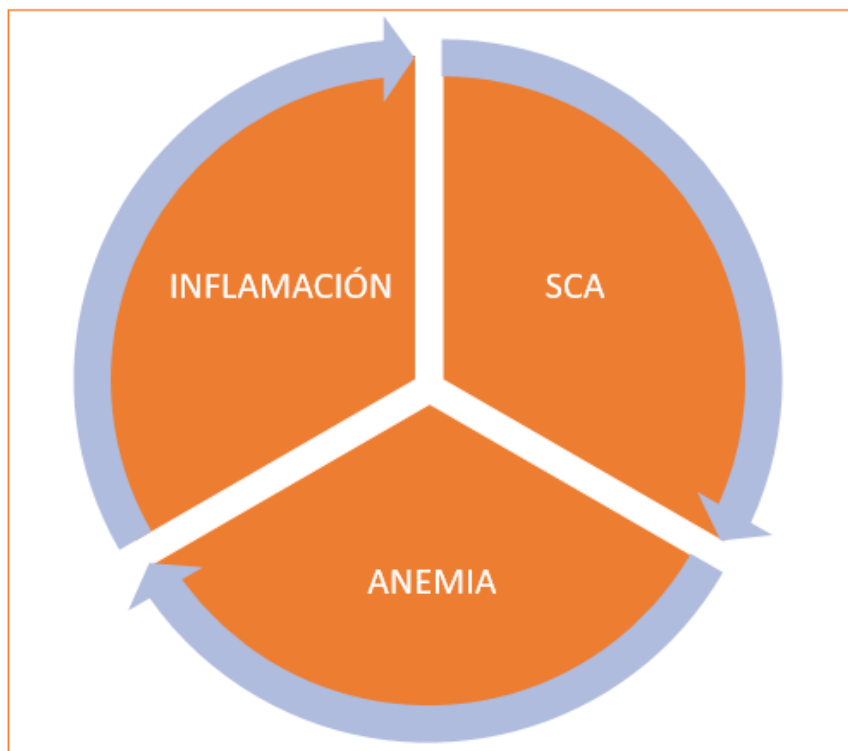


Figura 4. Relación entre la inflamación, el SCA y la anemia inflamatoria.

Con el objetivo de establecer una posible relación entre la inflamación, el SCA y la anemia se diseñó y se llevó a cabo el primer trabajo de investigación que conforma esta tesis. Este primer trabajo consistió en un estudio prospectivo unicéntrico observacional de pacientes que ingresaban con SCA para analizar la incidencia de la anemia nosocomial, predictores clínicos y su posible relación con la inflamación e impacto pronóstico.

### 1.3. BIOLOGÍA DEL HIERRO.

#### 1.3.1. LA IMPORTANCIA DEL HIERRO EN EL ORGANISMO.

El hierro (Fe) es un micronutriente esencial en el transporte y almacenamiento de oxígeno, en el metabolismo muscular cardíaco y esquelético, y en la síntesis y la degradación de proteínas (43). Asimismo, también lo podemos encontrar formando parte de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular y como transportador de electrones en los citocromos (44). El hierro también tiene una función fundamental en la síntesis de ADN, en concreto, en una enzima esencial conocida como ribonucleótido reductasa que necesita hierro para llevar a cabo su función: la síntesis de desoxirribonucleótido trifosfato que forma el ADN (45). Además, también colabora en la formación de colágeno y ejerce de inmunomodulador influyendo en la susceptibilidad del huésped a sufrir infecciones (46).

Para mantener un buen estado nutricional de hierro, cada individuo necesita una ingesta adecuada. En la dieta suelen entrar 10 mg de hierro y de ellos solo se absorbe un 10 % (1 mg) en el intestino. Diariamente se suele perder 1 mg, por lo que se cubre la pérdida. El organismo tiene la capacidad de almacenar, transportar y conservar el hierro. El varón adulto tiene un promedio de 4 a 5 g en su cuerpo, más del 70% es funcional, siendo el resto utilizado en su transporte y en el almacenado (47,48). Más del 80% del hierro funcional se encuentra en forma de Hb dentro de los eritrocitos y el resto formando parte de la mioglobina y de las enzimas respiratorias intracelulares (catalasas, peroxidasas y citocromos). El almacenamiento (alrededor de un gramo) es fundamentalmente en forma de ferritina y menos de hemosiderina, mientras que el transporte es realizado a través de la transferrina (49).

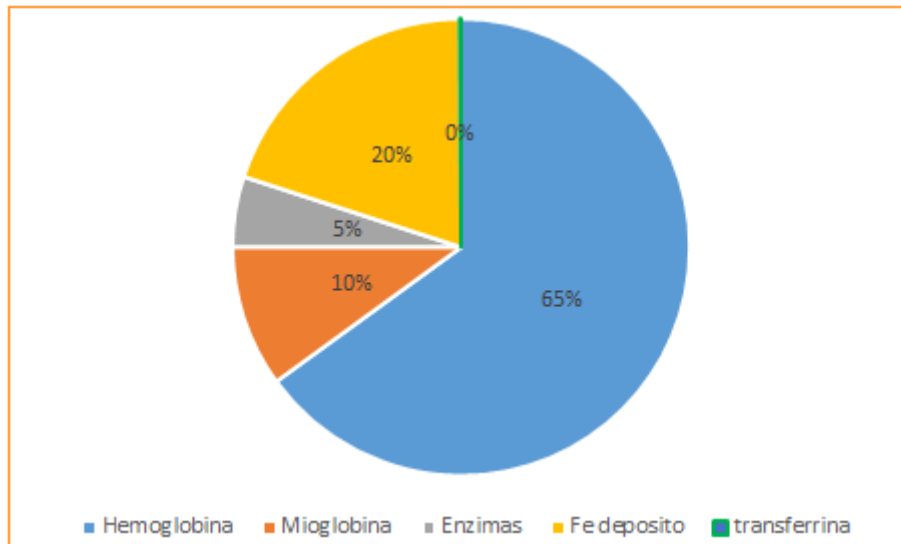


Figura 5: Distribución del hierro en el organismo. Reproducido de 48.

### 1.3.2. ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL HIERRO

En soluciones acuosas, el hierro puede encontrarse en dos estados de oxidación estables: el  $\text{Fe}^{3+}$  (férrico) y  $\text{Fe}^{2+}$  (ferroso). De la misma manera, en la dieta encontramos el hierro hemo o férrico (presente en carnes y pescados) y el hierro no hemo o ferroso (presente en vegetales, legumbres, verduras de hojas verdes, frutos secos...). El hierro hemo es más escaso en la dieta que el hierro no hemo, pero se absorbe más fácilmente porque con el PH ácido del estómago se forman complejos solubles que son absorbidos en el duodeno mediante una proteína de membrana (integrina). El hierro no hemo es más abundante en la dieta, pero se absorbe con mayor dificultad. Esto se debe al hecho que se absorbe a través del transportador divalente de metales (DMT1), y por tanto compite con otros iones como el calcio y el magnesio (49). A continuación, se resumen los diferentes mecanismos descriptos para la absorción de hierro:

- Los iones de  $\text{Fe}^{3+}$  pueden ser absorbidos vía una proteína de membrana miembro de la familia de las integrinas (50).
- La absorción de los iones de  $\text{Fe}^{2+}$  es facilitada por el transportador de metales divalentes DMT1. Por otra parte, la proteína DcytB (*duodenal cytochrome b*), presente en la superficie apical del enterocito, reduce los iones  $\text{Fe}^{3+}$  de la dieta, los cuales pueden entonces ser incorporados también vía DMT1 (51,52).

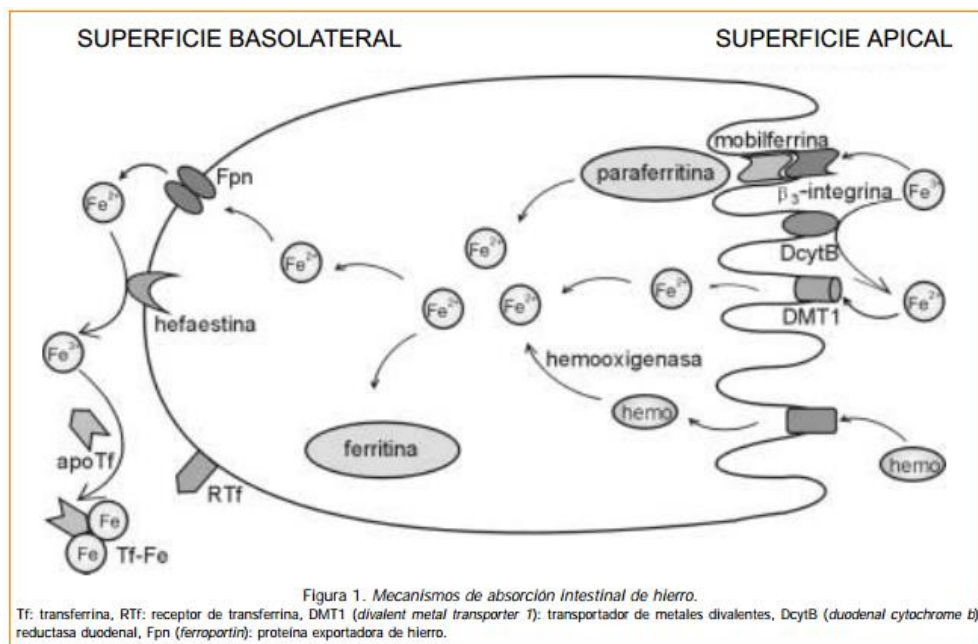


Figura 6. Mecanismos de absorción intestinal del hierro. Reproducido de 38.

- Los grupos hemo que se obtienen de la dieta son liberados de la mioglobina y hemoglobina como consecuencia de la digestión proteolítica llevada a cabo por enzimas pancreáticas. Posteriormente, es incorporado por las células del intestino delgado (53). El proceso de transporte es mediado por una proteína específica localizada en la cara apical de la membrana del enterocito (54). Dentro de la célula, el hemo es degradado por la hemooxigenasa, liberándose de esta manera el hierro inorgánico de esa estructura.

Una vez en el interior del enterocito, el metal absorbido a través de cualquiera de las vías descritas es convertido a su estado ferroso. Los iones ferrosos pueden ser almacenados en la ferritina o alcanzar la membrana basolateral del enterocito donde son conducidos al torrente sanguíneo gracias a la proteína transportadora transmembrana ferroportina (55,56).

Una vez alcanza la circulación, el hierro se une a la transferrina y es transportado a sitios de uso y almacenamiento. Dado que cada molécula de transferrina puede fijar dos átomos de hierro, en condiciones fisiológicas normales solo se ocupa un 30-40% de la capacidad de unión de la transferrina (índice de saturación de transferrina, IST); así, la cantidad de hierro unido a transferrina es alrededor de 3-4 mg, pero se trata del pool dinámico más importante del hierro, al ser la transferrina su única proteína

transportadora en el plasma. Por ello, el IST constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis, de forma que ésta disminuye drásticamente cuando el IST es inferior a 20% (57).

El hierro unido a la transferrina entra en las células diana – principalmente células eritroides, pero también células del sistema inmune (linfocitos, macrófagos) y hepáticas – a través de un proceso altamente específico de endocitosis mediada por receptor. La transferrina se une al receptor de la transferrina (TfR), localizado en la membrana célula. En el eritroblasto, la síntesis de TfR y ferritina están reguladas de manera inversa mediante las proteínas reguladoras del hierro 1 y 2 que actúan sobre los elementos de respuesta del hierro presentes en sus ARNm. De este modo, cuando se necesita aumentar la captación de hierro por el eritroblasto, aumenta la producción de TfR y disminuye la de ferritina, y viceversa (58). A los 120 días de su entrada en circulación, los eritrocitos son fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado o médula ósea. Una parte importante del hierro de esos eritrocitos quedará almacenado en el macrófago en forma de ferritina, sobre todo, y hemosiderina, mientras que la otra atraviesa la membrana del macrófago por medio de la ferroportina-1, para posteriormente incorporarse a la transferrina. Esta vía de reciclaje del Fe es indispensable, ya que los requerimientos diarios de la eritropoyesis son de unos 20-30 mg de Fe, mientras que la absorción intestinal del mismo es, como hemos visto, tan sólo de 1-2 mg/día (59).

### 1.3.3. REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO

En el organismo, el metabolismo del hierro depende de un sutil equilibrio en el que participan diversos factores que permiten que este ión no se encuentre en déficit o exceso. La homeostasis del hierro está regulada principalmente a nivel de la absorción intestinal, ya que no existe un mecanismo de excreción activa del mismo.



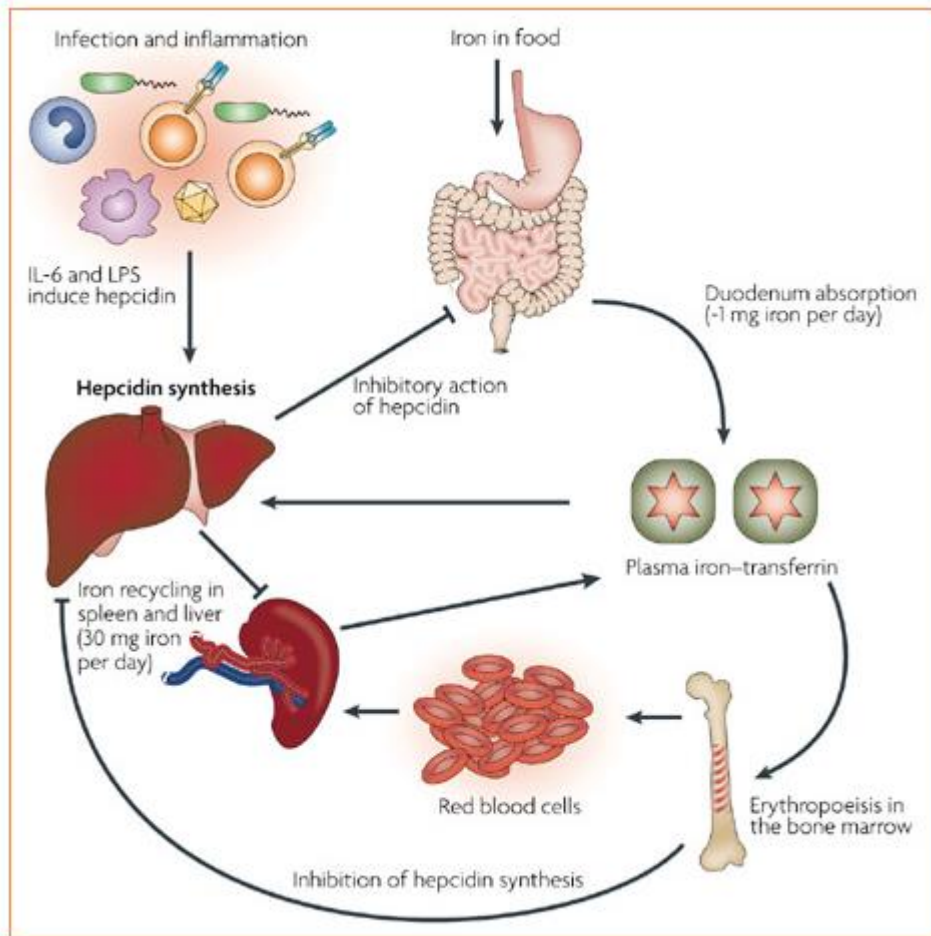


Figura 7: Homeostasis del hierro. Reproducido de 59.

Han sido propuestos cuatro mecanismos reguladores, no totalmente claros, para explicar la homeostasis del hierro (57, 60, 61). El primero es el bloqueo en la mucosa del intestino, en el cual, el propio enterocito modula su absorción en función de la carga del hierro dietético; el segundo es un mecanismo dependiente de los depósitos de hierro; el tercero es un mecanismo llevado a cabo por la eritropoyetina y es independiente de los niveles de hierro; y el cuarto mecanismo está protagonizado por la hepcidina, considerada actualmente como la principal hormona reguladora del metabolismo del hierro, ya que establece el enlace entre los depósitos y la absorción.

La hepcidina es un péptido que se sintetiza en el hígado y cuando se estimula induce una disminución de la absorción y recirculación del hierro, debido a que disminuye la actividad de la ferroportina, estimulando su internalización y degradación, por lo que el hierro queda atrapado intracelularmente en el enterocito, hepatocito y macrófago, por no disponer de proteína que lo exporte hacia la sangre (62). De este modo, niveles bajos de hepcidina permiten un aumento de la absorción del hierro y liberación del

mismo desde los depósitos, mientras que la sobre-expresión de la hepcidina lleva a la deficiencia de hierro y si persiste, a la anemia ferropénica (63).

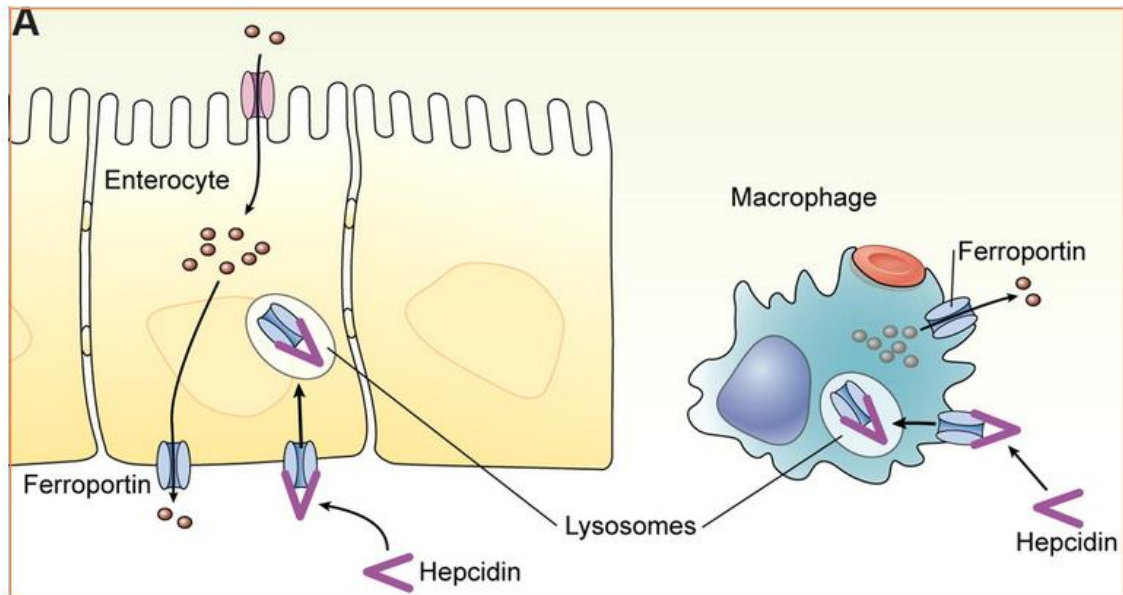


Figura 8. Mecanismos de acción de la Hepcidina. Reproducido de 57.

La síntesis de hepcidina está modulada tanto por los requerimientos de hierro del organismo, como por los estados inflamatorios e infecciosos. Sus niveles aumentan en la inflamación y en la sobrecarga de hierro de origen no genético (por ejemplo, en las transfusiones múltiples). Por el contrario, disminuye en la anemia ferropénica, en la hipoxia y en situaciones donde existen niveles marcados de estrés oxidativo (64).

#### 1.3.4. BIOMARCADORES DEL HIERRO

Existen en la actualidad una serie de parámetros hematológicos y bioquímicos, que nos pueden ser útiles a la hora de determinar el status férrico de un paciente (65,66):

1. Volumen Corpuscular medio (VCM). Refleja el volumen medio de los eritrocitos circulantes, siendo sus valores normales de 80 a 100 fL. Es un parámetro no costoso y universalmente disponible, que nos permite clasificar las anemias en microcíticas, normocíticas o macrocíticas.
2. Hemoglobina corpuscular media (HCM). Sus valores normales son de 20 a 35 pg y refleja la cantidad media de hemoglobina de los hematies. También es un biomarcador ampliamente disponible, que nos permite clasificar las anemias en hipocrómicas, normocrómicas e hiperocrómicas.

3. Hb reticulocitaria (CHr). Representa la HCM de los reticulocitos (28 – 35 pg). Refleja la disponibilidad del hierro para la hemoglobinización de los hematíes en los últimos 3-4 días. Por tanto, es muy sensible a cambios rápidos en la disponibilidad de hierro.
4. Ferritina. La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro. Su presencia en plasma es consecuencia de su excreción por parte de las células productoras, siendo sus concentraciones normales de 15 – 300 ng/ mL. Es un reactante de fase aguda, con lo que sus niveles aumentan en inflamación aguda o crónica, neoplasias, infecciones. En estas situaciones su determinación pierde significado diagnóstico, pero en ausencia de inflamación, es el test que mejor se correlaciona con los depósitos de hierro (1 ng/mL ferritina= 8 mg de hierro). En presencia de inflamación, una ferritina de 50- 100 ng/mL es sugestiva de Déficit de Hierro (DH), aunque este valor puede ser mayor en casos de inflamaciones marcadas (como por ejemplo en la insuficiencia renal crónica) (67).
5. Índice de Saturación de la Transferrina (IST). Es el cociente entre el hierro sérico y la capacidad total de unión de hierro a la transferrina (TIBC, total iron binding capacity) y sus valores normales oscilan entre el 20% y el 50%. Al ser la transferrina la principal proteína transportadora de hierro en plasma, mide el compartimento de transporte de hierro (hierro disponible). Tiene el inconveniente de estar influenciado por la alta variabilidad de la sideremia y de la transferrina (proteína que disminuye en fase aguda). Un IST <16% indica DH, pero si existe inflamación se recomienda subir este valor a <20%.
6. Receptor soluble de la transferrina (sTfR). El sTfR en suero es un fragmento derivado de la proteólisis del receptor de la transferrina de las membranas celulares, siendo sus valores normales de 0.76 – 1.76 mg/L. Refleja el DH tisular (a mayor avidéz de la célula para el hierro mayor el valor del sTfR) e, inversamente, la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. También indica un aumento de la actividad eritropoyética (anemia hemolítica, leucemia linfocítica crónica). En el DH aumenta la síntesis del receptor de transferrina, con el correspondiente incremento de los niveles de sTfR, por lo que unos niveles elevados de sTfR son diagnósticos de DH: sensibilidad 86%, especificidad 75%. Presenta la ventaja de que sus niveles no están influenciados (o muy poco) por la presencia de inflamación, pero su determinación es cara, no está universalmente disponible, y no es una técnica no estandarizada (68).

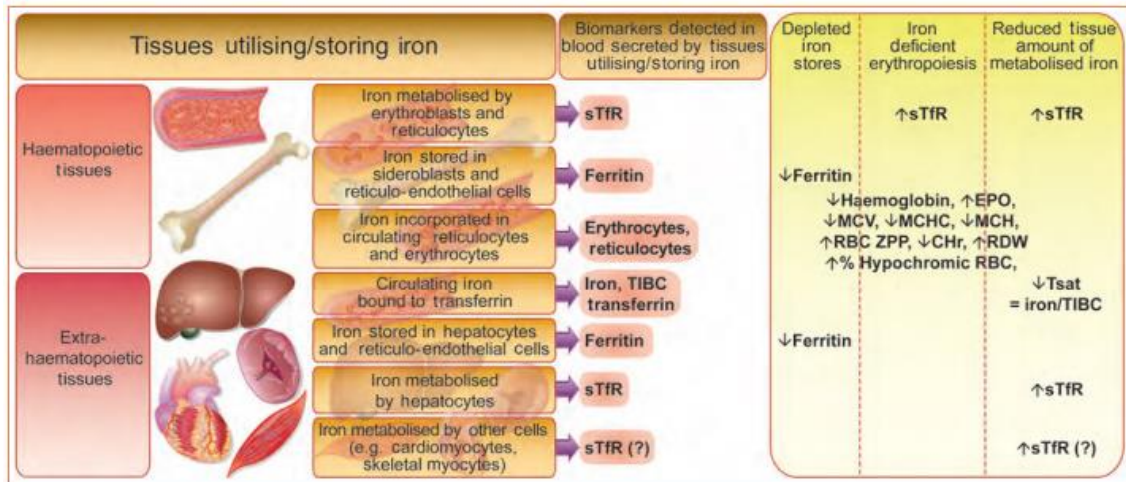


Figura 9. Biomarcadores del hierro. Reproducido de 69.

## 1.4. EL DÉFICIT DE HIERRO.

### 1.4.1. INTRODUCCIÓN AL DÉFICIT DE HIERRO

Diversas circunstancias pueden producir un DH en el organismo:

- La pérdida de hierro que sucede a diario en el organismo no está suficientemente compensada por una ingesta adecuada de hierro de la dieta o bien la dieta es adecuada, pero hay un problema con su absorción a nivel intestinal o existe un aumento de las pérdidas (70-72). Esto se traduce en que existe una disminución de los depósitos de hierro en el organismo.
- Existe alguna circunstancia que bloquea el hierro en los depósitos (médula ósea, hepatocitos, macrófagos del sistema retículoendotelial) y consecuentemente este hierro no está disponible para ser usado en los procesos en los que es necesario (73). Esta situación es típica de los procesos inflamatorios crónicos, en los que las citocinas favorecen dicho bloqueo y disminuyen su capacidad de transporte (Ver figura 3).

Sea cual sea la causa del DH, las consecuencias se producen a varios niveles:

- A nivel de los tejidos hematopoyéticos con una eritropoyesis deficiente en hierro que si se perpetúa conduce a la aparición de anemia.

- A nivel de los tejidos no hematopoyéticos (músculo esquelético, músculo cardíaco, riñón, cerebro, hepatocitos, adipocitos, etc.). En estos tejidos se produce una disminución de la capacidad oxidativa celular, con un predominio del metabolismo anaeróbico, apareciendo disfunción mitocondrial e incluso apoptosis y muerte celular (74).

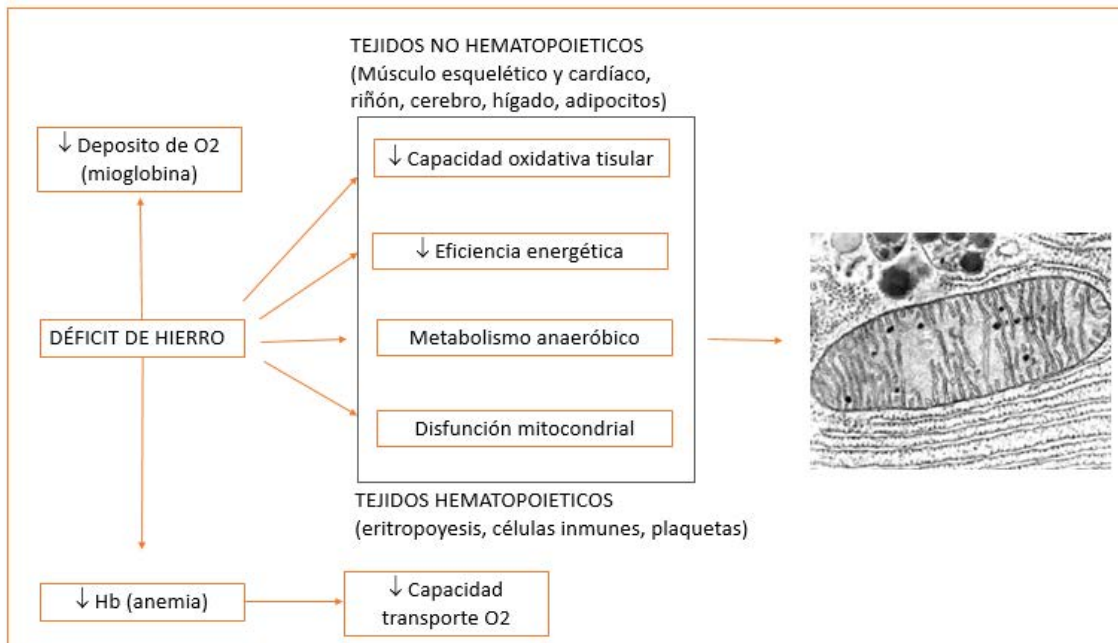


Figura 10. Consecuencias del déficit de hierro en el organismo. Reproducido de 74.

#### 1.4.2. LA CONTROVERSIA DE LA DEFINICIÓN DE DÉFICIT DE HIERRO.

Los criterios para definir el DH de hierro son ampliamente debatidos en el ámbito de la cardiología y otras especialidades. Queda establecido que la clasificación de un paciente como deficiente de hierro en el contexto de una enfermedad crónica (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide) es un verdadero reto y precisa, dado el estado inflamatorio de base, de la combinación de diversos parámetros hematológicos. Una de las definiciones de DH que se ha utilizado en algún estudio, ha sido la que se propuso para el estudio FAIR-HF (75) y que define el DH como una ferritina <100ng/ml o bien una saturación de la transferrina menor del 20% con una ferritina entre 100 y 300ng/ml. Esta definición surge de un consenso de los propios autores del estudio a partir de las recomendaciones que se desprenden de la National Kidney Foundation y que figuran en las guías de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (76). Este mismo último criterio, que define la presencia de DH en pacientes con insuficiencia renal crónica tanto en diálisis como en prediálisis cuando la ferritina <100 o si la saturación de la transferrina es menor del 20% siempre

que la ferritina sea menor de 800 ng/ml, es el que desde hace más de una década se usa para identificar a estos pacientes y ofrecerles la opción de ferroterapia. La definición del FAIR-HF excluye un 5-10% de pacientes que según las guías KDOQI serían deficientes de hierro. Nuestro grupo de trabajo utilizamos esta definición más amplia de las KDOQI, porque refleja mejor el perfil del estado de hierro de pacientes con condiciones inflamatorias. Este hecho se debe básicamente a que el diagnóstico del DH pivota más sobre el valor de la saturación de la transferrina y menos sobre el valor de la ferritina, ya que por ser la ferritina un reactante de fase, puede estar elevada por dicha inflamación y no reflejar el estado de los depósitos del hierro. En este sentido, el trabajo recientemente publicado de Jankowska et al. (77) en el que se estudió la presencia de DH mediante tinción de médula ósea de pacientes con enfermedad coronaria, puso de manifiesto que, en esos pacientes con enfermedad coronaria y ausencia de hierro teñible en médula, el valor medio de ferritina era superior a 100. Es más, en este mismo estudio, un 25% de los pacientes sin hierro medular tenían valores de ferritina superiores a 270, siendo la capacidad discriminatoria de la ferritina pobre (AUC menor de 0,7). Así, por todo ello, para la realización de este trabajo de tesis, se ha utilizado la definición originalmente que se reflejan en las KDOQI. Esta es una definición “multimarcador” que pivota en mayor manera sobre la saturación de la transferrina, y es más permisiva con valores relativamente altos de ferritina, permitiendo así discriminar mejor a los pacientes con DH (67,78-80).

- DEFINICIÓN DH 1 (FAIR-HF):
  - ferritina <100ng/ml
  - saturación de la transferrina menor del 20%
- DEFINICIÓN DH 2 (KDOQI)
  - ferritina < 100 ng/ml
  - saturación de transferrina < 20% si ferritina < 800 ng/mL.

Figura 11. Definiciones de déficit de hierro (DH).

Un concepto importante que destacar es que cualquier definición de DH no tiene en cuenta las cifras de hemoglobina. Es decir, no debemos confundir el concepto de DH con el de anemia ferropénica, pues puede haber déficit de hierro sin que exista anemia. Además, y tal y como se ha descrito en la introducción de esta tesis doctoral,

la función del hierro va mucho más allá de la que tiene propiamente en la eritropoyesis, y su papel en los tejidos no hematopoyéticos es igualmente crucial.

- DH ≠ ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO
- NINGUNA DEFINICIÓN DE DH TIENE EN CUENTA LAS CIFRAS DE HEMOGLOBINA

Figura 12. Diferencia entre déficit de hierro y anemia por déficit de hierro.

#### 1.4.3 EL DÉFICIT DE HIERRO EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En los últimos años, se ha descrito que el DH, con o sin anemia, es una comorbilidad frecuente en la enfermedad cardiovascular, especialmente en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (81). No hay una evidencia clara sobre si existen causas específicas que favorezcan la aparición de ese déficit en los pacientes con ICC, pero parece que es más frecuente en mujeres, en clases funcionales avanzadas, y en aquellos que presentan niveles más elevados de péptido natriurético N-terminal pro-tipoB y niveles más elevados de PCR (82).

Recientemente se ha señalado que en estos pacientes con ICC el DH tiene un efecto desfavorable por lo que respecta al pronóstico (82,83), a la calidad de vida (84,85) y a la capacidad de ejercicio tanto máxima (86) como submáxima (87). A demás, varios estudios han demostrado que en estos pacientes con ICC, la corrección de esa deficiencia de hierro con suplementos endovenosos mejora su capacidad de esfuerzo, su calidad de vida (75,88), y la tasa de rehospitalizaciones por ICC (89).

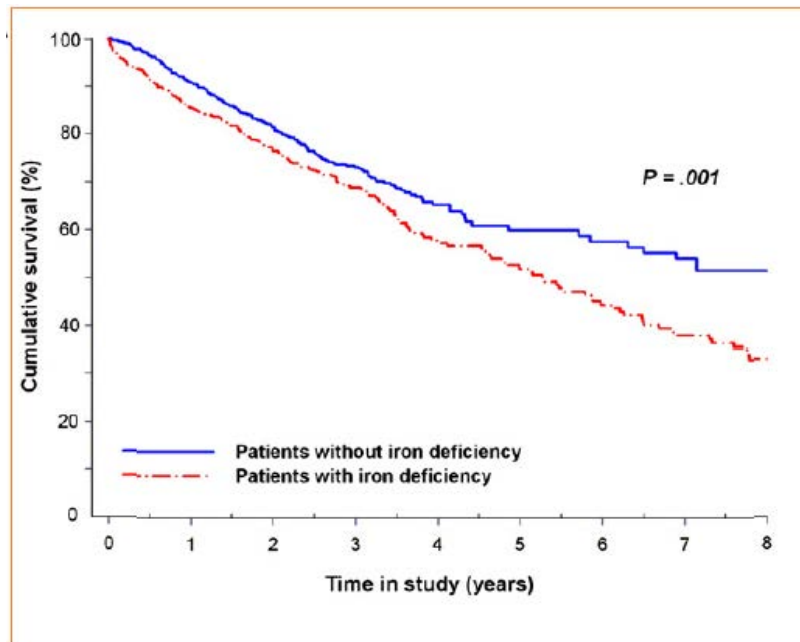


Figura 13. Análisis de supervivencia. Curva Kaplan-Meier que refleja la diferencia de supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción ventricular con y sin déficit de hierro. Reproducido de 82.

Existen pocos estudios que evalúen la prevalencia y las implicaciones pronósticas del DH en pacientes con enfermedad coronaria isquémica. Un estudio que evaluó a los pacientes anémicos con cardiopatía isquémica estable a los que se les realizaba angioplastia coronaria, objetivó que el DH era frecuente y se asociaba a una mayor tasa de mortalidad en el seguimiento (90). El impacto negativo del DH en poblaciones con cardiopatía isquémica estable también ha sido evaluado por otros autores. En este sentido, Ponikowska et al. (91) observaron que el estado anormal del hierro en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria estable conlleva un mal pronóstico. Recientemente, Jankowska et al. (77) evaluaron la prevalencia de anomalías del metabolismo del hierro en pacientes con enfermedad coronaria estable que fueron programados para cirugía de bypass coronario. Hasta el 48% de estos pacientes no tenían hierro en el examen de médula ósea versus el 0% de los controles sanos, confirmando la alta prevalencia del DH en los pacientes con enfermedad coronaria estable.



Sin embargo, en el campo del SCA, no existe información sobre la prevalencia, posibles causas e implicaciones pronósticas del DH más allá de un artículo que relaciona niveles bajos de hierro con niveles elevados de IL6 (92) en pacientes con SCACEST. En ese contexto, y dado el desconocimiento del posible papel del DH en los pacientes con SCA, se ha desarrollado el segundo trabajo que conforma esta tesis.

## 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

---



La hipótesis de trabajo de esta tesis, esquematizada en la figura 15, se fundamenta en la importancia de la inflamación que sucede en el SCA, su relación con la anemia nosocomial y el DH y sus posibles implicaciones clínicas. Este trabajo doctoral, presentado como compendio de publicaciones, se articula en dos proyectos diseñados para dar respuesta a diferentes necesidades no cubiertas y se justifica por la necesidad de ampliar el conocimiento en ese campo.

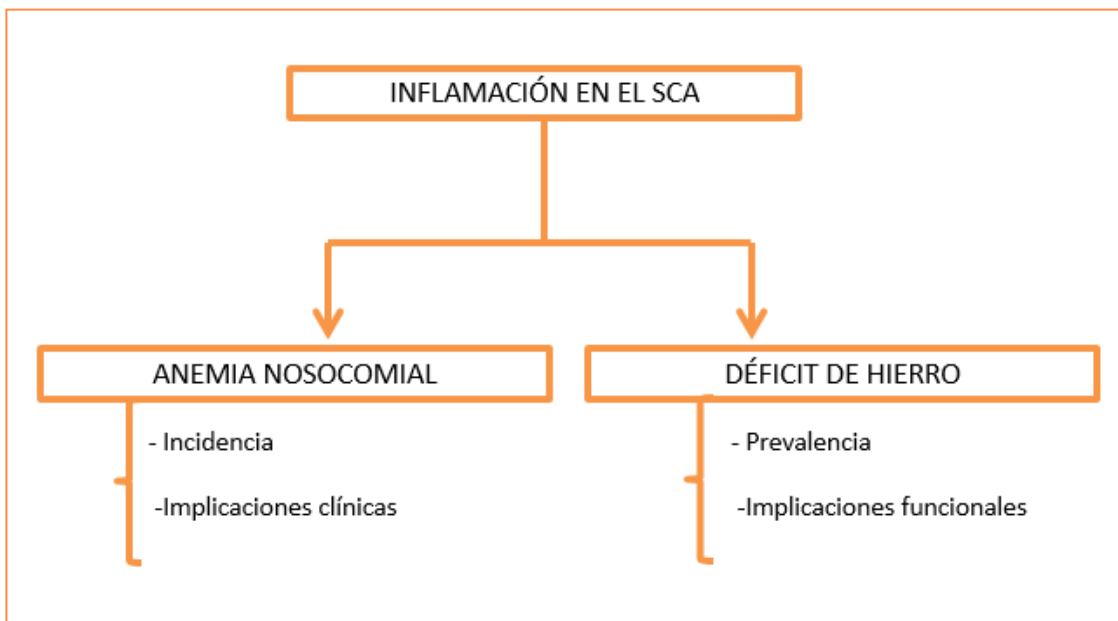


Figura 14. Justificación e hipótesis de este trabajo doctoral.

## 2.1. HIPÓTESIS DEL PRIMER PROYECTO

### Hipótesis del primer proyecto:

- La inflamación que existe en el contexto del SCA se relaciona con la aparición de anemia nosocomial.
- La anemia nosocomial es un factor prevalente en los pacientes con SCA y podría condicionar una peor evolución clínica.

## 2.2. HIPÓTESIS DEL SEGUNDO PROYECTO

A partir de los resultados del primer proyecto, en el que se concluye que la inflamación tiene relación con la aparición de anemia nosocomial, que dicha anemia es frecuente y

que los pacientes que la padecen presentan una peor evolución clínica, se diseña el segundo proyecto.

Hipótesis del segundo proyecto:

- La inflamación que existe en el contexto del SCA se relaciona con la presencia de DH.
- El DH es un factor prevalente en los pacientes con SCA y podría condicionar un peor estado funcional.

### 3. OBJETIVOS POR PROYECTOS

---



### 3.1. OBJETIVOS DEL PRIMER PROYECTO

Los objetivos del primer estudio realizado en pacientes con SCA son:

- Analizar la incidencia de la anemia nosocomial cuando esta no se asocia a una complicación hemorrágica o un sangrado evidente.
- Determinar predictores de la aparición de la anemia nosocomial, clínicos y/o analíticos, y su relación con la inflamación
- Evaluar la influencia pronóstica de la anemia nosocomial a los 12 meses del evento agudo.

**Artículo fundamental del proyecto 1:** Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, Farré N, Sainz A, Comin J, Bruguera J. Rev Esp Cardiol .2012 Aug;65(8):742-8

### 3.2. OBJETIVOS DEL SEGUNDO PROYECTO.

El segundo proyecto se ha centrado en analizar la prevalencia del déficit de hierro en los pacientes con SCA, factores predisponentes, relación con la inflamación y posibles implicaciones clínicas. Este segundo proyecto se divide en un estudio descriptivo (subproyecto 2.1) y un artículo original (subproyecto 2.2)

Subproyecto 2.1: los objetivos de este estudio descriptivo son:

- Analizar la prevalencia del DH en los pacientes con SCA.
- Determinar factores predisponentes del DH y su relación con la inflamación.

Título del estudio descriptivo: Déficit de Hierro en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Prevalencia y Factores Predisponentes.



Subproyecto 2.2: El objetivo de este estudio es:

- Determinar la influencia del DH en la recuperación funcional de los pacientes con SCA mediante la capacidad de ejercicio y la calidad de vida.

**Artículo fundamental del subproyecto 2:** El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, Poveda P, Recasens L, Bazán V, García-García C, Ivern C, Enjuanes C, Orient S, Vila J, Comín-Colet J. Rev Esp Cardiol. 2017 May;70(5):363-370.

## 4. MÉTODOS Y RESULTADOS

---



## 4.1. PROYECTO 1

**Artículo fundamental:** Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, Farré N, Sainz A, Comin J, Bruguera J. Rev Esp Cardiol .2012 Aug; 65(8):742-8

## Artículo original

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

Oona Meroño<sup>a,b,\*</sup>, Mercé Cladellas<sup>a</sup>, Lluís Recasens<sup>a</sup>, Cosme García-García<sup>a</sup>, Núria Ribas<sup>a</sup>, Víctor Bazan<sup>a</sup>, Núria Farré<sup>a</sup>, Álvaro Sainz<sup>a</sup>, Josep Comin<sup>a</sup> y Jordi Bruguera<sup>a</sup><sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España<sup>b</sup>Doctorando en Medicina Interna, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

## Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2011

Aceptado el 6 de marzo de 2012

On-line el 17 de junio de 2012

## Palabras clave:

Anemia adquirida intrahospitalaria

Anemia nosocomial

Síndrome coronario agudo

Pronóstico

Estado inflamatorio

## RESUMEN

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

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

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

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

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

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

## ABSTRACT

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

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

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

## Keywords:

Hospital-acquired anemia

Nosocomial anemia

Acute coronary syndrome

Prognosis

Inflammatory state

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

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

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

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

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

### Abreviaturas

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

### INTRODUCCIÓN

La presencia de anemia al ingreso en un síndrome coronario agudo (SCA) varía según las series entre el 15 y el 43%<sup>1-3</sup> y comporta un aumento de la morbilidad y la mortalidad intrahospitalarias y a largo plazo<sup>3-6</sup>. Hay poca información sobre la anemización que se produce en algunos pacientes durante la hospitalización por un SCA. Según Salisbury et al<sup>7</sup>, hasta el 57,5% de los pacientes que ingresan con valores de hemoglobina (Hb) normales sufren anemia durante su ingreso<sup>7</sup>. Se ha señalado que estos pacientes que sufren la llamada «anemia nosocomial» tienen también mayor morbimortalidad al año de seguimiento que los que se mantienen con valores normales de Hb<sup>8</sup>, aunque las complicaciones hemorrágicas pueden influir en el pronóstico de estos sujetos. Los sangrados en los pacientes con SCA no son despreciables, y se deben en parte a los tratamientos antiagregantes y anticoagulantes y a los procedimientos invasivos. Pero las causas de anemia nosocomial de los casos sin hemorragia evidente durante su estancia hospitalaria son poco conocidas y, según alguna serie, hasta en el 86,5% de los pacientes con anemia adquirida no se objetiva sangrado<sup>8</sup>. Sólo algunos autores apuntan a las reiteradas extracciones sanguíneas como posible causa<sup>9,10</sup>. Por otra parte, se ha descrito un estado inflamatorio en el SCA<sup>11-13</sup>, aunque no hay información sobre la influencia de la inflamación en la aparición de anemia en el SCA.

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

### MÉTODOS

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

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

en el momento de la llegada a urgencias, curva de marcadores de necrosis miocárdica (6 y 12 h) y analítica completa a las ocho de la mañana siguiente al ingreso. La cantidad y el momento de la extracción de los demás análisis fueron según criterio del médico responsable. Se registró el número de analíticas realizadas, los valores de Hb al ingreso y durante la hospitalización, el número de leucocitos al ingreso y su pico máximo detectado. Se determinó el valor de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible en las primeras 24 h del ingreso, con una mediana de tiempo respecto a la hora de llegada al hospital de 16,7 [intervalo intercuartílico, 10,2-20,2] h. Los tratamientos y los procedimientos realizados también se registraron. Se clasificó a los pacientes en dos grupos: grupo 1, formado por quienes sufrieron anemia nosocomial, y grupo 2, que incluyó a los que se mantuvieron con valores normales de Hb durante toda la estancia. Se comparó el pronóstico a 1 año de seguimiento entre ambos grupos. Finalmente, se realizó un subanálisis del estudio para valorar el posible impacto pronóstico de la reducción de Hb > 2 g/dl durante el ingreso, comparando la evolución de los pacientes que presentaban descensos > 2 g/dl con los que no<sup>16</sup>. Un solo observador realizó el seguimiento mediante revisión de historias clínicas y seguimiento telefónico.

### Definiciones

La Hb al ingreso se definió como el primer valor de Hb obtenido y anemia al ingreso, cuando la Hb inicial era < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres. Se definió anemización nosocomial sin sangrado evidente como la reducción de Hb durante la hospitalización a valores < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres habiendo ingresado con Hb normal y sin evidenciarse ningún sangrado ni complicación hemorrágica. Para analizar la relación entre anemización e inflamación se utilizó la PCR, pues es el reactante prototípico de fase aguda; refleja un estado sistémico inflamatorio; está ampliamente validada como marcador de riesgo cardiovascular, se empieza a elevar a las 8 h del inicio de los síntomas de infarto<sup>17,18</sup>. Se consideró que los pacientes con valores de PCR > 3,1 mg/dl (percentil 75 de nuestra serie) presentaban un estado inflamatorio más marcado<sup>19-22</sup>. Se consideró insuficiencia cardiaca la evidencia clínica o radiológica de congestión venosa pulmonar según la clasificación de Killip<sup>23</sup>. Se definió insuficiencia renal como creatinina plasmática > 1,5 mg/dl<sup>24</sup>. Se utilizó la puntuación GRACE como escala de riesgo del SCA<sup>25,26</sup>. La función sistólica del ventrículo izquierdo se estimó por ecocardiograma o ventriculografía. Las complicaciones cardiovasculares no fatales durante el seguimiento se agruparon en un objetivo combinado compuesto por aparición de un nuevo SCA, ictus o ingreso por insuficiencia cardiaca. Como mortalidad cardiovascular se consideró la debida a SCA, insuficiencia cardiaca, arritmia ventricular o ictus.

### Análisis estadístico

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

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

Para determinar posibles asociaciones de las variables con la aparición de anemia nosocomial, se llevó a cabo un análisis de regresión logística<sup>27</sup>. Los resultados se expresan como *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se realizó un análisis mediante curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para confirmar que el modelo de predicción fuera óptimo. Se construyeron curvas de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia entre los pacientes de los dos grupos con la variable conjunta de complicaciones cardiovasculares y mortalidad mediante el *log rank test*. Para establecer cuáles eran los mejores determinantes de supervivencia, se realizó un análisis multivariable mediante regresión de Cox (modelo saturado). Como covariables se introdujeron las que presentaban una significación estadística marginal ( $p < 0,10$ ) en el análisis bivariante. Después se incluían las variables de una en una si su exclusión no modificaba significativamente la razón de verosimilitud del modelo. Si su exclusión cambiaba más del 15% de la variable de interés, se consideraba efecto de confusión y esta variable se mantenía en el modelo. Los resultados se expresan en *hazard ratio* (HR) y su IC95%. En los análisis multivariantes, las variables edad, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica inicial, glucemia inicial, Hb inicial, fracción de eyección, leucocitos máximos y días de ingreso se incluyeron como variables continuas. Las variables que se incluyeron como categóricas fueron la clase Killip máxima (considerando Killip III-IV como indicador), puntuación GRACE (considerando indicador 1 el riesgo moderado e indicador 2 el riesgo alto), presencia de diabetes, anemia nosocomial y valor de PCR  $> 3,1$  mg/dl.

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

## RESULTADOS

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

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

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

**Tabla 1**  
Características basales y datos del ingreso

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

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

<sup>a</sup> Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.

<sup>b</sup> Pacientes sin anemia intrahospitalaria.

**Tabla 2**  
Procedimientos, tratamiento médico y evolución intrahospitalaria

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

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los datos expresan n (%).

<sup>a</sup> Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.

<sup>b</sup> Pacientes sin anemia intrahospitalaria.

**Tabla 3**  
Comportamiento de la hemoglobina y número de extracciones

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

Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.  
<sup>a</sup> Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.  
<sup>b</sup> Pacientes sin anemia intrahospitalaria.

**Tabla 4**  
Análisis multivariable de regresión logística. Asociación independiente de la proteína C reactiva con anemia. Primer modelo

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

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

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

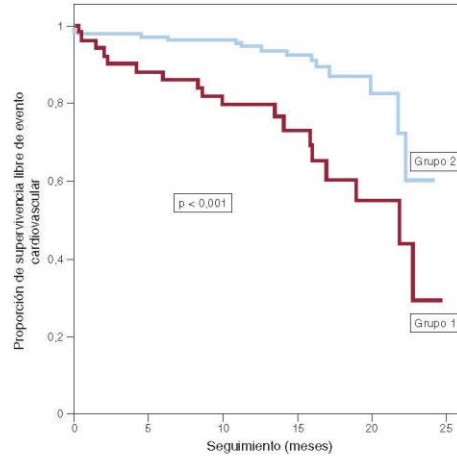
En el análisis univariable se observó que el 36,4% de los pacientes del grupo 1 tenían valores de PCR > 3,1 mg/dl, mientras que sólo el 10,2% del grupo 2 tenía esas cifras de PCR. En el análisis multivariable (tabla 4) se observó asociación entre PCR > 3,1 mg/dl y la aparición de anemia durante la hospitalización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

**Tabla 5**  
Eventos durante el seguimiento

	Grupo 1 <sup>a</sup> (n=55)	Grupo 2 <sup>b</sup> (n=166)
<b>Eventos cardiovasculares</b>	19	12
SCA		
Mortal	6	4
No mortal	5	0
Ingreso por IC		
Mortal	0	0
No mortal	7	5
Ictus		
Mortal	0	1
No mortal	1	2
FV (mortal)	1	0

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

<sup>a</sup> Pacientes con anemia intrahospitalaria sin sangrado evidente.  
<sup>b</sup> Pacientes sin anemia intrahospitalaria.

**Figura.** Curva de supervivencia para la variable combinada de mortalidad total y complicaciones cardiovasculares.

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

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

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

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

**Tabla 6**  
Análisis multivariable de regresión de Cox. Efecto ajustado de la anemia en la variable resultado combinada. Primer modelo

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

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



**Tabla 7**

Datos de los pacientes con y sin reducción de la hemoglobina &gt; 2 g/dl

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

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

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

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

## DISCUSIÓN

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

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

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

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

Al analizar diferentes variables como posibles predictores de anemia nosocomial sin sangrado evidente, se observó que los pacientes que sufrían anemia tenían valores de PCR al ingreso más elevados. Esto indica una asociación entre PCR elevada y aparición de anemia durante la hospitalización, pues se observó una mayor probabilidad de anemización en los pacientes con PCR > 3,1 mg/dl que en los de cifras de PCR más bajas. Un estado inflamatorio más marcado podría explicar la aparición de anemia nosocomial, pues en algunos pacientes con SCA supondría un aumento de citocinas circulantes que suprimirían la eritropoyesis bloqueando el hierro en los depósitos y disminuyendo su absorción intestinal<sup>32</sup>. Una hipótesis sería que en algunos pacientes una lesión miocárdica, y debido a cierta variabilidad individual, desencadenaría una cascada inflamatoria mayor y con peores consecuencias no sólo cardíacas y hemodinámicas, sino también en cuanto a absorción y utilización de nutrientes. Este hecho iniciaría el bloqueo de la eritropoyesis y el establecimiento de la anemia unos días después del daño miocárdico. La teoría de este estado inflamatorio más marcado se consolidaría con el hecho de que los infartos de los pacientes que se anemizaron fueron más extensos (mayores valores de troponina T), con mayor proporción de insuficiencia cardíaca y valores de fracción de eyección más bajos (tabla 1). Se empieza a estudiar la presencia de un estado inflamatorio, su influencia en el metabolismo del hierro y el papel del déficit de hierro (absoluto o funcional) en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>33-36</sup>. No hemos hallado referencias de este hecho en los pacientes con SCA. Consecuentemente, creemos que se necesitarían más estudios que profundizasen en el tipo de alteración del metabolismo del hierro en la fase aguda del SCA y su repercusión pronóstica. Asimismo, en una segunda fase, se debería valorar los posibles tratamientos de la anemia nosocomial no hemorrágica, por ejemplo, estudiando el efecto del tratamiento con suplementos de hierro, cuyo beneficio ya se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>37</sup>.

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

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

**Tabla 3**  
Calidad de vida a los 30 días

	Sin DH (n = 124)	Con DH (n = 102)	p
<b>EVA</b>	72 ± 17	66 ± 16	0,008
<b>Índice EQ-5D</b>	0,84 ± 0,16	0,76 ± 0,25	0,005
<i>Pacientes que notifican problemas (EQ-5D)</i>			
Actividades habituales	41 (33)	50 (49)	0,011
Movilidad	36 (29)	53 (52)	< 0,001
Ansiedad/depresión	64 (52)	62 (61)	0,180
Dolor/molestia	61 (49)	51 (50)	1
Autocuidado	15 (15)	20 (20)	0,372
Coefficiente global de Heart-QoL	2,2 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,004
Coefficiente físico de Heart-QoL	2,2 ± 0,7	1,9 ± 0,7	0,004
Coefficiente emocional de Heart-QoL	2,3 ± 0,6	2,1 ± 0,7	0,034

DH: déficit de hierro; EQ-5D: cuestionario de calidad de vida europeo de 5 dimensiones; EVA: escala visual analógica; Heart-QoL: cuestionario de salud cardiaca-calidad de vida.

Los valores se expresan en forma de media ± desviación estándar o n (%).  
La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

menor capacidad de ejercicio se acompañaba de un aumento significativo del coeficiente  $R^2$  en este modelo de regresión multivariable (de 0,510 a 0,538) y siguió siendo estadísticamente significativo cuando se analizó a los pacientes no anémicos de manera independiente ( $p = 0,048$ ) (tabla 2).

De igual modo, al analizar la capacidad de ejercicio como variable binaria, tomando como referencia la mediana del tiempo de ejercicio (418 s), la mayoría de los pacientes con DH presentaron unos tiempos de ejercicio inferiores a esta mediana y el DH se asoció a un deterioro de la capacidad funcional (es decir, tiempo de ejercicio  $< 418$  s) tanto en el análisis univariable (OR = 2,8; IC95%, 1,4-5,5;  $p = 0,004$ ) como en el multivariable (OR = 2,9; IC95%, 1,1-7,6;  $p = 0,023$ ).

#### Déficit de hierro y calidad de vida

Se realizó análisis de sangre y se dispuso de las respuestas a los cuestionarios de CdV el día 30 de un total de 226 pacientes. El grupo con DH presentó unas puntuaciones inferiores a las del grupo sin DH en el cuestionario EQ-5D ( $p = 0,005$ ), el cuestionario de escala visual analógica ( $p = 0,008$ ) y el cuestionario Heart-QoL ( $p = 0,004$ ) (tabla 3). El DH influyó principalmente en los dominios de «movilidad» y de «actividades habituales» en el cuestionario EQ-5D. En el cuestionario de escala visual analógica, el 75% de los pacientes del grupo con DH presentaron una puntuación inferior al valor de corte preliminar de 78 puntos, en comparación con el 49% de los pacientes del grupo sin DH ( $p < 0,001$ ). De modo análogo, el 60% de los pacientes con DH presentaron una puntuación inferior a la mediana (2,21 puntos) en el cuestionario Heart-QoL, en comparación con tan solo un 42% de los pacientes del grupo sin DH ( $p = 0,009$ ). Tras aplicar un ajuste por edad, sexo, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, hipertensión y diabetes, el DH continuó siendo un factor independiente predictivo de la CdV según el cuestionario de la escala visual analógica (OR = 3,021; IC95%, 1,672-5,457;  $p < 0,001$ ) y el cuestionario Heart-QoL (OR = 1,9; IC95%, 1,079-3,348;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

### Resultados principales

En el presente estudio se identificó que el DH es un determinante principal del deterioro de la capacidad funcional

( $p < 0,01$ ) y la CdV ( $p < 0,01$ ) tras un SCA, con independencia de la presencia o ausencia de anemia. Este estudio define el DH como una comorbilidad frecuente en el contexto de un SCA y que podría constituir una posible diana terapéutica en la fase de recuperación tras un evento coronario. En ese sentido, deberá investigarse con mayor detalle el papel que puede desempeñar la repleción del hierro en estos pacientes. Las tasas muy bajas de eventos adversos observadas en esta serie impidieron confirmar que el DH sea un predictor clínico de mortalidad y morbilidad cardiovasculares después de un SCA.

### Aspectos fisiopatológicos

La definición del DH procede inicialmente de series publicadas de pacientes con enfermedad renal crónica, para quienes con frecuencia está indicada la repleción del hierro. Recientemente, se ha observado DH en otras enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica.

La identificación de un DH plantea un verdadero reto en los procesos patológicos que se acompañan de inflamación, como es el caso del SCA. En esta situación, una definición que utilice más de un marcador (estrategia «multimarcador») y que incluya también la saturación de la transferrina puede representar el estado del hierro mejor que la utilización de un único marcador como la sideremia o la ferritina (parámetros que además tienen una repercusión pronóstica controvertida en diversas enfermedades cardiovasculares)<sup>9,10,16-19</sup>.

El DH tiene alta prevalencia en los pacientes con enfermedad cardiovascular, sobre todo en la enfermedad coronaria estable y aguda y en la insuficiencia cardiaca crónica<sup>5,6,20-23</sup>. No hay evidencia clara respecto a los mecanismos involucrados en la aparición del DH en los pacientes cardíacos. El presente estudio ha confirmado lo indicado previamente por un estudio de nuestro grupo de trabajo, en cuanto a que el uso crónico de ácido acetilsalicílico y un mayor estado inflamatorio (demostrado por un aumento de las concentraciones de PCR/IL-6) son determinantes independientes del DH en los pacientes con SCA<sup>6</sup>. La hemorragia digestiva crónica y la inflamación que se produce en la enfermedad coronaria (especialmente implicada en el proceso de desestabilización de la placa) podría ser común en el proceso fisiopatológico del DH<sup>16,24,25</sup>. El estado proinflamatorio reduciría la absorción/disponibilidad del hierro y participaría en la desestabilización de la placa coronaria que causa el episodio de SCA<sup>26-34</sup>.

Documento descargado de <http://http://www.revvespcardiol.org> el 10/10/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

748

O. Meroño et al/Rev Esp Cardiol. 2012;65(8):742-748

29. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345:1230-6.
30. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1193-204.
31. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai SM, Chan PS, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *M Arch Intern Med.* 2011;171: 1646-53.
32. Nemetz E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
33. Jankowska E, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872-80.
34. González-Costello J, Comín-Colet J. Iron deficiency and anemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1159-62.
35. Darlington O, Mandal A, Missouris C, Poole-Wilson P. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure. Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1241-51.
36. O'Brien J. Iron metabolism, anemia, and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1252-3.
37. Van Veldhuisen DJ, Anker S, Ponikowski P, Macdougall I. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:485-93.
38. Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Fernández JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome. Results of the SIESTA study. *Atherosclerosis.* 2010;212:636-43.
39. Heras M. El estudio SIESTA. Otro paso más en el conocimiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:335-7.

## 4.2. PROYECTO 2. SUBPROYECTO 2.1

**Déficit de Hierro en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Prevalencia y Factores Predisponentes.**

En este subproyecto se presenta un análisis descriptivo de pacientes que ingresaron en nuestro centro por SCA. Este análisis se obtiene de una evaluación inicial de los primeros 139 pacientes incluidos en un registro prospectivo de pacientes con SCA. En él, se describen la prevalencia del DH y sus factores predisponentes. Posteriormente en el subproyecto 2.2, con la inclusión y seguimiento finalizados, se describirá la implicación pronóstica de esta comorbilidad en este contexto clínico.

En este registro fueron excluidos los pacientes que no firmaron consentimiento informado, que fueron derivados a otro centro durante el ingreso, que fallecieron los primeros 5 días tras el SCA, que presentaron hemorragias mayores o recibieron tratamiento con derivados sanguíneos o con hierro. Al quinto día y a los 30 días se determinaron parámetros inflamatorios (PCR ultrasensible e IL6) y datos del metabolismo del hierro. Siguiendo el consenso internacional, se determinó DH a partir de ferritina < 100 ng/ml o saturación de transferrina < 20% asociada a niveles de ferritina < 800 ng/mL. Tras la inclusión, se recogieron variables demográficas y clínicas potencialmente implicadas en el desarrollo de DH.

Entre noviembre-2012 y junio-2014 se incluyeron 139 pacientes (edad  $67 \pm 14$  años, 32% mujeres). De ellos, 85 (61%) presentaban DH y 39 (28%) anemia. Estos porcentajes disminuyeron al 54% y 23% respectivamente entre los 119 pacientes en los que se obtuvo determinación analítica a los 30 días. Los pacientes con DH presentaban niveles de glucemia más elevados, de Hb más bajos y mayores niveles de PCR e IL6 ( $p \leq 0,01$ ). No se hallaron diferencias en la proporción de SCACEST, en la distribución de las lesiones coronarias ni en el tratamiento recibido durante la hospitalización.

**Tabla 1.** Características clínicas y tratamiento previo al Síndrome coronario agudo en pacientes con y sin déficit de hierro

	Sin DH (n=54)	Con DH (n=85)	P
Sexo, hombres, n (%)	42(78)	53(62)	0,06
Edad, años (SD)	64(13)	70(14)	0,02
<b>FRCV:</b>			
Diabetes, n (%)	9(17)	29(34)	0,03
Hipertensión, n (%)	28(52)	67(79)	0,01
Dislipémia, n (%)	28(52)	45(57)	0,60
Hábito tabáquico, n(%)	23(42)	18(21)	<0,01
<b>ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:</b>			
Enfermedad coronaria previa, n (%)	10(19)	23(27)	0,17
Insuficiencia cardíaca previa, n (%)	1(2)	3(4)	0,23
EPOC, n (%)	5(9)	14(17)	0,31
Anemia, n (%)	2(4)	12(14)	0,04
Insuficiencia renal, n (%)	5(9)	14(17)	0,31
<b>TRATAMIENTO CRÓNICO:</b>			
Aspirina, n (%)	7(13)	31(37)	<0,01
Otros antiplaquetarios, n (%)	3(6)	4(5)	0,56
Anticoagulantes n (%)	5(9)	6(7)	0,44
Beta-bloqueantes n (%)	8(15)	20(24)	0,28
IECAs, n (%)	13(24)	30(35)	0,11
Estatinas, n (%)	20(37)	34(40)	0,43
<b>TIPO DE SCA</b>			
SCACEST, n (%)	32(59)	46(54)	0,34

DH: Déficit de hierro. SD: Desviación estándar. FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Insuficiencia renal: Filtrado glomerular<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. IECAs: inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina. SCA: Síndrome Coronario Agudo. SCACEST: Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST.

**Tabla 2.** Parámetros Clínicos, procedimientos y tratamiento durante el ingreso.

	Sin DH (n=54)	Con DH (n=85)	P
<b>PARAMETROS CLÍNICOS</b>			
Frecuencia cardiaca, media (SD), lpm	74(16)	75(19)	0,73
TAS al ingreso, media (SD), mmHg	137(27)	138(31)	0,17
Glicemia al ingreso, media (SD), mg/dl	135(50)	164(66)	<0,01
Hb al ingreso, media (SD), g/dl	14,5(1,4)	13,6(1,6)	<0,01
Cr al ingreso, media (SD), mg/dl	0.88(0.27)	0.88(0.32)	0,78
hs-cTnT máximas, mediana (p:25-p:75)	934(210-2961)	1287(261-4932)	0,32
FEVI, media (SD),%	55(9)	54(11)	0,66
Killip II-IV, n (%)	5(9)	13(15)	0,31
<b>PROCEDIMIENTOS REALIZADOS</b>			
Análíticas extraídas durante el ingreso, media(SD)	6.6(1.5)	6.7(1.9)	0,66
Coronariografía, n (%)	50(93)	72(85)	0,19
Angioplastia, n (%)	41(76)	59(71)	0,44
<b>ENFERMEDAD CORONARIA</b>			
Afectación de tronco común, n (%)	4(7)	5(6)	0,69
Afectación de 3 vasos, n (%)	6(11)	14(16)	0,22
<b>TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE EL INGRESO</b>			
Aspirina, n (%)	54(100)	83(98)	0,52
Clopidogrel, n (%)	37(70)	54(79)	0,31
Otros antiplaquetarios, n (%)	41(76)	52(61)	0,15
Heparina de bajo peso molecular, n (%)	43(80)	64(75)	0,35
Acenocumarol, n (%)	3(5)	7(8)	0,41
Beta-bloqueantes, n (%)	49(91)	82(97)	0,15
IECAs, n (%)	47(87)	66(77)	0,12
Estatinas, n (%)	54(100)	85(100)	

SD: Desviación estándar. Lpm: latidos por minuto. TAS: Presión Arterial Sistólica. Hb: hemoglobina. Cr: creatinina. N: número. hs-cTnT: Troponinas T Ultrasensibles. FEVI: Función Ventricular de Ventrículo Izquierdo. IECAS: Inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina.

**Tabla 3.** Parámetros inflamatorios y del estado del hierro al 5º día tras un SCA.

	Sin DH (n=54)	Con DH (n=85)	P
<b>ESTADO DEL HIERRO</b>			
Hemoglobina, media (DE), g/dl	14.3 (1.4)	12.9 (1.4)	<0.01
Sideremia, media (DE), mcg/dl	79 (23)	47 (18)	<0.01
Ferritina, media (DE), 50ng/ml	322 (170)	179 (149)	<0.01
% Saturation de la transferrina, media (DE).	30 (13)	15 (6)	<0.01
<b>INFLAMATORY STATUS</b>			
us-PCR, mediana (p:25-p:75), mg/Dl	0.9 (0.4-2.0)	1.4 (0.5-4.9)	0.01
IL6, mediana (p:25-p:75), pg/ml	6.3 (3.9-10.1)	10.4 (5.8-17.4)	<0.01

DE: Desviación estandar. us-PCR: Proteína C reactiva ultrasensible.

El análisis de regresión logística multivariante mostró que la Interleucina-6 ( $p = 0,011$ ), la Hb al ingreso ( $p = 0,001$ ) y el tratamiento previo con aspirina ( $p = 0,021$ ) fueron predictores independientes de DH.

**Tabla 4.** Análisis de regresión logística

	OR (CI 95%)	P
Edad, por 1 año	0.968 (0.930-1.008)	0.112
Sexo, mujeres vs hombres	1.482 (0.448-4.907)	0.519
FEVE, por 1%	1.038 (0.989-1.089)	0.129
Tratamiento crónico con AAS, si vs no	6.729 (1.737-26.068)	0.006
Glucosa inicial, por 1 ml/dl	1.009 (0.999-1.018)	0.068
Hb al ingreso, por 1g/dl	0.604 (0.400-0.911)	0.016
Us-PCR al 5º día, por 1 mg/dL	0.963 (0.752-1.234)	0.767
IL6 al 5º día, por 1 pg/ml.	1.092 (1.006-1.1184)	0.036
Hipertensión arterial previa, si vs no	1.892 (0.683-5.236)	0.220

FEVE: Fracción eyección del Ventrículo izquierdo. Hb: hemoglobina. Us-PCR: Proteína C Reactiva, ultrasensible.



En este trabajo se describe que la prevalencia de DH en el SCA es elevada (61%). Esta alta prevalencia es, además, persistente en el tiempo en más de la mitad del total de pacientes al cabo de 30 días del evento coronario. Ambos hallazgos son novedosos, y tan sólo comparables en el contexto de la cardiopatía isquémica con la serie de Jankowska en la que se describe una prevalencia de DH del 48% en pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a cirugía cardíaca (93). La asociación entre DH y SCA podría tener implicaciones pronósticas, en la calidad de vida y en la capacidad funcional a largo plazo, todavía por determinar.

El limitado tamaño de la muestra y el corto seguimiento de esta evaluación inicial no permiten esclarecer el impacto pronóstico que el DH confiere al SCA, y por tanto limita sus implicaciones clínicas, tratándose este tema en más profundidad en el subproyecto 2.2 de este trabajo doctoral. Tampoco se pueden analizar los mecanismos fisiopatológicos que derivan en un DH en el contexto del SCA. Son llamativos, sin embargo, la asociación independiente observada entre DH y el tratamiento crónico con aspirina, los niveles bajos de Hb y con un marcado estado inflamatorio (niveles elevados de IL6 y PCR).

Más específicamente, la relación entre DH y un estado inflamatorio está reconocida en fases evolucionadas de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (58). Por el contrario, en el estudio que describimos en el proyecto 1 de esta tesis, observamos que los pacientes con estados inflamatorios más marcados que ingresaban por SCA tenían mayor probabilidad de desarrollar anemia durante la hospitalización. Nuestros datos concuerdan con los de Huang et al, con una asociación significativa entre una sideremia baja y unos niveles elevados de IL6 en pacientes con SCACEST (94). Como es conocido, la inflamación interviene en el proceso de formación de la placa de aterosclerosis y el estado inflamatorio se intensifica en el momento de la ruptura de la misma. Parece plausible, aunque especulativo, que la enfermedad coronaria (y más concretamente su inestabilización) y el DH compartan mecanismos etiopatogénicos comunes relacionados con dicho estado inflamatorio, más allá de una posible asociación propiamente etiopatogénica entre el DH y el SCA.

La asociación entre DH y tratamiento crónico con aspirina tiene como más probable causa el sangrado digestivo crónico inadvertido. Sin embargo, no queda claro si el posible desarrollo de DH haría aconsejable la modificación de la estrategia antiagregante en estos pacientes.

Finalmente, y como conclusión de este estudio, podemos decir que el DH es una condición prevalente y persistente en el SCA, que se asocia a tratamiento antiagregante crónico, anemización y a un marcado estado inflamatorio, y cuyas implicaciones pronósticas están aún por determinar.



### 4.3. PROYECTO 2. SUBPROYECTO 2.2

**Artículo fundamental:** El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, Poveda P, Recasens L, Bazán V, García-García C, Ivern C, Enjuanes C, Orient S, Vila J, Comín-Colet J. Rev Esp Cardiol . 2017 May;70(5):363-370.

Documento descargado de <http://www.revvescardiol.org> el 15/06/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Esp Cardiol. 2017;70(5):363-370

## Artículo original

# El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo



Oona Meroño<sup>a,\*</sup>, Mercè Cladellas<sup>a</sup>, Núria Ribas-Barquet<sup>a</sup>, Paula Poveda<sup>b</sup>, Lluís Recasens<sup>a</sup>, Víctor Bazán<sup>b</sup>, Cosme García-García<sup>b</sup>, Consol Ivern<sup>a</sup>, Cristina Enjuanes<sup>a</sup>, Salvador Orient<sup>c</sup>, Joan Vila<sup>d</sup> y Josep Comín-Colet<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup>Laboratorio de Referencia de Catalunya, El Prat de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup>Grupo de Investigación en Genética y Epidemiología Cardiovascular, Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares, IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas)-Hospital del Mar, Barcelona, España

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2016

Aceptado el 27 de septiembre de 2016

On-line el 6 de marzo de 2017

### Palabras clave:

Déficit de hierro  
Síndrome coronario agudo  
Inflamación  
Capacidad funcional  
Capacidad de esfuerzo  
Calidad de vida

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El déficit de hierro (DH) es una condición frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca. Pero se desconoce su impacto en la capacidad funcional y la calidad de vida (CdV) tras un síndrome coronario agudo (SCA).

**Métodos:** Se evaluó prospectivamente el impacto del DH en la capacidad funcional y la CdV de 244 pacientes 30 días después de haber sufrido un SCA. La CdV se evaluó mediante el test EuroQoL-5 dimensiones, la escala visual analógica y el Heart-QoL. La capacidad funcional se midió mediante ergometría en cinta sin fin o con la prueba de los 6 min de marcha. Se evaluó el impacto del DH en la morbimortalidad cardiovascular.

**Resultados:** Se documentó DH en el 46% de los pacientes. Estos pacientes realizaban ejercicio menos tiempo ( $366 \pm 162$  frente a  $462 \pm 155$  s;  $p < 0,001$ ), presentaban peores tasas metabólicas de consumo ( $7,9 \pm 2,9$  frente a  $9,3 \pm 2,6$  equivalentes metabólicos;  $p = 0,003$ ) y peor CdV, con puntuaciones más bajas en el EuroQoL-5 dimensiones ( $0,76 \pm 0,25$  frente a  $0,84 \pm 0,16$ ), la escala visual analógica ( $66 \pm 16$  frente a  $72 \pm 17$ ) y el Heart-QoL ( $1,9 \pm 0,6$  frente a  $2,2 \pm 0,6$ ) (todas,  $p < 0,05$ ). El DH fue un predictor independiente de peor capacidad funcional (OR = 2,9; IC95%, 1,1-7,6;  $p = 0,023$ ) y peor CdV (OR = 1,9; IC95%, 1,1-3,3;  $p < 0,001$ ). No se observó efecto en la morbimortalidad cardiovascular.

**Conclusiones:** El DH implica peor capacidad funcional y peor calidad de vida a medio plazo tras un SCA. © 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome

### ABSTRACT

**Background and objectives:** Iron deficiency (ID) is a prevalent condition in patients with ischemic heart disease and heart failure. Little is known about the impact of ID on exercise capacity and quality of life (QoL) in the recovery phase after an acute coronary syndrome (ACS).

**Methods:** Iron status and its impact on exercise capacity and QoL were prospectively evaluated in 244 patients 30 days after the ACS. QoL was assessed by the standard EuroQoL-5 dimensions, EuroQoL visual analogue scale, and Heart-QoL questionnaires. Exercise capacity was analyzed by treadmill/6-minute walk tests. The effect of ID on cardiovascular mortality and readmission rate was also investigated.

**Results:** A total of 46% of the patients had ID. These patients had lower exercise times ( $366 \pm 162$  vs  $462 \pm 155$  seconds;  $P < .001$ ), metabolic consumption rates ( $7.9 \pm 2.9$  vs  $9.3 \pm 2.6$  METS;  $P = .003$ ), and EuroQoL-5 dimensions ( $0.76 \pm 0.25$  vs  $0.84 \pm 0.16$ ), visual analogue scale ( $66 \pm 16$  vs  $72 \pm 17$ ), and Heart-QoL ( $1.9 \pm 0.6$  vs  $2.2 \pm 0.6$ ) scores ( $P < .05$ ). ID independently predicted lower exercise times (OR, 2.9; 95%CI, 1.1-7.6;  $P = .023$ ) and worse QoL (OR, 1.9; 95%CI, 1.1-3.3;  $P < .001$ ) but had no effect on cardiovascular morbidity or mortality.

**Conclusions:** ID, a prevalent condition in ACS patients, results in a poorer mid-term functional recovery, as measured by exercise capacity and QoL.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Keywords:

Iron deficiency  
Acute coronary syndrome  
Inflammation  
Functional capacity  
Exercise capacity  
Quality of life

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25, 08003 Barcelona, España.  
Correo electrónico: 98605@parcdesalutmar.cat (O. Meroño).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vesp.2016.09.040>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Abreviaturas**

CdV: calidad de vida  
 DH: déficit de hierro  
 Hb: hemoglobina  
 IL-6: interleucina 6  
 PCR: proteína C reactiva  
 SCA: síndrome coronario agudo

**INTRODUCCIÓN**

El hierro es un micronutriente esencial para el transporte y el almacenamiento del oxígeno, el metabolismo de los músculos cardíaco y esquelético y la síntesis y la degradación de las proteínas<sup>1</sup>. En los últimos años se ha observado que el déficit de hierro (DH) es una comorbilidad frecuente en algunas enfermedades cardiovasculares, y en la insuficiencia cardíaca crónica su presencia se ha asociado a peor evolución clínica y deterioro de la capacidad de ejercicio<sup>2,3</sup>. Las repercusiones pronósticas del DH en los pacientes con insuficiencia cardíaca son independientes de su asociación con anemia; además, la reversión del DH con la administración de hierro por vía intravenosa mejora la capacidad funcional, con independencia del posible aumento de las concentraciones de hemoglobina (Hb)<sup>4</sup>.

Son pocos los estudios que han analizado la prevalencia y los determinantes clínicos del DH en pacientes con cardiopatía isquémica, y los datos disponibles se centran en su fase crónica<sup>5-8</sup>. En una de estas series, el DH se asoció a un aumento de la mortalidad en los pacientes con cardiopatía isquémica estable tratados con angioplastia coronaria; sin embargo, el DH no se analizó por separado, ya que en todos los casos se asoció a anemia<sup>7</sup>.

Hasta la fecha no se ha establecido la influencia del DH en la evolución clínica de los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA). Nuestra hipótesis era que el DH impide una recuperación funcional adecuada a medio plazo tras un SCA, evaluada mediante la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (CdV), con independencia de su posible asociación con anemia. Con fines exploratorios, se describe también el efecto del déficit de hierro en la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares a medio plazo.

**MÉTODOS****Población en estudio y reclutamiento de los pacientes**

Este estudio fue aprobado por el comité local de ética de investigación clínica y se llevó a cabo según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Se consideró prospectivamente para su posible inclusión a los pacientes consecutivos ingresados en nuestro hospital por un SCA. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito en el momento de la inclusión. Se excluyó a los pacientes cuyo estado de DH no se pudo determinar el día 5 después del SCA y a los dados de alta o fallecidos antes de la inclusión en el estudio. También se excluyó a los pacientes tratados con hierro o con hemoderivados durante el ingreso hospitalario.

Se recogió la información relativa a las variables clínicas, biológicas, ecocardiográficas y demográficas, así como la del tratamiento farmacológico crónico al ingreso. Durante la hospitalización, también se incluyó en la base de datos la distribución de la enfermedad arterial coronaria (cuando se dispuso de ello) y la información sobre otras intervenciones terapéuticas.

**Análisis del déficit de hierro**

Se determinaron las concentraciones de Hb al ingreso. El día 5 después del episodio de SCA, se llevó a cabo una evaluación hematológica completa que incluía una nueva determinación de la Hb, el volumen corpuscular medio, los índices del hierro (es decir, ferritina sérica, transferrina, saturación de transferrina y hierro sérico) y los parámetros inflamatorios (proteína C reactiva [PCR] de alta sensibilidad e interleucina 6 [IL-6]). La decisión de no realizar estos análisis en la fase aguda inicial del SCA se basó en la presunción de que los valores lábiles de IL-6/PCR y la variabilidad y la dependencia temporal de los fármacos antitrombóticos administrados durante las primeras 48 h del SCA impedirían una caracterización homogénea del estado inflamatorio y hematológico.

El DH se definió según las guías de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* como una concentración de ferritina < 100 ng/ml o un porcentaje de saturación de transferrina (definida como hierro sérico ( $\mu\text{g/dl}$ )/[transferrina sérica ( $\text{mg/dl}$ )  $\times$  1,25]) < 20% cuando la ferritina era < 800 ng/ml<sup>9,10</sup>. Esta definición doble tiene en cuenta tanto los aspectos funcionales como los absolutos del DH. La anemia se definió como una concentración de Hb < 13 g/dl (varones) o < 12 g/dl (mujeres), según la guía de la Organización Mundial de la Salud<sup>11</sup>.

**Seguimiento: evaluación de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio**

El seguimiento de los pacientes a los 30 días del episodio de SCA por el que se les había incluido en el estudio se realizó ambulatoriamente en las consultas externas. Se repartieron cuestionarios de calidad de vida y se realizó una prueba de esfuerzo en cinta sin fin con el protocolo de Bruce, y se repitió la evaluación hematológica completa. Si el paciente no podía ejecutar la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, y siempre que fuera posible, se realizaba una prueba de 6 min de marcha. El seguimiento mínimo consistió en el registro del estado clínico por teléfono.

Se utilizaron 2 cuestionarios de CdV diferentes: el cuestionario genérico de calidad de vida europeo de 5 dimensiones (EQ-5D) junto con el cuestionario de escala visual analógica y el más específico Heart-QoL<sup>12-14</sup>. El EQ-5D es un cuestionario que responde el propio paciente y evalúa la CdV relacionada con la salud en 5 dimensiones de la vida cotidiana (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/molestias y ansiedad/depresión). El sistema de puntuación de este cuestionario clasifica 5 niveles de deterioro de la CdV (ausencia de problemas, problemas leves, problemas moderados, problemas graves, problemas extremos)<sup>12</sup>. En el cuestionario de la escala visual analógica, el paciente evalúa por sí mismo su estado de CdV relacionado con la salud en una línea vertical de 20 cm. En este estudio, para contextualizar las puntuaciones obtenidas en la escala visual analógica por nuestra población, se eligió la mediana descrita para la población española general (78 puntos)<sup>13</sup>. El cuestionario Heart-QoL de 14 ítems aborda específicamente a los pacientes con cardiopatía isquémica. Los pacientes que notifican un estado físico y emocional peor que el de los demás presentan también unas puntuaciones más bajas del cuestionario Heart-QoL<sup>14</sup>.

**Análisis estadístico**

Para el cálculo del tamaño muestral, se tomaron como referencia los datos previos del análisis de la CdV en pacientes con enfermedad coronaria y un infarto de miocardio previo (0,80 puntos en el cuestionario EQ-5D) y se consideró también la prevalencia de DH en esta población<sup>6,15</sup>. Según estos datos, se

Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 15/06/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

O. Meroño et al./Rev Esp Cardiol. 2017;70(5):363-370

365

planteó la hipótesis de que los pacientes con SCA-DH tendrían una media de  $0,75 \pm 0,1$  puntos en el cuestionario EQ-5D<sup>15</sup>. Se aceptó un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en una prueba bilateral, y se estimó que se perdería el seguimiento en un porcentaje del 5% de los pacientes. En consecuencia, el cálculo del tamaño muestral estableció una muestra estimada de 63 casos y 63 controles (tamaño muestral total: un mínimo de 132 pacientes consecutivos). Se permitió la inclusión adicional de pacientes para disponer de datos descriptivos adicionales respecto al efecto del DH en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.

Los datos se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar cuando tienen una distribución normal y como mediana [intervalo intercuartílico] cuando no. Las variables discretas se expresan mediante frecuencia y porcentaje. Las diferencias clínicas entre los grupos con DH y sin DH se analizaron con la prueba de la *t* de Student, la prueba de la U de Mann-Whitney, la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher según fuera apropiado.

Se utilizó un modelo de regresión logística para establecer los determinantes clínicos del DH y un modelo de regresión lineal multivariable para analizar el efecto del DH y las demás variables analizadas en la capacidad de ejercicio. En ambos modelos, los determinantes clínicos del DH que alcanzaban un valor de  $p < 0,10$  en el modelo univariable se incorporaron al análisis multivariable. Se utilizó un modelado retrógrado para evaluar la asociación independiente entre las variables clínicas, el DH y la capacidad de ejercicio. Se eliminaba cada variable una a una si su exclusión no modificaba de manera significativa el parámetro estadístico de cociente de verosimilitudes (*likelihood ratio*) del modelo. Cuando la exclusión de determinada variable modificaba los parámetros estimados de las variables restantes en más del 15%, se consideraba que había un efecto de confusión y la variable se mantenía en el modelo con independencia de su significación estadística. La calibración se determinó con la prueba de Hosmer-Lemeshow y la capacidad diagnóstica, con el área bajo la curva de características operativas del receptor.

Se aplicó una transformación logarítmica a los valores de IL-6 y PCR (log-IL-6 y log-PCR). Con objeto de verificar la linealidad, se

aplicó una suavización a los valores de log-IL-6 en un modelo aditivo generalizado y se calcularon los valores de *p* para los efectos no lineales.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* bilateral  $< 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0.

## RESULTADOS

### Población del estudio

Entre noviembre de 2012 y octubre de 2015, ingresaron en nuestro hospital 789 pacientes con un diagnóstico de SCA, de los que se incluyó en el estudio a 244. Los motivos para no incluir a un paciente fueron el traslado temprano a otro centro (266 pacientes) y la probabilidad de un seguimiento subóptimo a medio plazo (261, incluidos turistas, personas con alguna barrera idiomática y pacientes con deterioro de la función cognitiva o que rechazaron participar). El diagrama de flujo de la inclusión de pacientes se muestra en la figura 1.

Se diagnosticó DH a 139 pacientes (57%) el día 5 y se diagnosticó anemia a 50 de esos pacientes (el 20% de la población total en estudio). El DH mostró asociación significativa con la edad avanzada y con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades ( $p \leq 0,01$ , excepto con la dislipemia y la enfermedad renal), así como con el consumo crónico de ácido acetilsalicílico (tabla 1). La existencia de una insuficiencia cardiaca previa estaba infrarrepresentada en esta serie (solo 4 pacientes) y carecía de significación estadística.

No se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones hemorrágicas entre los grupos con y sin DH. En comparación con el grupo sin DH, los pacientes con DH eran de más edad y tenían concentraciones de Hb inferiores y de IL-6/PCR mayores ( $p < 0,001$ ) (tabla 1). Se estableció una correlación lineal entre cifras superiores de IL-6 y mayor riesgo de DH (para el componente no lineal,  $p = 0,461$ ).

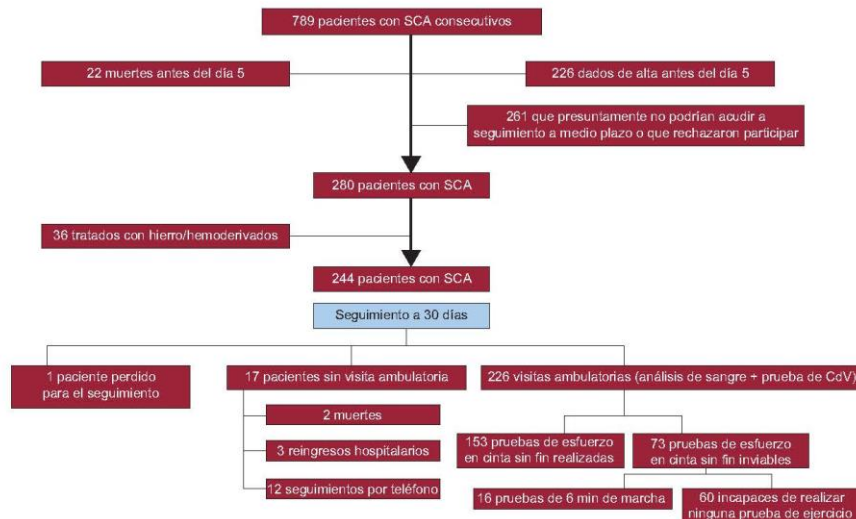


Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio. SCA: síndrome coronario agudo.

Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 15/06/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

366

O. Meroño et al./Rev Esp Cardiol. 2017;70(5):363-370

**Tabla 1**  
Características clínicas de los pacientes con y sin déficit de hierro

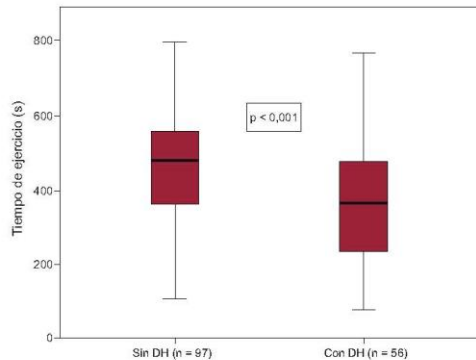
	Sin DH (n = 105)	Con DH (n = 139)	p
<b>Sexo, varones</b>	87 (83)	92 (66)	0,002
<b>Edad (años)</b>	61 ± 12	67 ± 15	0,002
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Diabetes	20 (19)	48 (35)	0,005
Hipertensión	51 (49)	106 (76)	< 0,001
Dislipemia	55 (52)	80 (58)	0,250
Tabaquismo	52 (49)	34 (25)	< 0,001
<b>Comorbilidades</b>			
Cardiopatía isquémica previa	20 (19)	35 (25)	0,164
Insuficiencia cardíaca previa	1 (1)	4 (3)	0,284
EPOC	6 (6)	22 (16)	0,010
Anemia	2 (2)	13 (9)	0,014
Enfermedad renal <sup>†</sup>	7 (7)	16 (12)	0,141
<b>Tratamiento crónico</b>			
Ácido acetilsalicílico	18 (17)	51 (37)	< 0,001
Otros antiagregantes plaquetarios	3 (3)	6 (4)	0,406
Anticoagulantes	6 (6)	8 (6)	0,608
Bloqueadores beta	18 (17)	32 (23)	0,167
IECA	28 (27)	50 (36)	0,080
Estatinas	39 (37)	58 (42)	0,277
<b>Parámetros clínicos</b>			
IAMCEST	63 (60)	70 (50)	0,086
Frecuencia cardíaca (lpm)	73 ± 16	76 ± 18	0,153
PAS al ingreso (mmHg)	135 ± 26	139 ± 31	0,299
Glucosa al ingreso (mg/dl)	136 ± 49	160 ± 15	0,003
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	14,6 ± 1,5	13,7 ± 1,9	< 0,001
Creatinina al ingreso (mg/dl)	1,1 ± 1	1,1 ± 0,9	0,731
TnT-hs máxima	1,038 [288-3.302]	1,259 [271-4.691]	0,662
FEVI (%)	56 ± 9	54 ± 11	0,168
Killip II-IV	10 (10)	18 (13)	0,256
<b>Intervenciones realizadas</b>			
Extracción de sangre y análisis durante el ingreso	6,0 ± 2	6,5 ± 2	0,057
Angiografía coronaria	94 (90)	123 (89)	0,840
Enfermedad de arteria principal izquierda	7 (6)	5 (4)	0,384
Enfermedad de múltiples vasos	36 (34)	49 (35)	0,783
Angioplastia	86 (82)	99 (71)	0,070
<b>Tratamiento durante el ingreso</b>			
Ácido acetilsalicílico	103 (98)	136 (98)	1
Otros antiagregantes plaquetarios	104 (99)	139 (100)	0,430
Heparina de bajo peso molecular	77 (73)	112 (81)	0,216
Anticoagulantes orales	5 (5)	9 (7)	0,782
Bloqueadores beta	93 (87)	135 (97)	0,009
IECA	89 (85)	106 (76)	0,109
Estatinas	105 (100)	139 (100)	
<b>Estado del hierro medido el día 5</b>			
Hemoglobina (g/dl)	14,7 ± 1,4	13,2 ± 1,5	< 0,001
Hierro (µg/dl)	82 ± 24	49 ± 19	< 0,001
Ferritina (ng/ml)	258 [174-392]	127 [62-282]	< 0,001
Saturación de transferrina (%)	29 ± 10	16 ± 6	< 0,001
<b>Estado inflamatorio medido el día 5</b>			
PCR-hs (mg/dl)	0,9 [0,4-1,7]	1,8 [0,8-4,1]	< 0,001
IL-6 (pg/ml)	5,9 [3,8-9,4]	11,1 [6,4-17,3]	< 0,001

DH: déficit de hierro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IL-6: interleucina 6; PAS: presión arterial sistólica; PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

<sup>†</sup> Filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.





**Figura 2.** Tiempo de ejercicio alcanzado por los grupos de pacientes con y sin DH. En cada recuadro, la línea media horizontal corresponde a la mediana; el límite inferior, al primer cuartil y el límite superior, al tercer cuartil. Las líneas de extensión corresponden al intervalo de confianza del 95% de la media. DH: déficit de hierro.

En consonancia con la observación preliminar, el modelo de regresión logística multivariable confirmó que las cifras superiores de IL-6 (*odds ratio* [OR] = 1,048 por cada 1 pg/ml de aumento; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,013-1,084;  $p = 0,007$ ) y el consumo previo de ácido acetilsalicílico (OR = 3,254; IC95%, 1,373-7,716;  $p = 0,007$ ) tenían asociación independiente con el DH.

#### Seguimiento: déficit de hierro, capacidad de ejercicio y calidad de vida

El DH persistía en 102 (46%) de los 226 pacientes con SCA evaluados el día 30; el seguimiento fue limitado en los 18 pacientes restantes (figura 1). En este seguimiento a medio plazo, el grupo de

DH siguió presentando unas concentraciones de Hb inferiores a las del grupo sin DH ( $p < 0,01$ ). Se perdió el seguimiento de 1 de los 244 pacientes y 5 no acudieron al control a los 30 días por haber fallecido o por reingreso hospitalario (figura 1). En total, el día 30 había habido 7 eventos adversos cardiovasculares mayores, incluidas 2 muertes y 5 reingresos hospitalarios (4 a causa de una insuficiencia cardíaca y 1 por un reinfarto de miocardio). Esta baja incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores no permitió que se observaran diferencias significativas entre los grupos de pacientes con y sin DH.

#### Déficit de hierro y capacidad de ejercicio

Un total de 60 (27%) de los 226 pacientes no realizaron pruebas de ejercicio debido a artrosis grave, enfermedad arterial periférica, falta de equilibrio o adaptación subóptima a la cinta sin fin. De los demás pacientes (figura 1), 153 completaron la prueba de esfuerzo y 13 realizaron en su lugar la prueba de 6 min de marcha. Tenían DH el 41% de este grupo y el 66% de los que no pudieron realizar ninguna prueba de ejercicio ( $p < 0,001$ ). En el grupo que realizó la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, los pacientes con DH persistente mostraron menor capacidad de ejercicio según lo determinado por el tiempo total de ejercicio y la menor tasa de consumo metabólico en comparación con los pacientes sin DH en el seguimiento (respectivamente,  $7,9 \pm 2,9$  frente a  $9,3 \pm 2,6$  MET;  $p = 0,003$  y  $366 \pm 162$  frente a  $462 \pm 155$  s;  $p < 0,001$ ) (figura 2). Estas diferencias no se veían influidas por la proporción de pacientes con o sin DH que estaban tomando bloqueadores beta (el 93 frente al 92%;  $p = 0,80$ ). Los pacientes con DH que realizaron la prueba de 6 min de marcha recorrieron también menos distancia que los pacientes sin DH (277 frente a 423 m respectivamente;  $p = 0,009$ ). Tras aplicar un ajuste respecto a otras comorbilidades, el DH presentó una asociación significativa con una menor capacidad de ejercicio en el modelo de regresión lineal multivariable ( $p = 0,008$ ), al igual que ocurrió con la edad mayor, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los valores bajos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (tabla 2). Es importante señalar que la asociación entre el DH y la

**Tabla 2**

Capacidad de ejercicio en la prueba de esfuerzo en cinta sin fin. Modelos de regresión lineal univariable y multivariable para el análisis de las características demográficas y los factores clínicos relacionados con el ejercicio en todos los pacientes y en los pacientes no anémicos

Modelos	Univariable						Multivariable (métodos retrógrados)			
	Todos (n = 153)			No anémicos (n = 139)			Todos (n = 153)		No anémicos (n = 139)	
Factores	$\beta$ Sc <sup>c</sup>	R <sup>2</sup>	p	$\beta$ Sc <sup>c</sup>	R <sup>2</sup>	p	$\beta$ Sc <sup>c</sup>	p	$\beta$ Sc <sup>c</sup>	p
Edad, 1 año	-0,585	0,338	< 0,001	-0,550	0,303	< 0,001	-0,524	< 0,001	-0,479	< 0,001
Sexo, mujeres/varones	-0,206	0,042	0,011	-0,213	0,046	0,012	—	—	—	—
Diabetes, sí/no	-0,307	0,094	< 0,001	-0,334	0,111	< 0,001	-0,165	0,010	-0,221	0,002
Hipertensión, sí/no	-0,221	0,049	0,006	-0,195	0,038	0,022	—	—	—	—
EPOC, sí/no	-0,341	0,016	< 0,001	-0,329	0,109	< 0,001	-0,176	0,006	-0,171	0,014
EVP, sí/no	-0,149	0,022	0,067	-0,089	0,008	0,312	—	—	—	—
SCAEST, sí/no	-0,023	0,001	0,774	-0,074	0,005	0,386	—	—	—	—
Tabaquismo, sí/no	0,191	0,036	0,018	0,174	0,030	0,041	—	—	—	—
TnT-hs máxima, 1 ng/l	-0,084	0,007	0,343	-0,107	0,012	0,251	—	—	—	—
FEVI, 1 punto (%)	0,213	0,045	0,013	0,189	0,036	0,038	0,182	0,003	0,187	0,007
Angioplastia realizada, sí/no	-0,013	0,000	0,878	0,000	0,000	0,996	—	—	—	—
Testosterona, 1 ng/ml	0,085	0,007	0,338	0,092	0,009	0,323	—	—	—	—
Hemoglobina a los 30 días, 1 g/dl	0,345	0,113	< 0,001	0,243	0,059	0,004	—	—	—	—
DH a los 30 días, sí/no	-0,283	0,080	< 0,001	-0,201	0,040	0,018	-0,169	0,008	-0,138	0,042
R <sup>2</sup> ajustado para cada modelo							0,538		0,508	

DH: déficit de hierro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad.

<sup>c</sup>  $\beta$ Sc y  $\beta$  son coeficientes estandarizados. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

**Tabla 3**  
Calidad de vida a los 30 días

	Sin DH (n = 124)	Con DH (n = 102)	p
<b>EVA</b>	72 ± 17	66 ± 16	0,008
<b>Índice EQ-5D</b>	0,84 ± 0,16	0,76 ± 0,25	0,005
<i>Pacientes que notifican problemas (EQ-5D)</i>			
Actividades habituales	41 (33)	50 (49)	0,011
Movilidad	36 (29)	53 (52)	< 0,001
Ansiedad/depresión	64 (52)	62 (61)	0,180
Dolor/molestia	61 (49)	51 (50)	1
Autocuidado	15 (15)	20 (20)	0,372
Coefficiente global de Heart-QoL	2,2 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,004
Coefficiente físico de Heart-QoL	2,2 ± 0,7	1,9 ± 0,7	0,004
Coefficiente emocional de Heart-QoL	2,3 ± 0,6	2,1 ± 0,7	0,034

DH: déficit de hierro; EQ-5D: cuestionario de calidad de vida europeo de 5 dimensiones; EVA: escala visual analógica; Heart-QoL: cuestionario de salud cardiaca-calidad de vida.

Los valores se expresan en forma de media ± desviación estándar o n (%).  
La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

menor capacidad de ejercicio se acompañaba de un aumento significativo del coeficiente  $R^2$  en este modelo de regresión multivariable (de 0,510 a 0,538) y siguió siendo estadísticamente significativo cuando se analizó a los pacientes no anémicos de manera independiente ( $p = 0,048$ ) (tabla 2).

De igual modo, al analizar la capacidad de ejercicio como variable binaria, tomando como referencia la mediana del tiempo de ejercicio (418 s), la mayoría de los pacientes con DH presentaron unos tiempos de ejercicio inferiores a esta mediana y el DH se asoció a un deterioro de la capacidad funcional (es decir, tiempo de ejercicio  $< 418$  s) tanto en el análisis univariable (OR = 2,8; IC95%, 1,4-5,5;  $p = 0,004$ ) como en el multivariable (OR = 2,9; IC95%, 1,1-7,6;  $p = 0,023$ ).

#### Déficit de hierro y calidad de vida

Se realizó análisis de sangre y se dispuso de las respuestas a los cuestionarios de CdV el día 30 de un total de 226 pacientes. El grupo con DH presentó unas puntuaciones inferiores a las del grupo sin DH en el cuestionario EQ-5D ( $p = 0,005$ ), el cuestionario de escala visual analógica ( $p = 0,008$ ) y el cuestionario Heart-QoL ( $p = 0,004$ ) (tabla 3). El DH influyó principalmente en los dominios de «movilidad» y de «actividades habituales» en el cuestionario EQ-5D. En el cuestionario de escala visual analógica, el 75% de los pacientes del grupo con DH presentaron una puntuación inferior al valor de corte preliminar de 78 puntos, en comparación con el 49% de los pacientes del grupo sin DH ( $p < 0,001$ ). De modo análogo, el 60% de los pacientes con DH presentaron una puntuación inferior a la mediana (2,21 puntos) en el cuestionario Heart-QoL, en comparación con tan solo un 42% de los pacientes del grupo sin DH ( $p = 0,009$ ). Tras aplicar un ajuste por edad, sexo, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, hipertensión y diabetes, el DH continuó siendo un factor independiente predictivo de la CdV según el cuestionario de la escala visual analógica (OR = 3,021; IC95%, 1,672-5,457;  $p < 0,001$ ) y el cuestionario Heart-QoL (OR = 1,9; IC95%, 1,079-3,348;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

### Resultados principales

En el presente estudio se identificó que el DH es un determinante principal del deterioro de la capacidad funcional

( $p < 0,01$ ) y la CdV ( $p < 0,01$ ) tras un SCA, con independencia de la presencia o ausencia de anemia. Este estudio define el DH como una comorbilidad frecuente en el contexto de un SCA y que podría constituir una posible diana terapéutica en la fase de recuperación tras un evento coronario. En ese sentido, deberá investigarse con mayor detalle el papel que puede desempeñar la repleción del hierro en estos pacientes. Las tasas muy bajas de eventos adversos observadas en esta serie impidieron confirmar que el DH sea un predictor clínico de mortalidad y morbilidad cardiovasculares después de un SCA.

### Aspectos fisiopatológicos

La definición del DH procede inicialmente de series publicadas de pacientes con enfermedad renal crónica, para quienes con frecuencia está indicada la repleción del hierro. Recientemente, se ha observado DH en otras enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica.

La identificación de un DH plantea un verdadero reto en los procesos patológicos que se acompañan de inflamación, como es el caso del SCA. En esta situación, una definición que utilice más de un marcador (estrategia «multimarcador») y que incluya también la saturación de la transferrina puede representar el estado del hierro mejor que la utilización de un único marcador como la sideremia o la ferritina (parámetros que además tienen una repercusión pronóstica controvertida en diversas enfermedades cardiovasculares)<sup>9,10,16-19</sup>.

El DH tiene alta prevalencia en los pacientes con enfermedad cardiovascular, sobre todo en la enfermedad coronaria estable y aguda y en la insuficiencia cardiaca crónica<sup>5,6,20-23</sup>. No hay evidencia clara respecto a los mecanismos involucrados en la aparición del DH en los pacientes cardiacos. El presente estudio ha confirmado lo indicado previamente por un estudio de nuestro grupo de trabajo, en cuanto a que el uso crónico de ácido acetilsalicílico y un mayor estado inflamatorio (demostrado por un aumento de las concentraciones de PCR/IL-6) son determinantes independientes del DH en los pacientes con SCA<sup>6</sup>. La hemorragia digestiva crónica y la inflamación que se produce en la enfermedad coronaria (especialmente implicada en el proceso de desestabilización de la placa) podría ser común en el proceso fisiopatológico del DH<sup>16,24,25</sup>. El estado proinflamatorio reduciría la absorción/disponibilidad del hierro y participaría en la desestabilización de la placa coronaria que causa el episodio de SCA<sup>26-34</sup>.

### Déficit de hierro, capacidad funcional y calidad de vida

El DH implica una disminución de la capacidad oxidativa del músculo esquelético y un aumento de la dependencia de los hidratos de carbono como sustrato energético, con lo que se produce un deterioro de la resistencia. Este principio es independiente de la asociación entre DH y anemia<sup>35,36</sup>. La presencia de DH se ha asociado a una peor capacidad física y un menor consumo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) tanto en deportistas jóvenes como en mujeres sedentarias sin anemia<sup>37-39</sup>. Además, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, el DH produce un deterioro de la capacidad de ejercicio<sup>7</sup>. Nuestras observaciones indican que el DH también empeora la capacidad de trabajo aeróbico a medio plazo después de un SCA. Es importante señalar que las bajas concentraciones de Hb no se asociaron de manera independiente con el DH en el análisis multivariable (datos no presentados) y que el DH se asoció también a una disminución de la capacidad de ejercicio en los pacientes que no estaban anémicos. Estas observaciones resaltan el papel clave del DH en la recuperación funcional del paciente después de un SCA, independientemente de que tengan anemia.

En este estudio, los pacientes con DH refirieron una CdV peor, básicamente por las limitaciones percibidas en la movilidad y en la capacidad de realizar actividad física. El deterioro funcional implica efectos importantes en el estado de salud autopercibido<sup>17,40</sup>. A la vista de nuestros resultados, esta presunción puede extrapolarse al contexto clínico de la fase de recuperación de un SCA.

### Déficit de hierro: ¿una diana terapéutica después del síndrome coronario agudo?

Hay muchos factores no modificables, como el sexo, la edad, el nivel de estudios y el estado civil o laboral, que pueden influir en la capacidad funcional y la CdV percibidas por el propio paciente<sup>41</sup>. La identificación de una variable potencialmente modificable, como el DH, podría implicar la aparición de una nueva diana terapéutica en la búsqueda de una recuperación funcional óptima tras un evento coronario. Se sabe que la corrección del DH en los pacientes con insuficiencia cardíaca mejora tanto la CdV como la capacidad de ejercicio<sup>40,42,43</sup>. En ese contexto se necesitan nuevas investigaciones que determinen si la normalización del DH aporta una mejora significativa en la CdV y la capacidad de ejercicio después de un SCA.

### Limitaciones del estudio

Dado que el DH y los parámetros inflamatorios se evaluaron el día 5 después del SCA, los pacientes que fallecieron en la fase aguda del SCA no estuvieron representados en este estudio, lo que conlleva la posibilidad de un sesgo de selección. La decisión de retrasar la determinación del estado del hierro y de la inflamación se tomó para evitar que influyeran en los resultados el tiempo de hipoxia, los fenómenos de isquemia-reperusión y el tratamiento antitrombótico administrado durante las fases iniciales del SCA<sup>44</sup>.

El coeficiente beta estandarizado que evalúa la repercusión del DH en la recuperación funcional del paciente, aunque es coherente con lo descrito en pacientes con insuficiencia cardíaca, podría considerarse algo bajo<sup>3,21</sup>. De manera análoga, el valor de  $R^2$  de 0,54, aunque es superior al descrito en los pacientes con insuficiencia cardíaca y DH, podría considerarse discreto<sup>21,45</sup>.

El número significativo de pacientes que rechazaron participar o a los que se excluyó debido a la previsión de dificultades en el seguimiento a medio plazo (261 pacientes) puede poner en peligro la representatividad de la muestra de estudio. Además, no se pudieron realizar pruebas de esfuerzo en una cuarta parte de los pacientes debido a los problemas de movilidad. Consideramos que esta limitación es una consecuencia natural del fenómeno del

envejecimiento progresivo de los pacientes con SCA en los países occidentales.

El presente estudio carece de la potencia estadística necesaria para demostrar un efecto pronóstico del DH en los eventos cardiovasculares después de un SCA. Los datos relativos a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares se presentan en este estudio únicamente con fines descriptivos y exploratorios.

### CONCLUSIONES

El DH es un trastorno muy frecuente en el contexto del SCA y persiste a medio plazo en gran número de pacientes. La persistencia del DH compromete de manera significativa la capacidad de ejercicio y la CdV de los pacientes con SCA, con independencia de que tengan anemia. Dada la posibilidad de revertir el DH mediante tratamiento, es posible que estemos ante una nueva diana terapéutica para los pacientes con SCA, de manera que se podría optimizar la recuperación funcional después de un evento coronario. No se han determinado aún las repercusiones a largo plazo del DH (y su tratamiento) en la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares en este contexto.

### AGRADECIMIENTOS

La realización de este estudio contó con el apoyo de la Sociedad Catalana de Cardiología, por medio de la beca Servier 2012.

### CONFLICTO DE INTERESES

J. Comín-Colet formó parte del comité directivo del FAIR-HF y participó en el ensayo CONFIRM-HF (ambos patrocinados por Vifor Pharma Ltd.), y ha recibido honorarios por conferencias de Vifor Pharma Ltd. Todos los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El DH es un trastorno subyacente muy prevalente en los pacientes con SCA.
- El uso previo de ácido acetilsalicílico, las bajas concentraciones de Hb y el estado proinflamatorio se asocian a la aparición del DH en estos pacientes.
- Se sabe poco sobre la influencia del DH en los resultados clínicos y funcionales de los pacientes después de un SCA, puesto que esta información pronóstica no se ha presentado anteriormente.

### ¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Este estudio revela que el DH se asocia a un deterioro de la capacidad funcional y peor CdV en los pacientes con SCA, con independencia de la presencia o ausencia de anemia.
- Dada la posibilidad de revertir el DH mediante tratamiento farmacológico, es posible que el DH sea una nueva diana terapéutica en esta situación clínica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Assessing the iron status of population. Report of a Joint World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. 2nd ed. Geneva, Switzerland; 2004. p. 3-5.

Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 15/06/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

370

O. Meroño et al./Rev Esp Cardiol. 2017;70(5):363-370

2. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:247-255.
3. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899-906.
4. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36:657-668.
5. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015;182:517-522.
6. Meroño O, Cladellas M, Ribas N, Recasens L, Bazan V, Comin J. Déficit de hierro en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y factores predisponentes. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:615-617.
7. Varma A, Appleton DL, Nusca A, et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. *Mtneria Cardioangiolog.* 2010;58:1-10.
8. Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36:4147-4156.
9. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *KDOQI. Am J Kidney Dis.* 2007;50:471-530.
10. Rimón E, Levy S, Sapir A, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445-449.
11. Report of a WHO scientific group. Nutritional anaemias. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.
12. Nowels D, McGloin J, Westfall JM, Holcomb S. Validation of the EQ-5D quality of life instrument in patients after myocardial infarction. *Qual Life Res.* 2005;14:95-105.
13. La Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 (ENSE 2011/12). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (consultado 27 Sept 2016). [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS\\_adultos\\_EQ\\_5D\\_5L.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf).
14. Oldridge N, Höfer S, McGee H, Conroy R, Doyle F, Saner H. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:98-106.
15. Pettersen K, Kvan I, Rollag A, Stavem K, Reikvam A. Health-related quality of life after myocardial infarction is associated with level of left ventricular ejection fraction. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2008;8:28.
16. Huang CH, Chang CC, Kuo CL, et al. Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014;9:e104495.
17. Steen DL, Cannon CP, Lele SS, et al. Prognostic evaluation of catalytic iron in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2013;36:139-145.
18. Dale JC, Barritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:802-808.
19. Bognard RP, Whipple GH. The iron content of blood free tissues and viscera: variations due to diet, anemia and hemoglobin injections. *J Exp Med.* 1932;55:653-665.
20. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165:575-582.
21. Comin-Colet J, Enjuanes C, González G, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anemia status. *J Eur J Heart Fail.* 2013;15:1164-1172.
22. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268-275.
23. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872-1880.
24. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol.* 2006;109:248-256.
25. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, et al. Acquired anemia in acute coronary syndrome. Predictors, in-hospital prognosis and one-year mortality. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:742-748.
26. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009;113:5277-5286.
27. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo. *Blood.* 2011;117:2953-2959.
28. Martínez-Ruiz A, Tornel-Osorio PL, Sánchez-Más J, et al. Soluble TNF $\alpha$  receptor type I and hepcidin as determinants of development of anemia in the long-term follow-up of heart failure patients. *Clin Biochem.* 2012;45:1455-1458.
29. 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;103:2055-2059.
30. Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin. *Heart Vessels.* 2004;19:257-262.
31. Biassuci L, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94:874-877.
32. Schieffer B, Schieffer E, Hilffker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation.* 2000;101:1372-1378.
33. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-1772.
34. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, et al. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. *Atherosclerosis.* 2014;236:456-460.
35. Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat: physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest.* 1976;58:447-453.
36. Davies K, Donovan M, Refno C, Brook G, Packer L, Dallman P. Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in rats. *Am J Physiol.* 1984;246:535-543.
37. Newhouse IJ, Clement DB. Iron status in athletes. *An update Sports Med.* 1988;5:337-352.
38. Zhu YL, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:334-341.
39. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:734-742.
40. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168:3878-3883.
41. Yaghoobi A, Tabrizi JS, Mirnazhad MM, Azami S, Naghavi-Behzad M, Ghojzadeh M. Quality of life in cardiovascular patients in Iran and factors affecting it: a systematic review. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2012;4:95-101.
42. Lord SR, Menz HB. Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:907-911.
43. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. For the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-2448.
44. Loubele ST, Spek CA, Leenders P, et al. Activated protein C protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1087-1092.
45. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899-906.



## 5. DISCUSSION CONJUNTA

---



### 5.1. ANEMIA NOSOCOMIAL, PREVALENCIA E IMPACTO CLÍNICO EN EL SCA.

En el primer trabajo de la presente tesis doctoral (proyecto 1) se evaluó la prevalencia y el pronóstico de la anemia nosocomial en pacientes con SCA (95). Los resultados de este estudio realizado en una cohorte de 302 pacientes, en el que se excluyeron a los pacientes con anemia en el momento del ingreso ( $n=70$ ), muestran que la anemia nosocomial sin sangrado evidente es una complicación que se presentó en el 25% de los con SCA y es un predictor de mortalidad y complicaciones cardiovasculares durante el primer año de seguimiento, siendo la Hazard Ratio (HR) de 2.47 (IC95%, 1,23-4,96;  $p = 0,01$ ).

Los pacientes que tuvieron anemia nosocomial eran de mayor edad y tenían más insuficiencia renal crónica. Presentaron valores más bajos de presión arterial sistólica al ingreso y mayor elevación de marcadores de necrosis miocárdica. La Hb media inicial en los pacientes que presentaron anemia nosocomial era 14,0 frente a 14,9 g/dl en los pacientes que no la presentaron ( $p < 0,001$ ). Aunque los niveles de Hb fueron ligeramente más bajos en el grupo de pacientes con anemia nosocomial, se partieron de valores de Hb relativamente elevados, siendo estos  $>14$ g/dl en las dos poblaciones. Además la caída media de Hb durante el ingreso de los pacientes con anemia nosocomial fue de 2,5 g/dl y sólo el 9,1% de los pacientes presentó anemia severa, considerándose esta última cuando el valor de Hb  $<10$ g/dl. A pesar de que este grado de anemización fuera leve, el impacto pronóstico sí que fue significativo para la variable combinada de mortalidad total y complicaciones cardiovasculares.

En este trabajo, se hizo un análisis multivariado adicional para analizar la caída relativa de la Hb de más de 2g/dl, independientemente de si daba lugar a anemia nosocomial o no. Estos pacientes con caídas de Hb  $>2$ g/dl partían de niveles de Hb más bajos, niveles de PCR más elevados y valores de FEVE inferiores. Pero contrariamente a lo que se podía esperar, en este análisis multivariado la caída de Hb  $> 2$ g/dl no implicaba un peor pronóstico. Este hecho nos haría pensar que independientemente del valor absoluto del descenso de la Hb, podría existir un umbral a partir del cual un valor inferior de Hb implicaría un peor pronóstico, y ese punto de corte sería el de la propia definición de anemia (Hb  $< 13$  g/dl en varones y  $< 12$  g/dl en mujeres).

Otros trabajos en la literatura ya han mostrado que la anemia al ingreso por un SCA es un factor de mal pronóstico a corto y a largo plazo (24, 93, 94). El trabajo de Gonzalez-



Ferrer (24) describe como la Hb al ingreso se relaciona de forma independiente con la incidencia de eventos adversos durante la hospitalización y el estudio de Sabatine (93) como la anemia al ingreso es un predictor de eventos cardiovasculares durante el seguimiento tras un SCA. Pero hay muy pocos estudios que analicen el pronóstico de la anemia nosocomial. Salisbury (31) describe que el 45.4% de los pacientes con Hb normal al ingreso presentan anemia en el momento del alta, y de estos, los que tienen valores de Hb <11g/dl presentan un peor pronóstico al año con una mayor tasa de mortalidad (HR= 1.82; IC95%, 1.11-2.98). Pero en esta serie se incluye a los pacientes con complicaciones hemorrágicas, con lo que esa peor evolución podría estar influida por otros aspectos como el hecho de que se hayan podido suspender los fármacos antitrombóticos o que esos pacientes hayan recibido transfusiones de sangre. En este sentido, este trabajo doctoral es el primero que analiza la anemia nosocomial excluyendo los sangrados y demuestra su influencia pronóstica más allá del impacto de la propia complicación hemorrágica.

## 5.2. CAUSAS DE LA ANEMIA NOSOCOMIAL

Otro aspecto de este trabajo doctoral es el hecho que analiza las posibles causas o predictores de la aparición de esa anemia nosocomial. Ya hemos referido con anterioridad que una de las causas de la anemia nosocomial es el sangrado que a veces sucede debido a los procedimientos que se realizan durante la hospitalización y al propio tratamiento para el SCA. Pero ¿se puede determinar cómo es de frecuente que una complicación hemorrágica preceda a la aparición de la anemia nosocomial? El trabajo de Gonzalez-Ferrer JJ describe que en el 86,5% de los pacientes con anemia adquirida no se objetiva ningún sangrado (24) y según Salisbury (31) un 50% de los pacientes con anemia nosocomial grave (Hb<11g/dl) no presentan tampoco ninguna hemorragia que la pueda explicar. En la serie que se describe en el primer proyecto de esta tesis doctoral, el 90% de los pacientes con anemia adquirida no presentó sangrado evidente. Entonces, ¿cuáles podrían ser las causas de este tipo de anemia? En este trabajo, al excluir los pacientes con anemia al ingreso, se excluyeron en gran parte las causas crónicas de anemia (insuficiencia renal crónica, pérdidas digestivas, enfermedades autoinmunitarias y trastornos hematopoyéticos carenciales entre otras). A pesar de este hecho no podemos asegurar con absoluta certeza que existiera algún paciente con alguna lesión digestiva predisponente y que con el tratamiento antitrombótico sucediesen pérdidas hemáticas subclínicas que favorecieran la aparición de la anemia. Pero, en la gran mayoría de los pacientes, ¿por

qué aparece la anemia nosocomial? Salisbury describe en otro trabajo (32) que el exceso de extracciones sanguíneas favorece la aparición de la anemia nosocomial: por cada 50ml de sangre extraída se aumenta un 18% el riesgo de sufrir anemia nosocomial. En ese mismo sentido, Thavendiranathan P et al (96) describen que el cambio en los niveles de Hb se puede predecir por el volumen total de sangre extraída y la estancia hospitalaria, entre otros factores. Aunque consideramos que este es un factor que puede ser determinante en algunos casos, en nuestra población no encontramos diferencias significativas en cuanto al número de analíticas extraídas entre los pacientes con y sin anemia nosocomial.

### 5.3 LA INFLAMACIÓN COMO EJE CENTRAL DE LA ANEMIA NOSOCOMIAL Y DEL DÉFICIT DE HIERRO EN EL SCA.

En esta tesis doctoral se relaciona la inflamación que existe en el contexto del SCA con la aparición de la anemia nosocomial. Es conocido el papel de la inflamación en la aparición de la anemia por enfermedad crónica, siendo este trabajo uno de los primeros en describir la relación entre un estímulo inflamatorio agudo y la aparición de anemia en el campo del SCA. En este sentido, en nuestra población hallamos una asociación entre el valor al ingreso de la PCR > 3,1 mg/dl y la posterior aparición de anemia nosocomial (odds ratio = 5,9; IC 95%, 2,6-13,4;  $p < 0,001$ ). Esta asociación podría indicar que un estado inflamatorio más marcado conduciría a la aparición de anemia nosocomial, pues en algunos pacientes con SCA existiría un aumento de citocinas circulantes que suprimirían la eritropoyesis bloqueando el hierro en los depósitos y disminuyendo su absorción intestinal (97) entre otros mecanismos (ver Figura 3). Una hipótesis sería que en algunos pacientes una lesión miocárdica, y debido a cierta variabilidad individual, desencadenaría una cascada inflamatoria mayor y con peores consecuencias no sólo cardíacas y hemodinámicas, sino también en cuanto a absorción y utilización de nutrientes. Este hecho iniciaría el bloqueo de la eritropoyesis y el establecimiento de la anemia unos días después del daño miocárdico.

En este contexto aparece el segundo trabajo que compone el segundo proyecto de tesis con el objetivo de evaluar el papel del DH en los pacientes con SCA. En el subproyecto 2.1 se describe que el 61% de los pacientes con SCA tienen DH al quinto día del evento coronario. Esta cifra es significativamente más elevada que la de pacientes que presentan anemia, pues tan solo el 28% de la población tenía anemia. Estos datos dejan constancia que el DH es una comorbilidad muy frecuente en los pacientes con SCA, y que en más de la mitad de los pacientes con carencia de hierro

no tienen anemia asociada. Esta elevada prevalencia del DH es incluso mayor que en pacientes con cardiopatía isquémica estable sometidos a cirugía cardíaca en la que Jankowska describe una prevalencia del 48% (77).

No hay una evidencia clara de los mecanismos relacionados con el DH en los pacientes con enfermedades cardíacas. Son llamativos, sin embargo, la asociación independiente que hemos descrito en el subproyecto 2.1 entre DH y tratamiento crónico con aspirina, niveles bajos de Hb y un marcado estado inflamatorio (niveles elevados de IL6).

Más específicamente, la relación entre DH y un estado inflamatorio está reconocida en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, concretamente en sus fases más evolucionadas (82). Como ya hemos comentado en la introducción, la inflamación interviene en el proceso de formación de la placa de aterosclerosis y el estado inflamatorio se intensifica en el momento de la ruptura de la misma. Parece plausible, que la enfermedad coronaria (y más concretamente su inestabilización) y el DH compartan mecanismos etiopatogénicos comunes relacionados con dicho estado inflamatorio. En ese mismo sentido, y en el proyecto 1, se describe como los pacientes con estados inflamatorios más marcados que ingresaban por SCA tenían mayor probabilidad de desarrollar anemia durante la hospitalización. El hecho de encontrar en este segundo trabajo esta relación entre inflamación y DH, da mayor robustez a la teoría de los mecanismos etiopatogénicos comunes: la inflamación que se produce en el SCA se relaciona tanto con la anemia nosocomial como con el déficit de hierro. En otros contextos clínicos se conocía la relación entre inflamación crónica y anemia, pero este trabajo doctoral es pionero en relacionar el estímulo agudo que supone un SCA y la presencia de déficit de hierro y de anemia.

#### 5.4. EL DÉFICIT DE HIERRO COMO PREDICTOR DE UNA PEOR RECUPERACIÓN FUNCIONAL TRAS UN SCA: IMPACTO CLÍNICO INDEPENDIENTE DE LA PRESENCIA DE ANEMIA.

En el artículo fundamental del segundo proyecto (subproyecto 2.2), se describen las implicaciones clínicas de la presencia del DH en una cohorte de 244 pacientes que han sufrido un SCA: se describe cómo influye la persistencia del DH a los 30 días del evento coronario en la capacidad funcional y en la calidad de vida (98).

Cabe decir que la población de este estudio incluyó a los individuos del análisis descrito en el subproyecto 2.1 y los datos de prevalencia del DH son similares en ambos trabajos. A los 30 días del SCA el 46% de los pacientes analizados persistían

con déficit de hierro, y esto implicaba una peor capacidad funcional con peores resultados en la ergometría y una peor puntuación en los test de calidad de vida.

Se sabe que el hierro es esencial para el metabolismo del músculo esquelético. El DH disminuye la capacidad oxidativa y provoca una mayor dependencia de los hidratos de carbono como sustrato para la energía, provocando de esta manera una disminución de la resistencia física y este fenómeno es independiente de los niveles de Hb (99,100). En pacientes con ICC y DH se ha descrito que existe un deterioro de la capacidad de ejercicio (84,87).

En este contexto y en esta tesis doctoral, se ha corroborado que la capacidad de esfuerzo en los pacientes con SCA y DH también está afectada: los individuos con DH realizaban menos tiempo de ejercicio ( $366 \pm 162$  frente a  $462 \pm 155$  s;  $p < 0,001$ ) y presentaban peores tasas metabólicas de consumo ( $7,9 \pm 2,9$  frente a  $9,3 \pm 2,6$  equivalentes metabólicos;  $p = 0,003$ ). Reforzando el concepto que la implicación del DH va más allá de la anemia, niveles de Hb bajos no se asociaron de manera independiente a un menor tiempo de ejercicio y el DH persistía siendo un predictor de baja capacidad de ejercicio entre los pacientes no anémicos. Estas observaciones hacen hincapié en el papel primordial del DH en la recuperación funcional de los pacientes que han sufrido un SCA, y este papel va más allá de la asociación con anemia.

En este estudio, los pacientes con DH reportaron una peor calidad de vida y una mayor incidencia de limitaciones en los dominios que evalúan la movilidad y las actividades físicas, en comparación con los pacientes sin DH ( $p < 0,01$ ). Las limitaciones funcionales tienen consecuencias importantes en el estado de salud autopercibido y, de hecho, la intolerancia al ejercicio es un determinante clave de la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca (84,85). En estos pacientes con ICC la corrección del DH con suplementos endovenosos ha demostrado una mejora en la capacidad funcional y también en la calidad de vida (75,88). A la vista de nuestros resultados, esta hipótesis también puede extrapolarse a la fase de recuperación de los pacientes con SCA. A demás, dado que hay factores no modificables que pueden afectar la calidad de vida como el sexo, la edad, o la educación (101), la identificación de una variable potencialmente modificable como es el DH, podría proporcionar un nuevo objetivo terapéutico en la búsqueda de la recuperación funcional óptima tras un evento coronario. En ese sentido consideramos que es necesario seguir investigando si el hecho de corregir la deficiencia de hierro podría suponer una mejora en esa recuperación funcional.



## 6. LIMITACIONES

---



Las principales limitaciones metodológicas del primer proyecto que evalúa la Anemia adquirida en el SCA, sus predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año son:

- Este trabajo fue un estudio observacional y los investigadores no influimos sobre los clínicos en cuando se tenía que estudiar en profundidad o no las causas de la anemia con pruebas complementarias. Al excluir los pacientes con anemia en el momento del ingreso para descartar las causas crónicas, se pudo excluir también algún caso de anemia subaguda, pero nuestro interés específico era conocer las causas de anemización intrahospitalaria. A demás, al no incluir a los pacientes con complicaciones hemorrágicas, no pudimos analizar el impacto pronóstico de las mismas ni de las transfusiones sanguíneas, aunque en la literatura ya hay muchos estudios que muestran que empeoran aún más el pronóstico de los pacientes anémicos (15,16).
- Lamentablemente, no pudimos obtener información sobre el volumen exacto de sangre extraída por muestra, con lo que no podemos asegurar que la cantidad de sangre extraída fuera exactamente igual en los dos grupos. A pesar de ello, consideramos que el número de analíticas realizadas es, aunque indirecta, una buena manera de extrapolar la cantidad de sangre extraída. Otros factores que pudieron intervenir en la aparición de anemia, como el estado de hidratación, el número de vías venosas y su localización, tampoco quedaron registrados en nuestro estudio.

Las limitaciones principales del segundo proyecto expuesto en el subproyecto 2.1 (Prevalencia y factores predisponentes del DH en el SCA) y en el subproyecto 2.2 (artículo fundamental: Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an a Acute Coronary Syndrome) son:

- Tanto el DH como los parámetros inflamatorios se evaluaron al 5º día después del SCA. Consecuentemente los pacientes que murieron en los primeros 5 días no estuvieron representados en este estudio, constituyendo así un sesgo potencial de selección. Esta decisión de retrasar la determinación del estado de hierro / inflamación se realizó para evitar la posible influencia que puedan tener el tiempo de hipoxia y los fenómenos de isquemia-reperusión en relación a la



- realización de angioplastia y al tratamiento antitrombótico administrado durante las fases iniciales de la SCA (102).
  
- El número significativo de pacientes que declinaron participar o fueron excluidos debido a que no pudieran realizar el seguimiento, puede poner en peligro la representatividad de la muestra del estudio. Además, no se pudo realizar ninguna prueba de esfuerzo debido a problemas en la movilidad en el 25% de los pacientes. Consideramos que esta limitación es una consecuencia natural del fenómeno del envejecimiento progresivo de los pacientes con SCA que se está sucediendo en los países occidentales y que se ha mencionado en la introducción.
  
- En este trabajo no hallamos diferencias pronósticas en los pacientes con y sin DH. Este hecho podría estar influenciado por las tasas muy bajas de muerte y reinfarto que observamos y del seguimiento limitado del estudio, que fue únicamente a 30 días. Es importante reflejar que la influencia del DH sobre el pronóstico cardiovascular de esta población se analizó con finalidades descriptivas y exploratorias, y no fue una de las hipótesis principales del estudio.

## 7. CONCLUSIONES

---



En las últimas décadas se ha producido un aumento de la edad media de los pacientes que ingresan por un SCA, y como consecuencia de ello también aumenta el número y severidad de las comorbilidades de estos pacientes. En ese escenario:

La anemia en el contexto del SCA es una comorbilidad frecuente y cuya identificación tiene implicaciones pronósticas. Cuando ésta se documenta en el momento del ingreso ello se relaciona con procesos patológicos que el paciente presenta en situación basal en el momento del ingreso por SCA. Cabe destacar además que cuando la anemia es de adquisición intrahospitalaria, ésta no siempre se asocia a complicaciones hemorrágicas que se produzcan durante el ingreso. Se desconocen los factores relacionados con la aparición de dicha anemia nosocomial en ausencia de sangrado aparente.

Paralelamente, el déficit de hierro constituye también una comorbilidad reconocida muy frecuente en pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Se sabe que, en este contexto clínico, la identificación de déficit de hierro se acompaña de un aumento en el número de rehospitalizaciones y en unas peores capacidad funcional y calidad de vida de esos pacientes. Hasta la fecha se desconocía la prevalencia del déficit de hierro en los pacientes con SCA, sus posibles predictores y sus posibles implicaciones clínicas y pronósticas en la fase de recuperación tras un evento coronario.

La inflamación interviene en todo el proceso de aterosclerosis y es máxima en el momento de ruptura de la placa y aparición del SCA. Dicha inflamación se podría relacionar con la presencia de la anemia nosocomial y del déficit de hierro.

## CONCLUSIONES PROYECTO 1 Y PROYECTO 2

- PROYECTO 1: Artículo fundamental: Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, Farré N, Sainz A, Comin J, Bruguera J. Rev Esp Cardiol .2012 Aug;65(8):742-8
  
- PROYECTO 2:
  - Subproyecto 2.1. Déficit de Hierro en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Prevalencia y Factores Predisponentes.

- Subproyecto 2.2. Artículo fundamental: El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, Poveda P, Recasens L, Bazán V, García-García C, Ivern C, Enjuanes C, Orient S, Vila J, Comín-Colet J. Rev Esp Cardiol . 2017 May;70(5):363-370

De nuestros Proyectos 1 y 2 podemos extraer las siguientes conclusiones principales:

- La anemia nosocomial (sin sangrado evidente) en los pacientes que se presentan con SCA es una comorbilidad muy frecuente, afectando a una cuarta parte (25%) de la población con SCA en nuestro estudio.
- Los pacientes con anemia nosocomial eran de mayor edad y tenían una mayor prevalencia de factores asociados a un peor pronóstico cardiovascular global tras presentar un SCA, incluidos la insuficiencia renal crónica y puntuaciones mayores en la escala de riesgo GRACE.
- La aparición de anemia nosocomial se relaciona con un marcado estado inflamatorio objetivado por niveles elevados de PCR.
- Independientemente de la asociación de los citados factores de riesgo, la anemia nosocomial constituye *per se* un factor predictor de mortalidad y de complicaciones cardiovasculares durante el primer año tras un SCA.
- Paralelamente, el déficit de hierro es una condición patológica subyacente muy prevalente en pacientes que presentan un SCA, afectando a más del 50% de estos pacientes.
- Esta condición se relaciona también con un marcado estado inflamatorio del paciente, como queda demostrado por unos niveles más elevados de IL6.
- La persistencia del déficit de hierro a los 30 días sigue siendo una condición muy prevalente en los pacientes que se recuperan de un SCA e implica una peor recuperación funcional del paciente y una peor calidad de vida, con independencia de la presencia o ausencia de anemia asociada.

## 8. LINEAS PRESENTES Y FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

---



## 8.1. LINEAS PRESENTES DE INVESTIGACIÓN

En este momento estamos desarrollando los siguientes proyectos que nacen como consecuencia de los resultados expuestos en esta tesis doctoral:

1. Estudio y evolución del déficit de hierro en los pacientes con cardiopatías agudas: papel del estrés oxidativo y la inflamación. Este proyecto fue premiado con una beca FISS en el 2014 y en este momento hemos finalizado ya la inclusión de pacientes. Se pretende evaluar como influye el estrés oxidativo, la hepcidina y otros parámetros inflamatorios en el déficit de hierro en dos poblaciones distintas, una de pacientes con Síndrome Coronario Agudo y otra de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

2. Estudio de la función cognitiva en pacientes con síndrome coronario agudo. Alteración en la estructura cerebral y relación con la inflamación, el estrés oxidativo y el déficit de hierro. Este proyecto fue premiado con la Beca FERRER de la Societat Catalana de Cardiologia en el año 2015. En él estamos evaluando el papel del déficit de hierro en la función cognitiva de los pacientes mediante test cognitivos y Resonancia Magnetica Cerebral.

## 8.2. LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

1. Evaluar la relevancia del papel del DH en la aparición de la anemia nosocomial. En esta tesis doctoral hemos descrito que en los pacientes con SCA la inflamación juega un papel relevante en la aparición de la anemia nosocomial y del DH. Queda por establecer la influencia de ese déficit de hierro en la aparición de la anemia nosocomial.

2. Estudio i valoración del déficit de hierro como diana terapéutica en la fase de recuperación de los pacientes con SCA. Realización de un estudio piloto randomizado de pacientes con DH para evaluar la seguridad de la administración de suplementos de hierro en la fase de recuperación de un SCA. Si se confirmara la seguridad de la administración de suplementos de hierro, se realizaría un estudio multicéntrico para evaluar los efectos de esa administración en la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida de esos pacientes.





## 9. BIBLIOGRAFÍA:

---



1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-54.
2. Ignacio Ferreira-González. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67: 139-44.
3. José R Banegas a, Fernando Villar a, Auxiliadora Graciani a, Fernando Rodríguez-Artalej. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(G):3-12.
4. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
5. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñoz J, et al. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio: relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:935-42.
6. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cuñat J, Civeira E, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16. Fe de errores en *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:1228.
7. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, Marco E, Melgares R, Cuñat de la Hoz J, Fernández-Ortiz A; investigators of DIOCLES study. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Feb;68(2):98-106.
8. Xavier Garcia-Moll. Luces y (algunas) sombras en el manejo del síndrome coronario agudo en España: el estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68: 85-6.
9. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55(23):2556-66.
10. Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol*. 2007 Oct;30: 1124-34.

11. Bassand JP. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Heart*, 94 (2008), pp. 661-666. M. Moscucci, K.A. Fox, C.P. Cannon, W. Klein, J. Lopez-Sendon, G. Montalescot. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 24 (2003), pp. 1815-1823.
12. M. Moscucci K.A. Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003 Oct;24(20):1815-23.
13. J.W. Eikelboom, S.R. Mehta, S.S. Anand, C. Xie, K.A. Fox, S. Yusuf. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 114 (2006), pp. 774-782.
14. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol*. 2007 Jun;23(8):663-71.
15. Sunil V. Rao Hemorragia en pacientes con síndromes coronarios agudos: de un hallazgo molesto a un reto importante. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(01):1-4.
16. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. The relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004;292:1555-62.
17. Informe de la CEOE sobre el envejecimiento de la población y sus efectos en el mercado laboral español. 2016. Pag. 11. Confederación Española de Organizaciones Empresariales. CEOE <http://www.ceoe.es/es/informes/laboral-social-Informes/el-envejecimiento-de-la-poblacion-y-sus-efectos-en-el-mercado-laboral-espanol>.
18. Irene R. Dégano , Roberto Elosua , Jaume Marrugat. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472-81.
19. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al, American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-69.

20. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006;27:789-95.
21. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, Puhan MA, Erne P; AMIS Plus Investigators. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart.* 2014 Feb;100(4):288-94.
22. Fassaa A, Urban P, Radovanovic D, Eberlid F, Polikare R, Stauffer J et al. for the AMIS Plus investigators. Impact of comorbidities on clinical presentation, management and outcome of patients with acute coronary syndrome . *Cardiovascular Medicine* 2010;13 (5):155–161.
23. Hamm C., Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. 2011.
24. Gonzalez-Ferrer JJ, García-Rubira JC, Vivas-Balcones D, Núñez-Gil I, Carda-Barrio R, Fuentes-Ferrer M et al. Pronóstico intrahospitalario de la hemoglobina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008.;61 (9):945-52.
25. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5–37.
26. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2013;165:143–153.
27. Raposeiras Roubín S, Abu-Assi E, Iglesias Álvarez D, González Ferreiro R, García Acuña JM, González Juanatey JR. Actitud terapéutica ante pacientes con anemia grave ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST e impacto pronóstico. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:1058-9.
28. Eikelboom WJ, Mehta SR, Anand SS, Xie C, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
29. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PJB, Murphy SA, McCabe CH et al. Association of hemoglobins levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-9.

30. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, Wang TY, Masoudi FA, Chan PS et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2011; 162(2):300-309.
31. Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Masoudi FA, Rathore SS, Wang TY, et al. Incidence, Correlates and Outcomes of Acute, Hospital-Acquired Anemia in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ cardio vasc Qual Outcomes.* 2010; 3:337-346.
32. Salisbury AC<sup>1</sup>, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai SM, Chan PS et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2011 Oct 10;171(18):1646-53.
33. Choi JS, Kim YA, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, Kim SW. Clinical impact of hospital-acquired anemia in association with acute kidney injury and chronic kidney disease in patients with acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2013 Sep 24;8(9):e75583.
34. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;340:115-26.
35. Van der Wal A, Becker A, Van der Loos C, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
36. Moreno P, Falk E, Palacios I, et al. Macrophage infiltration in acute coronary síndromes: implications for pla for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
37. James S, Oldgren J, Lindback J, Johnston N, Siegbahn A, Wallentin L. An acute inflammatory reaction induced by myocardial damage is superimposed on a chronic inflammation in unstable coronary artery disease. *Am Heart J.* 2005;149:619-626.
38. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006;109:248-56.
39. Tang JN, Shen DL, Liu CL, Wang XF, Zhang L, Xuan XX et al. Plasma levels of C1q/TNF-related protein 1 and interleukin 6 in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris. *Am J Med Sci.* 2015 Feb;349(2):130-6.
40. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation: A Review. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):285-296.

41. Means RT. Advances in the anemia chronic disease. *Int J Hematol* 1999; 70: 7-12.
42. C. Andrews N. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004 May 1; 113(9): 1251–1253.
43. 1. Dunn LL, et al. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol.* 2007;17:93-100.
44. Oexle H, Gnaiger E, Weiss G. Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta.* 1999 Nov 10;1413(3):99-107.
45. Ahn E, DeKolver RC, Lo MC, Nguyen TA, Matsuura S, Boyapati A, et al. SON controls cell-cycle progression by coordinated regulation of RNA splicing. *Mol Cell.* 2011 Apr 22;42(2):185-98.
46. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr.* 1997 Aug;66(2):460S-463S.
47. Beard, J. & Dawson, H. (1996) Iron. Sunde, R. O'Dell, B. eds. *Handbook on Nutritionally Essential Elements: 275-334* Marcel Dekker New York, NY/ Fairbanks VF.
48. Iron in Medicine and Nutrition. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999:223–239.
49. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39 (3): 301-14.
50. Conrad ME, Umbreit JN, Peterson RD, Moore EG, Harper KP. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. *Blood* 1993; 81: 517-21.
51. Latunde-Dada GO, Van der Westhuizen J, Vulpe CD, Anderson GJ, Simpson RJ, McKie AT. Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 356-60.
52. Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1148-53.
53. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Semin Hematol* 1998; 35: 27-34.



- 
54. Worthington MT, Cohn SM, Miller SK, Luo RQ, Berg CL. Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 1172-7.
55. Kaplan J. Mechanisms of cellular iron acquisition: another iron in the fire. *Cell* 2002; 111: 603-6.
56. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. *Am J Hematol* 2000; 64: 287-98
57. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219-30.
58. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A metaanalysis. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:642-9.
59. Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008 Jul;6(7):541-52.
60. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and Iron Homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Sep; 1823(9): 1434–1443.
61. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010 Dec 2;116(23):4754-61.
62. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011; 64: 281-286.
63. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload . *J Clin Pathol* 2011; 64: 287-296.
64. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications *Clin Chem.* 2011 Dec;57(12):1650-69.
65. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T Cavill I, on behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*, 2013; 161:639–48.
66. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Biomarkers of Hypochromia: The Contemporary Assessment of Iron Status and Erythropoiesis. *Biomed Res Int.* 2013; 603786.

67. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45-51.
68. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med*. 2002;162:445–9.
69. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816-29.
70. Johnson-Wimbley T. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 May; 4(3): 177–184.
71. Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr* 2001; 20:337.
72. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005; 90:585.
73. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):205-15.
74. Marín-García J, Akhmedov AT, Moe GW. Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics. *Heart Fail Rev*. 2013 Jul;18(4):439-52.
75. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. For the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436–2448.
76. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. KDOQI. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:471–530.
77. Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 8; 182 C: 517-522.

78. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445–9.
79. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, ironbinding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol.* 2002;117:802–8.
80. Bogniard RP, Whipple GH. The Iron content of blood free tissues and viscera: variations due to diet, anemia and hemoglobin injections. *J Exp Med.* 1932;55:653–65.
81. Fitzsimons S, Doughty RN. Iron deficiency in patients with heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015 Jan;1(1):58-64.
82. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:1872–80.
83. Klip IT1, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013 Apr;165(4):575-582.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017. Epub 2013 Feb 22.
84. Comin-Colet J, Enjuanes C, Gonzalez-Robledo G, Torrens A, Cladellas M, Meroño O, et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1164–72.
85. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiol.* 2014;174:268–75.
86. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:899–906.
87. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, Cladellas M, Gonzalez G, Meroño O, et al. Iron Status in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms, Functional Class and Submaximal Exercise Capacity. *Rev Esp Cardiol.* 2016 Mar;69(3):247-55.
88. Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, et al. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated

with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3878-3883.

89. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling, Doehner W. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jul;18(7):786-95.

90. Varma A, Appleton DL, Nusca A, Lipinski MJ, Goudreau E, Cowley MJ, et al. Iron deficiency anemia and cardiac mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing coronary stenting. *Minerva Cardioangiol* 2010;58:1-10.

91. Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, Olesinska M, Powierza S, Borodulin-Nadzieja L, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4147-56.

92. Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin. *Heart Vessels* 2004;19:257e62.

93. Bassand JP. Impact of anaemia, bleeding, and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J*. 2007;28:1273-4.

94. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PJB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-9.

95. Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, Farré N, Sainz A, Comin J, Bruguera J. *Rev Esp Cardiol* .2012 Aug; 65(8):742-8.

96. Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med*. 2005 Jun;20(6):520-4.

97. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113:1271-6.

98. El déficit de hierro es un determinante de la capacidad funcional y de la calidad de vida a los 30 días tras un síndrome coronario agudo. Meroño O, Cladellas M, Ribas-

---

Barquet N, Poveda P, Recasens L, Bazán V, García-García C, Ivern C, Enjuanes C, Orient S, Vila J, Comín-Colet J. *Rev Esp Cardiol* . 2017 May;70(5):363-370.

99. Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat: physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. *J Clin Invest* 1976;58:447–53.

100. Davies K, Donovan M, Refino C, Brook G, Packer L, Dallman P. Dinstinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in rats. *Am J Physiol* 1984;246:E535–43.

101. Yaghoubi A, Tabrizi JS, Mirinazhad MM, Azami S, Naghavi-Behzad M, Ghojazadeh M. Quality of life in cardiovascular patients in iran and factors affecting it: a systematic review. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2012;4(4):95-101.

102. S.T. Loubele, C.A. Spek, P. Leenders, R. van Oerle, H.L. Aberson, K. Hamulyák. Activated protein C protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1087-1092.

## 9. ANEXO

---

Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, Recasens L, Bazán V, Comín-Colet J. Déficit de hierro en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y factores predisponentes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jun;69(6):615-7.



Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 10/04/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Cartas científicas / Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):611-622

615

médica actual ser reanimado en caso de parada cardiorrespiratoria, manteniendo un gran número de ellos este deseo aun sufriendo una enfermedad con clara limitación de su esperanza de vida.

Juan Ruiz-García<sup>a,b,\*</sup>, Eduardo Alegría-Barrero<sup>a,b</sup>,  
Pablo Díez-Villanueva<sup>c</sup>, Miguel Ángel San Martín Gómez<sup>2</sup>,  
Irene Canal-Fontcuberta<sup>d</sup> y Manuel Martínez-Sellés<sup>e,f,g</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

<sup>b</sup>Facultad de Ciencias Biosanitarias, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>d</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>f</sup>Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea, Madrid, España

<sup>g</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [j.ruizgarcia@hotmail.com](mailto:j.ruizgarcia@hotmail.com) (J. Ruiz-García).

On-line el 14 de abril de 2016

## BIBLIOGRAFÍA

1. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS. for the American Heart Association Get with the Guidelines-Resuscitation Investigators. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2012;367:1912-20.
2. Murphy DJ, Burrows D, Santilli S, Kemp AW, Tenner S, Kreling B, et al. The influence of the probability of survival on patients' preferences regarding cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 1994;330:545-9.
3. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002;346:1061-6.
4. Jones GK, Brewer KL, Garrison HG. Public expectations of survival following cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med*. 2000;7:48-53.
5. Marco CA, Larkin GL. Cardiopulmonary resuscitation: knowledge and opinions among the U.S. general public. *State of the science-fiction. Resuscitation*. 2008;79:490-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2016.02.012>

## Déficit de hierro en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y factores predisponentes



### Iron Deficiency in Patients With Acute Coronary Syndrome: Prevalence and Predisposing Factors

Sr. Editor:

El déficit de hierro (DH), con o sin anemia, es una comorbilidad prevalente en la insuficiencia cardiaca crónica que condiciona una peor evolución clínica de esta<sup>1,2</sup>. No hay datos sobre prevalencia o factores asociados a la aparición de DH en el síndrome coronario agudo (SCA).

Se presenta un análisis descriptivo de pacientes que ingresaron en nuestro centro por SCA. Este análisis forma parte de un registro prospectivo de pacientes con SCA en el que se analizará, una vez completados la inclusión y el seguimiento, la implicación

pronóstica de esta comorbilidad en este contexto clínico. Se excluyó a los pacientes que no firmaron consentimiento informado, a los derivados a otro centro durante el ingreso, a los fallecidos los primeros 5 días tras el SCA y a los que sufrieron hemorragias mayores o recibieron tratamiento con derivados sanguíneos o con hierro. Se determinaron parámetros inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible e interleucina 6 [IL-6]) y datos del metabolismo del hierro a los 5 y a los 30 días. Siguiendo el consenso internacional, se determinó DH a partir de ferritina < 100 ng/ml o saturación de transferrina < 20% asociada a ferritina < 800 ng/ml. Tras la inclusión, se recogieron variables demográficas y clínicas potencialmente implicadas en la aparición de DH.

Entre noviembre de 2012 y junio de 2014, se incluyó a 139 pacientes (edad, 67 ± 14 años; el 32% mujeres). De ellos, 85 (61%) presentaban DH y 39 (28%), anemia. Estas tasas disminuyeron al 54 y el 23% entre los 119 pacientes de los que se obtuvo

## Tabla

Características clínicas y tratamiento previo al síndrome coronario agudo de pacientes con y sin déficit de hierro

	Sin DH (n = 54)	Con DH (n = 85)	p
Varones	42 (78)	53 (62)	0,06
Edad (años)	64 ± 13	70 ± 14	0,02
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
Diabetes mellitus	9 (17)	29 (34)	0,03
Hipertensión	28 (52)	67 (79)	0,01
Dislipemia	28 (52)	45 (57)	0,60
Hábito tabáquico	23 (42)	18 (21)	< 0,01
<b>Antecedentes patológicos</b>			
Enfermedad coronaria previa	10 (19)	23 (27)	0,17
Insuficiencia cardiaca previa	1 (2)	3 (4)	0,23
EPOC	5 (9)	14 (17)	0,31
Anemia	2 (4)	12 (14)	0,04
Insuficiencia renal	5 (9)	14 (17)	0,31
<b>Tratamiento crónico</b>			
Ácido acetilsalicílico	7 (13)	31 (37)	< 0,01
Otros antiplaquetarios	3 (6)	4 (5)	0,56
Anticoagulantes	5 (9)	6 (7)	0,44
Bloqueadores beta	8 (15)	20 (24)	0,28
IECA	13 (24)	30 (35)	0,11



Documento descargado de <http://www.revvespcardiol.org> el 10/04/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

616

Cartas científicas / Rev Esp Cardiol. 2016;69(6):611-622

**Tabla (Continuación)**

Características clínicas y tratamiento previo al síndrome coronario agudo de pacientes con y sin déficit de hierro

	Sin DH (n = 54)	Con DH (n = 85)	p
Estatinas	20 (37)	34 (40)	0,43
<b>Tipo de SCA</b>			
SCACEST	32 (59)	46 (54)	0,34
<b>Parámetros clínicos</b>			
Frecuencia cardíaca (lpm)	74 ± 16	75 ± 19	0,73
PAS al ingreso (mmHg)	137 ± 27	138 ± 31	0,17
Glucemia al ingreso (mg/dl)	135 ± 50	164 ± 66	< 0,01
Hb al ingreso (g/dl)	14,5 ± 1,4	13,6 ± 1,6	< 0,01
Cr al ingreso (mg/dl)	0,88 ± 0,27	0,88 ± 0,32	0,78
TnI-us máximas (ng/l)	934 [210-2.961]	1.287 [261-4.932]	0,32
FEV1 (%)	55 ± 9	54 ± 11	0,66
Killip II-IV	5 (9)	13 (15)	0,31
<b>Procedimientos realizados</b>			
Análisis extraídos durante el ingreso	6,6 ± 1,5	6,7 ± 1,9	0,66
Coronariografía	50 (93)	72 (85)	0,19
Angioplastia	41 (76)	59 (71)	0,44
<b>Enfermedad coronaria</b>			
Afección de tronco común	4 (7)	5 (6)	0,69
Afección de 3 vasos	6 (11)	14 (16)	0,22
<b>Tratamiento recibido durante el ingreso</b>			
Ácido acetilsalicílico	54 (100)	83 (98)	0,52
Clopidogrel	37 (70)	54 (79)	0,31
Otros antiplaquetarios	41 (76)	52 (61)	0,15
Heparina de bajo peso molecular	43 (80)	64 (75)	0,35
Acenocumarol	3 (5)	7 (8)	0,41
Bloqueadores beta	49 (91)	82 (97)	0,15
IECA	47 (87)	66 (77)	0,12
Estatinas	54 (100)	85 (100)	
<b>Estado inflamatorio al quinto día</b>			
PCRus (mg/dl)	0,9 [0,4-2]	1,4 [0,5-4,9]	0,014
IL-6 (pg/ml)	6,3 [3,9-10,4]	10,4 [5,8-17,4]	< 0,001

Cr: creatinina; DH: déficit de hierro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IL-6: interleucina 6; insuficiencia renal: filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; PAS: presión arterial sistólica; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; TnI-us: troponina T ultrasensible. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

determinación analítica a los 30 días. Los pacientes con DH tenían glucemias más altas, cifras de hemoglobina (Hb) más bajas y mayores concentraciones de proteína C reactiva e IL-6 ( $p \leq 0,01$ ) (tabla). No se hallaron diferencias en la proporción de SCA con elevación del segmento ST, la distribución de las lesiones coronarias y el tratamiento recibido durante la hospitalización.

El análisis de regresión logística multivariable mostró que la IL-6 ( $p = 0,011$ ), la Hb al ingreso ( $p = 0,001$ ) y el tratamiento previo con ácido acetilsalicílico ( $p = 0,021$ ) fueron predictores de DH independientes.

El presente estudio demuestra que la prevalencia de DH en el SCA es elevada (61%). Esta alta prevalencia es, además, persistente en más de la mitad de los pacientes al cabo de 30 días del evento coronario. Ambos hallazgos son novedosos y tan solo comparables en el contexto de la cardiopatía isquémica con la serie de Jankowska et al<sup>3</sup>, en la que se describe una prevalencia de DH del 48% de los pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a cirugía cardíaca. La asociación entre DH y SCA podría tener implicaciones pronósticas en la calidad de vida y la capacidad funcional a largo plazo, todavía por determinar.

El pequeño tamaño muestral y el corto seguimiento no permiten esclarecer el impacto pronóstico que el DH confiere al SCA y, por lo tanto, limita sus implicaciones clínicas a la espera de

que se completen la inclusión y el seguimiento de los pacientes de nuestra serie. Tampoco se pueden analizar los mecanismos fisiopatológicos que derivan en un DH en el contexto del SCA. Sin embargo, son llamativos la asociación independiente observada entre DH y el tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico, los bajos valores de Hb y con un marcado estado inflamatorio (altas cifras de IL-6 y proteína C reactiva).

Más específicamente, la relación entre DH y estado inflamatorio se ha reconocido en fases evolucionadas de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica<sup>4</sup>. Por el contrario, en un estudio previo de nuestro grupo se observó que los pacientes con estados inflamatorios más marcados que ingresaban por SCA tenían mayor probabilidad de sufrir anemia durante la hospitalización<sup>5</sup>. Nuestros datos concuerdan con los de Huang et al<sup>6</sup>, con una asociación significativa entre una sideremia baja y concentraciones de IL-6 altas en pacientes con SCA con elevación del segmento ST. Como es conocido, la inflamación interviene en el proceso de formación de la placa de aterosclerosis, y el estado inflamatorio se intensifica en el momento en que esta se rompe. Parece plausible, aunque especulativo, que la enfermedad coronaria (y más concretamente su inestabilización) y el DH compartan mecanismos etiopatogénicos comunes relacionados con dicho estado inflamatorio, más allá de una posible asociación propiamente etiopatogénica entre el DH y el SCA.

La asociación entre DH y tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico tiene como causa más probable el sangrado digestivo crónico inadvertido. Sin embargo, no queda claro que la posible aparición de DH haga aconsejable modificar la estrategia antiagregante para estos pacientes.

Como conclusión, el DH es una condición prevalente y persistente en el SCA que se asocia a tratamiento antiagregante crónico, anemia y un marcado estado inflamatorio, y sus implicaciones pronósticas están aún por determinar.

#### FINANCIACIÓN

Las investigaciones realizadas en esta publicación tuvieron el apoyo de la Sociedad Catalana de Cardiología con la beca Servier 2012.

#### CONFLICTO DE INTERESES

J. Comín-Colet fue miembro del comité de dirección de los estudios FAIR-HF y CONFIRM-HF (ambos patrocinados por Vifor Pharma Ltd.). Asimismo, ha recibido honorarios por conferencias de Vifor Pharma Ltd.

Oona Meroño<sup>a,\*</sup>, Mercé Cladellas<sup>b</sup>, Núria Ribas-Barquet<sup>c</sup>, Lluís Recasens<sup>c</sup>, Víctor Bazán<sup>c</sup> y Josep Comín-Colet<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departament de Cardiologia, Grup de Investigació Biomèdica en Enfermetats del Corazón, IMIM (Institut de Investigació del Hospital del Mar), Doctoranda, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departament de Cardiologia, Grup de Investigació Biomèdica en Enfermetats del Corazón, IMIM (Institut de Investigació del Hospital del Mar), Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup>Departament de Cardiologia, Hospital del Mar, Barcelona, España

\* Autor para correspondència:

Correo electrónico: 98605@parcdesalutmar.cat (O. Meroño).

On-line el 19 de abril de 2016

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
- Barón-Esquivias G, Manito N, López Díaz J, Martín Santana A, García Pinilla JM, Gómez Doblas JJ, et al. Actualización 2014 en cardiología clínica, cardiología geriátrica e insuficiencia cardíaca y trasplante. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:317-23.
- Jankowska EA, Wojtas K, Kasztura M, Mazur G, Butrym A, Kalicinska E, et al. Bone marrow iron depletion is common in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2015;182:517-22.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165:575-82.
- Meroño O, Cladellas M, Recasens L, García-García C, Ribas N, Bazán V, et al. Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:742-8.
- Huang CH, Chang CC, Kuo CL, Huang CS, Chiu TW, Lin CS. Serum iron concentration, but not hemoglobin, correlates with TIMI risk score and 6-month left ventricular performance after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2014;9:e104495.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reeesp.2016.02.014>

#### Asistencia circulatoria con oxigenador extracorpóreo de membrana como puente a trasplante cardíaco en rotura septal ventricular compleja



#### Circulatory Support With Extracorporeal Membrane Oxygenation System as a Bridge to Heart Transplantation in Complex Postinfarction Ventricular Septal Rupture

##### Sr. Editor:

Continúa siendo objeto de debate cuál es el mejor momento para el tratamiento quirúrgico<sup>1</sup> de las complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio.

La comunicación interventricular (CIV) posinfarto es una complicación poco frecuente con una alta mortalidad asociada. Su incidencia actual oscila entre el 0,17 y el 0,31%, con una mortalidad de 94% con tratamiento médico y el 42,5% con tratamiento quirúrgico<sup>1</sup>. Las variables asociadas a mayor mortalidad son la edad, la necesidad de cirugía precoz, el tamaño > 12 mm y la localización posterior<sup>2</sup>.

Recientemente se ha comunicado el potencial uso de sistemas de asistencia circulatoria como puente a la corrección definitiva de la CIV posinfarto o incluso como puente al trasplante cardíaco<sup>3</sup>.

En este artículo se describe la primera experiencia comunicada en España de implante de una asistencia circulatoria de tipo oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) como puente a trasplante cardíaco en un paciente con una doble complicación mecánica posinfarto: una gran CIV de localización posterior y un pseudoaneurisma ventricular izquierdo.

Se trata de un varón hipertenso de 62 años con diabetes mellitus tipo 2 que consultó por dolor torácico opresivo de 14 h de evolución.

El electrocardiograma mostró ondas Q con elevación del segmento ST de 2 mm en derivaciones inferiores y descenso de

1,5 mm en cara lateral. La presión arterial era 110/50 mmHg y presentaba taquicardia sinusal a 120 lpm. En la exploración física, llamaba la atención un soplo pansistólico III/VI en borde esternal izquierdo.

Se realizó una coronariografía emergente por vía radial derecha, que mostró dominancia derecha con oclusión completa de la coronaria derecha en su segmento medio (figura 1A). En la ventriculografía izquierda se observó un ventrículo izquierdo (VI) no dilatado, con acinesia inferior y una cavidad esférica de localización posterior con relleno de contraste en la misma fase que el VI, y posteriormente paso de contraste al ventrículo derecho (figura 1B y vídeo del material suplementario). Se implantó balón de contrapulsación intraaórtico y se realizó un ecocardiograma, que evidenció un VI no dilatado con una gran CIV (figura 2A) a nivel de los segmentos posterior y basal del septo, con flujo izquierda-derecha y diámetros de 30 × 23 mm. A ese mismo nivel, la pared ventricular tenía un grave adelgazamiento compatible con un pseudoaneurisma. No había derrame pericárdico ni valvulopatías y la función del ventrículo derecho estaba conservada.

Debido a la gran extensión y la localización posterior de la CIV, se consideró irreparable quirúrgicamente, por lo que se decidió implantar una asistencia circulatoria tipo ECMO por vía femoral izquierda e incluir al paciente en lista de trasplante cardíaco con nivel de urgencia 0 (figura 2B). Al tercer día, se realizó el trasplante cardíaco, con éxito y sin complicaciones. El paciente presentó un posoperatorio no complicado y se pudo darle el alta a los 15 días.

El estudio del corazón explantado confirmó los diagnósticos; se observó una gran CIV en la porción basal y posterior del septo y, en relación con ella, un pseudoaneurisma posterior contenido por el pericardio visceral (figura 2B).

En este artículo se describe el primer caso comunicado en España de implante de asistencia circulatoria con ECMO como puente a trasplante cardíaco en un caso inusual con doble complicación