



Facultad de medicina
Universidad de Cantabria

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**El valor del hemograma en el pronóstico de la
insuficiencia cardíaca.**

**The value of the blood count in prognosis of heart
failure**

Autor: D. Jaime González Oria de Rueda

Director: D. Francisco Jesús González Vilchez

Santander, 29 de Mayo del 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

- 2.1. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca.
- 2.2. Repercusión del reingreso hospitalario en la insuficiencia cardiaca.
- 2.3. Pronóstico vital y para reingreso hospitalario en insuficiencia cardiaca.
- 2.4. Valor del hemograma en la insuficiencia cardiaca.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- 3.1. Objetivo primario.
- 3.2. Objetivos secundarios.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- 4.1. Tipo de estudio.
- 4.2. Población de estudio.
 - a) Criterios de inclusión.
 - b) Criterios de exclusión.
- 4.3. Variables de estudio.
 - a) Variables de respuesta principales.
 - b) Variable de respuesta secundaria.
 - c) Variables explicativas.
- 4.4. Documentos fuente.
- 4.5. Análisis estadístico.

5. RESULTADOS

- 5.1. Características clínicas de los pacientes.
- 5.2. Características electrocardiográficas, ecocardiográficas y analíticas.
- 5.3. Medicación en el momento del alta hospitalaria.
- 5.4. Mortalidad y reingreso hospitalario.
- 5.5. Predictores de mortalidad y reingreso hospitalario

6. DISCUSIÓN

7. LIMITACIONES

8. CONCLUSIONES

9. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

Introducción y objetivos: El hemograma es una prueba diagnóstica de uso universal que forma parte de la valoración inicial básica de todo paciente ingresado por causas médicas en un hospital. Su influencia en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca es un aspecto a valorar.

Métodos: Se estudió a 144 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca (edad $82,3 \pm 11$, índice de comorbilidad de Charlson $5,3 \pm 1,3$). Se recogieron datos clínicos, analíticos, electrocardiográficos, ecocardiográficos de cada uno de ellos. Se estableció como variables de respuesta principales la mortalidad y el reingreso precoz (<1mes).

Resultados: En total fallecieron 19 pacientes y reingresaron 29 en el primer mes. Se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la mortalidad y el recuento de plaquetas (OR: 0,99 (IC 95 %: 0,98 – 0,99; $p = 0,02$), la urea sérica (OR: 1,01 (IC 95 %: 1,004 – 1,02), $p = 0,004$), la creatinina sérica (OR: 1,80 (IC 95 %: 1,01 – 3,19), $p = 0,045$) y el filtrado glomerular (OR: 0,97 (IC 95 %: 0,94 – 0,99), $p = 0,01$). Para la población total no se encontró relación significativa entre el ADE y la mortalidad. Sin embargo, en pacientes cuya hemoglobina era mayor de 10 g/dL, el ADE se asoció significativamente con la mortalidad (Odds Ratio = 1,17 (IC 95 % = 1,005 – 1,35); $p = 0,042$). El reingreso precoz se asoció a la prescripción de diuréticos ahorradores de potasio en el momento del alta (OR = 0,27 (IC 95 % = 0,08 – 0,98), $p = 0,047$).

Conclusiones: 1) En una cohorte de pacientes hospitalizados por IC la mortalidad precoz (intrahospitalaria o dentro de un mes tras el alta) se asocia al recuento plaquetario de manera inversa y al estado de la función renal. 2) El ADE se asocia a mortalidad en los pacientes con $Hb \geq 10$ g/dL. 3) El reingreso precoz se relaciona con la ausencia de ahorradores de potasio en el tratamiento del alta.

ABSTRACT

Introduction and objectives: The blood count test is a diagnostic test included worldwide in the basic initial valuation of every patient who is admitted to hospital. Its influence in the prognosis of heart failure is an aspect to be considered.

Methods: 144 patients with the diagnosis of heart failure were studied (Age $82,3 \pm 11$, Charlson comorbidity index $5,3 \pm 1,3$). Clinical, analytical, electrocardiographic and echocardiographic data were collected. Mortality and early re-entry (< 1 month) were established as endpoints.

Results: A total of 19 patients died and 29 required re-entry before a month. It was found statistically significant correlation between mortality and platelet (OR: 0,99 (CI 95 %: 0,98 – 0,99; $p = 0,02$), serum urea, (OR: 1,01 (IC 95 %: 1,004 – 1,02), $p = 0,004$), serum creatinine (OR: 1,80 (CI 95 %: 1,01 – 3,19), $p = 0,045$) and the filtration rate (OR: 0,97 (CI 95 %: 0,94 – 0,99), $p = 0,01$). For the total studied population, we have not found significant relation between RDW and mortality. However, in patients whose haemoglobin was greater than 10 g/dL, the RDW was statistically correlated with the mortality (Odds Ratio = 1,17 (CI 95 % = 1,005 – 1,35); $p = 0,042$). The early re-entry was associated to the prescription of potassium-sparing diuretics. (OR = 0,27 (CI 95 % = 0,08 – 0,98), $p = 0,047$).

Conclusions: 1) In a cohort of hospitalized patients for heart failure the early mortality is inversely associated with the platelet count, and associated with the state of kidney function. 2) RDW is associated with mortality in patients with $Hb \geq 10g/dL$. 3) The re-entry is related to the lack of potassium –sparing diuretics.

2. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico en el que anomalías estructurales o funcionales del corazón impiden mantener un gasto cardiaco adecuado a las necesidades metabólicas de los órganos periféricos, o hacerlo solo a expensas de un aumento patológico de las presiones de llenado. En esta situación se produce una activación neurohormonal inicialmente compensadora, que si se mantiene, acarrea un deterioro funcional progresivo finalmente expresado como intolerancia al esfuerzo y retención hídrica¹.

El diagnóstico de IC exige la presencia de síntomas y signos compatibles, además de datos de alteración funcional o estructural cardíaca. De esta manera, se evita el diagnóstico inadecuado derivado de la falta de sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas (síntomas y signos), y por otra parte, se distingue la situación de insuficiencia cardíaca de aquella otra en la que es posible evidenciar alteraciones estructurales que aún no han desembocado en el síndrome clínico.

En las recientes Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, el diagnóstico de IC exige la presencia de síntomas y signos de la misma junto con alguna de las siguientes:

1. Aumento de los niveles de péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP), que son consecuencia de la sobrecarga ventricular, particularmente izquierda.
2. Presencia de alteraciones estructurales cardíacas y/o evidencia de aumento de presiones de llenado ventriculares mediante ecocardiografía.

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos se utiliza como prueba diagnóstica inicial en aquellos casos en los que no disponemos de ecocardiograma. Su aumento por encima de los valores de referencia nos ayuda a confirmar el diagnóstico e identifica a aquellos pacientes que requieren un estudio cardiológico más extenso, con el objeto de determinar la etiología de la IC. Los niveles de péptidos natriuréticos tienen un elevado valor predictivo negativo, por lo que su estricta normalidad conlleva

descartar el diagnóstico de IC.

El ecocardiograma es actualmente una prueba de referencia para el diagnóstico de IC. En sus diferentes modalidades, el ecocardiograma proporciona una información precisa sobre la anatomía y función de las diferentes estructuras cardíacas (cavidades, válvulas, pericardio, grandes vasos) y una valoración no invasiva de las presiones de llenado ventriculares, presión pulmonar, etc.¹

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

La IC supone actualmente un importante desafío para el sistema sanitario. La prevalencia varía según la definición y el procedimiento de estudio, pero globalmente se estima entre 1-2 % de la población adulta en países desarrollados, llegando a más del 10 % por encima de los 70 años.² En España, el estudio PRICE encontró una prevalencia global del 6,8 %, similar en varones y en mujeres. La prevalencia se incrementó claramente con la edad, pasando del 1,3 % entre los 45 y 54 años al 16,1 % entre los mayores de 75 años.³ Se puede esperar un aumento de la prevalencia de la IC en los próximos años debido al envejecimiento de la población y al aumento de la supervivencia con la nueva terapéutica.

En cuanto a la incidencia de la enfermedad, en el estudio Framingham fue de 4,7 casos por 1000 habitantes-año.⁴ En España disponemos de un estudio realizado sobre la población de Puerto real (Cádiz), que muestra una tasa de incidencia similar (3,9 casos/1000 habitantes-año).⁵ De manera similar a lo que ocurre con la prevalencia, la incidencia aumenta con la edad. En términos generales, la incidencia se dobla por cada década de edad a partir de los 45 años, llegando a 39 casos por 1000 habitantes-año para la población entre 80 y 90 años de edad.⁶

La IC se caracteriza por una elevada tasa de descompensaciones que generalmente requieren hospitalización. De forma muy general podemos decir que el 35% de los pacientes diagnosticados de IC son ingresados al menos una vez al año por este problema. Se observa que la tendencia “bimodal” de los ingresos, es decir, hay un primer pico de número de ingresos en el periodo de tiempo cercano al ingreso, y un

segundo pico en la fase final de la IC. En España, como en otros países industrializados, la IC es la primera causa de hospitalización de los mayores de 65 años. Supone cerca del 3% de los pacientes ingresados, lo que constituye un gran gasto para el sistema de salud (en torno al 2,5% de todo el gasto en carga asistencial, 1,8%- 3,1% en España).^{7,8}

La estancia hospitalaria media a causa de IC en los estudios más recientes está alrededor de 9 ± 5 días.⁹ Los ingresos por IC aumentan de manera prácticamente exponencial año tras año, aunque la variabilidad regional e incluso por centros es muy elevada debido fundamentalmente a diferencias metodológicas entre estudios.

2.2. REPERCUSIÓN DEL REINGRESO HOSPITALARIO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad define como reingreso hospitalario a “todo ingreso inesperado tras un alta previa en el mismo hospital” y en general se utiliza como un parámetro indicativo de la calidad asistencial a nivel hospitalario. También tiene un importante papel a nivel pronóstico, ya que se ha observado que el número de reingresos es un factor predictivo de mortalidad individualizado (fundamentalmente en patología respiratoria y cardíaca).¹⁰

El control de los reingresos hospitalarios está cobrando una importancia fundamental, ya que tienen un impacto muy importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como en el aumento de los gastos sanitarios. De hecho, los pacientes que originan un mayor costo hospitalario son aquellos que tienen un mayor número de reingresos.¹⁰

El tiempo de ingreso es un parámetro que se ve claramente afectado por el número de reingresos, siendo mucho mayor en los pacientes que reingresan. Igual ocurre con la mortalidad, que se ve aumentada en este grupo de pacientes.

El período de tiempo que tiene que pasar hasta que el paciente vuelve a ingresar en el hospital para ser considerado reingreso hospitalario, varía en función de los distintos estudios, desde los 7 primeros días hasta varios meses tras el alta.¹¹

2.3. PRONÓSTICO VITAL Y PARA REINGRESO HOSPITALARIO EN INSUFICIENCIA CARDIACA.

En España, la IC es la cuarta causa de muerte de origen cardiovascular según datos del Instituto Nacional de Estadística, causando el 3 % de todos los fallecimientos en varones y el 10 % en mujeres en el año 2010.¹² Según los mismos datos se está produciendo en los últimos años una disminución de la tasa bruta de mortalidad,¹² más probablemente debido a la mejora del tratamiento en los pacientes con IC con fracción de eyección deprimida.

Los factores que influyen sobre el pronóstico del paciente con IC son muy variados y heterogéneos. A modo de resumen, los principales factores pronósticos descritos en la IC son los siguientes:

A) Datos clínicos y alteraciones funcionales:

- a. Edad.
- b. Sexo: La mujer tiene mayor supervivencia en la IC.
- c. Etiología: La IC de origen isquémico tiene peor pronóstico que otras etiologías como la HTA o las cardiopatías congénitas.
- d. Datos semiológicos: El tercer ruido y la ingurgitación yugular están asociados a mayor mortalidad.
- e. La insuficiencia mitral, tricuspídea o la hipertensión pulmonar.
- f. Fracción de eyección.
- g. Anemia.

B) Alteraciones neurohormonales:

- a. Noradrenalina: Los pacientes con niveles iguales o superiores de 900 pg/ml tienen mal pronóstico y acortada expectativa de vida.
- b. Troponinas: un nivel aumentado de las mismas indica daño miocárdico, y por lo tanto, mal pronóstico.
- c. Marcadores de inflamación (proteína C reactiva, Interleukina 1).

- d. Endotelina: Sus niveles aumentan cuanto mayor es la disfunción ventricular

C) Arritmias:

- a. Arritmias ventriculares.
- b. Fibrilación auricular.

La mitad de los pacientes con IC muere a los 4 años del diagnóstico. Cuando la forma clínica es la avanzada, aproximadamente el 50% muere al año de establecerse el cuadro.¹³

2.4. VALOR DEL HEMOGRAMA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

En las guías de práctica clínica se le atribuye al hemograma una función meramente auxiliar para descartar patologías concomitantes a la IC.¹⁴

Hasta no hace mucho, el factor más importantes del hemograma en la IC era la hemoglobina, ya que la anemia aumenta la mortalidad en los pacientes con IC, más aún que la diabetes mellitus, el tabaco o incluso la edad.^{15, 16} La anemia es muy frecuente en los pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca y aumenta con la gravedad de la enfermedad.¹⁷

En la práctica clínica, el uso del ADE hasta ahora se ha limitado a la diferenciación entre la beta-talasemia y la anemia ferropénica. Sin embargo, varios estudios han demostrado el valor de este parámetro en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. De hecho, ha quedado establecido que el ADE puede ser un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad en los pacientes con IC, tanto crónica como aguda, Así como un factor predictor de rehospitalización.^{18, 19} Felker et al.²⁰ en el año 2007, demostraron por primera vez que el ADE era el factor predictor más poderoso en mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC, en un estudio que incluyó a 2679 pacientes con IC. Desde entonces, varios estudios parecen confirmar estas primeras observaciones en diferentes grupos de población^{21, 22}. (Tabla 1)

Tabla 1.

Autores	Año de publicación	Población a estudio	Principal hallazgo
Bozorgi et al. ²³	2016	IAM	Mayor mortalidad y tasa de reingreso a un año en pacientes con ADE > 14,5
Allen et al. ²⁴	2010	IC	Mayor mortalidad y tasa de reingreso a un año en pacientes con un ADE > 13,55. Relación de ADE con la FE
Jung et al. ²⁵	2011	ICC	ADE principal factor pronóstico en pacientes con ICC
Cauthen et al. ²⁶	2012	ICC	Δ ADE relacionado con eventos cardiovasculares
Patel et al. ²⁷	2009	Población general ≥ 45 años	El aumento del ADE en 1 punto supone un aumento de la mortalidad cardiovascular del 22%
Bonaque et al. ²¹	2012	ICC	Mayor mortalidad y tasa de reingreso a un año en pacientes con ADE > 15.4. Independientemente del grado de anemia
Muhlestein et al. ²⁸	2016	IC	ADE y Δ ADE relacionados con mayor mortalidad precoz (primer mes tras el ingreso)
Jackson et al. ²⁹	2009	ICA	ADE mejora el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos
Van Kimmenade et al. ⁴²	2010	Pacientes con diagnóstico de disnea	ADE y mortalidad están fuertemente relacionados. Combinado con los péptidos natriuréticos la relación es aún mayor

IAM = Pacientes diagnosticados de infarto de miocardio previo; IC = Pacientes con insuficiencia cardíaca; ICC = Pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica; ADE = Ancho de distribución eritrocitaria, FE = Fracción de eyección; Δ ADE = Aumento del valor de ADE; ICA = Pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

Sin embargo, algunos trabajos niegan, o al menos reducen la importancia de la relación entre el valor ADE y el pronóstico en la IC. Sotiropoulos et al.³⁰ llegan a la conclusión de que no es un factor independiente de mortalidad, una vez que se ajusta para el grado de disfunción ventricular izquierda.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El hemograma es una prueba diagnóstica rutinaria en la práctica clínica habitual, particularmente durante el ingreso hospitalario. Nuestro estudio descansa sobre la hipótesis de que los parámetros habitualmente analizados en el hemograma, particularmente el ADE, contienen información útil para la predicción de eventos clínicamente relevantes, como son la mortalidad y el reingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada que precisan ingreso hospitalario.

3.1. OBJETIVO PRIMARIO

1. Establecer la relación entre los valores del hemograma (recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria, concentración de hemoglobina y valores corpusculares y recuento de plaquetas) y la mortalidad precoz en pacientes ingresados por IC descompensada.

2. Establecer la relación entre los valores del hemograma (recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria, concentración de hemoglobina y valores corpusculares y recuento de plaquetas) y la tasa de reingreso precoz (en menos de 1 mes) en pacientes ingresados por IC descompensada.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Establecer la relación entre los valores del hemograma (recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria, concentración de hemoglobina y valores corpusculares y recuento de plaquetas) y una combinación de eventos (mortalidad o reingreso precoces) en pacientes ingresados por IC descompensada.

2. Establecer la relación entre variables demográficas, clínicas y de comorbilidad y la mortalidad precoz y/o reingreso precoz en pacientes ingresados por IC descompensada.

3. Caracterizar clínicamente a los pacientes que ingresan en nuestro hospital con el diagnóstico principal de IC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, de una cohorte histórica de pacientes.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

A. Criterios de inclusión.

1. Pacientes ingresados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
2. Diagnóstico principal en el momento del alta hospitalaria de insuficiencia cardiaca según consta en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) completado por la Unidad de Codificación del Servicio de Admisión.
3. Fecha de ingreso hospitalario entre el 1 de julio de 2015 y 30 de septiembre de 2015, ambos inclusive.

B. Criterios de exclusión.

1. Pacientes no residentes habituales en la Comunidad Autónoma de Cantabria.
2. Pacientes procedentes de centros ubicados en otras Comunidades Autónomas y remitidos al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para valoración de trasplante cardiaco o de implantación de dispositivo de asistencia ventricular.

Los pacientes fueron inicialmente identificados por la Unidad de Codificación del Servicio de Admisión del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

4.3. VARIABLES DE ESTUDIO

1. Variables de respuesta principales.

A) Mortalidad precoz. Se consideró mortalidad precoz a la ocurrida por cualquier causa durante el ingreso hospitalario índice o en el mes siguiente al alta hospitalaria de dicho ingreso.

B) Reingreso precoz. Se consideró reingreso precoz al ocurrido por cualquier causa dentro de los 30 primeros días después del alta hospitalaria del ingreso índice.

2. Variable de respuesta secundaria.

Se consideró como variable de respuesta secundaria a la formada por la combinación de las dos variables de respuesta principales: mortalidad precoz o reingreso precoz.

3. Variables explicativas.

1. Edad (años).
2. Sexo.
3. Servicio de Ingreso: Haciéndose distinción entre dos grupos (cardiología y otros).
4. Ingresos previos por insuficiencia cardiaca: Los datos fueron agrupados en tres subgrupos (ninguno, 1-3 ingresos, 4 o más ingresos).
5. Días de estancia.
6. Hipertensión arterial.
7. Diabetes.
8. Tabaco.
9. Dislipemia.
10. Enfermedad vásculo-cerebral.
11. Enfermedad arterial periférica.
12. Cardiopatía isquémica.
13. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
14. Enfermedad hepática.
15. Demencia.
16. Enfermedad renal moderada-grave.
17. Diálisis.
18. Neoplasia.
19. Leucemia / linfoma.
20. Conectivopatía.
21. Enfermedad ulcerosa.
22. Índice de comorbilidad de Charlson.
23. Ecocardiografía: Fracción de eyección ventricular izquierda (haciéndose distinción entre 3 grupos: FE < 40 %, FE entre 40 y 50 % y FE > 50 %.), insuficiencia mitral al menos moderada, hipertensión pulmonar al menos

- moderada y estenosis aórtica al menos moderada.
24. Electrocardiograma: Ritmo sinusal, fibrilación/flutter auricular u otros.
 25. Analítica: Glucemia, urea, creatinina, filtrado glomerular, sodio y potasio.
 26. Hemograma: Leucocitos (granulocitos, linfocitos, monocitos y eosinófilos), plaquetas y hemoglobina (aportando información sobre: VCM, HCM y ADE).
 27. Medicación al alta: Betabloqueantes, IECA, ARA II, diurético de asa, tiazidas, ahorradores de potasio, antiagregación, anticoagulación y digoxina

La determinación de la comorbilidad es fundamental para valorar la incidencia de distintos parámetros de forma individual, evitando factores de confusión que puedan llevarnos a conclusiones equivocadas en un estudio clínico. El Índice de comorbilidad de Charlson³² es el más utilizado en la actualidad y su validez ha sido respaldada por numerosos estudios.³³ Por ello, ha sido el utilizado en este estudio. Incluye 19 diagnósticos a los que otorga valores del 1 al 6. En base a ello, el índice presenta valores entre 0 y 37. Un valor de 1 se corresponde a una comorbilidad baja, un índice de 2 a una comorbilidad media, y los valores iguales o superiores a 3 nos hablan de la presencia de una comorbilidad importante. El objetivo de su creación fue unificar los criterios de morbilidad que podían alterar a corto plazo la mortalidad de pacientes participantes en estudios longitudinales

Tanto el hemograma como la bioquímica escogidos para el estudio, han sido siempre los realizados al momento del ingreso, lo que puede explicar, entre otras cosas, los altos niveles de glucemia, al no realizarse siempre en ayunas. El filtrado glomerular ha sido calculado mediante el método CKD-EPI

4.4. DOCUMENTOS FUENTE

Con el objetivo de alcanzar un mayor conocimiento acerca del tema que nos ocupa, se realizó una revisión bibliográfica mediante búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Medline, Dialnet y ScienceDirect. Las palabras clave introducidas fueron: Insuficiencia cardíaca, hemograma, hematimetría, ADE, Índice de comorbilidad de Charlson, heart failure, RDW, epidemiología, incidencia, mortalidad, morbilidad, reingreso.

Se diseñó una base de datos específica para el presente estudio en formato Excel, donde se incluyó todas las variables comentadas en el apartado anterior. La información se obtuvo mediante la revisión de la historia clínica electrónica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (“Altamira Clínica”) usando el visor específico institucional.

El seguimiento se realizó utilizando la base de datos del Hospital (SUN1), en el que consta la asistencia a las diferentes consultas o pruebas diagnósticas de los pacientes, con su correspondiente fecha y el estado vital en caso de que el paciente haya fallecido.

En aquellos pacientes en los que no había disponible un informe de estudio ecocardiográfico en el visor electrónico, se realizó una búsqueda de las exploraciones originales en el servidor Xcelera, servidor que usa el hospital para el almacenamiento de las imágenes de esta exploración.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se resumen como media +/- desviación estándar. Las variables categóricas se resumen como recuento y porcentaje.

Las variables de respuesta principal (mortalidad, reingreso y la combinación) se codificaron como dicotómicas (Si/No). La relación de las distintas variables explicativas con cada variable de respuesta se analizó mediante regresión logística univariable.

El análisis estadístico se realizó con un paquete comercial SPSS 20.0 (Chicago, Illionis). El nivel de significación estadística se fijó en un valor $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 161 pacientes ingresados entre las fechas objeto del estudio y con el diagnóstico de alta de IC. Se excluyeron 17 pacientes por los siguientes motivos:

- 4 por mal codificación diagnóstica.
- 8 por lugar de residencia fuera de Cantabria.
- 2 por falta de datos.
- 3 por pérdida de seguimiento.

La población final objeto de estudio incluye un total de 144 pacientes.

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

La principales características clínicas y demográficas se resumen en la tabla 2.

Se trata de una población envejecida, con edad media superior a los 80 años. Ésta fue significativamente mayor en los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna ($84,5 \pm 8,9$ años) con respecto a los ingresados en el Servicio de Cardiología ($74,7 \pm 12,9$; $p < 0,0001$). Predominó el sexo femenino y solo un cuarto de los mismos fue ingresado en el Servicio Cardiología. Casi la mitad los pacientes habían ingresado previamente por IC, con un 17 % de los mismos siendo grandes frequentadores hospitalarios con 4 o más ingresos previos por dicho motivo.

La inmensa mayoría de los pacientes eran hipertensos y poco más de un tercio diabéticos. Como era de esperar en esta población tan añosa, la comorbilidad era muy significativa, con Índice de Charlson promedio de más de 5. Numéricamente, lo más importante fue la proporción de pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, la presencia de enfermedad renal moderada-grave y la de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Características clínicas, demográficas y ecocardiográficas (n = 144)

Edad (años)	82,3 ± 11,0
Sexo	
Hombre	55 (38,2 %)
Mujer	89 (61,8 %)
Servicio de Ingreso	
Cardiología	38 (26,4 %)
Medicina Interna / Otros	106 (73,6 %)
Ingresos previos por insuficiencia cardiaca	1,67 ± 2,1
Ninguno	57 (39,6 %)
1-3 ingresos	62 (43, %)
≥ 4 ingresos	25 (1,4 %)
Media días de ingreso	8,49 ± 7,8
Hipertensión arterial	121 (84,0 %)
Diabetes	53 (36,8 %)
Tabaco	
No	117 (81,3 %)
Activo	11 (7,6 %)
Exfumador	16 (11,1 %)
Dislipemia	71 (49,3 %)
Enfermedad vásculo-cerebral	17 (11,8 %)
Enfermedad arterial periférica	49 (34,0 %)
Cardiopatía isquémica	42 (29,2 %)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	42 (29,2 %)
Enfermedad hepática	15 (10,4 %)
Demencia	10 (6,9%)
Enfermedad renal moderada-grave	47 (32,6 %)
Diálisis	4 (2,8 %)
Neoplasia	18 (12,5 %)
Leucemia / linfoma	2 (1,4 %)
Conectivopatía	20 (13,9 %)
Enfermedad ulcerosa	30 (20,8 %)
Índice de comorbilidad de Charlson	5,3 ± 1,3

Variables categóricas: n (%); Variables cuantitativas: media ± desviación estándar

5.2. CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS Y ANALÍTICAS.

Las principales características relativas al ritmo cardiaco, hallazgos ecocardiográficos y datos analíticos, incluidos los del hemograma se resumen en la tabla 3.

El 48 % de los casos se trataban de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda preservada, entendiéndose por tal una fracción de eyección mayor del 50 %. Casi un tercio de la muestra correspondía a la recientemente creada categoría de fracción de eyección en rango medio (fracción de eyección entre 40 y 50 %). Igualmente, casi la mitad de los pacientes tenían como ritmo de base la fibrilación auricular.

Cuantitativamente, el paciente promedio tenía un filtrado glomerular correspondiente con una insuficiencia renal moderada (grado IIIA de la CKD-EPI). En el hemograma, existía una ligera anemia de valor promedio, de similar intensidad en hombres (hemoglobina, $12,3 \pm 2,3$ g/dL) que en mujeres ($11,7 \pm 2,0$ g/dL; $p = 0,15$). Los valores promedio de VCM y HCM se encontraban en límites bajos de la normalidad (atendiendo a los rangos de normalidad en nuestro hospital). En cambio, el ADE promedio se encontraba elevado respecto al rango de referencia de normalidad (rango normal: 11,4 – 14,4). No se encontraron valores promedio significativamente alterados para el recuento leucocitario y fórmula (a excepción de una leve linfopenia; rango normal: 14 – 18 %) y el recuento plaquetario.

Por último, una proporción importante de la muestra tenía insuficiencia mitral al menos moderada (casi 1 de cada 3 pacientes) e hipertensión pulmonar moderada o severa (casi 1 de cada 5 pacientes).

Tabla 3. Ecocardiograma, electrocardiograma y analítica en la población de estudio

Ecocardiograma no disponible	44 (30,6 %)
Fracción de eyección ventricular izquierda (%)	48,6 ± 12,8
FE < 40 %	23 (23 %)
FE entre 40 y 50 %	29 (29 %)
FE > 50 %	48 (48 %)
Insuficiencia mitral ≥ moderada	28 (28 %)
Hipertensión pulmonar ≥ moderada	18 (18 %)
Estenosis aórtica ≥ moderada	14 (14 %)
Ritmo cardiaco	
Sinusal	63 (43,4 %)
Fibrilación/Flutter auricular	70 (48,3 %)
Otros	6 (4,1 %)
No disponible	6 (4,1 %)
Glucemia (mg/dL)	135 ± 65
Urea (mg/dL)	80 ± 57
Creatinina (mg/dL)	1,32 ± 0,71
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	53,0 ± 25,7
Sodio (mEq/L)	140 ± 5,6
Potasio (mEq/L)	4,4 ± 0,8
Leucocitos (x 10 ³)	8,3 ± 2,7
Granulocitos (%)	69,2 ± 15,7
Linfocitos (%)	17,3 ± 11,1
Monocitos (%)	9,1 ± 3,7
Eosinófilos (%)	1,7 ± 1,9
Hemoglobina (g/dL)	11,9 ± 2,6
VCM	90,4 ± 10,8
HCM	29,2 ± 3,2
ADE	16,6 ± 2,8
Plaquetas (x 10 ³)	216,5 ± 103,4

Variables categóricas: n (%); Variables cuantitativas: media ± desviación estándar
VCM = Volumen corpuscular medio; HCM = Hemoglobina corpuscular media; ADE = Ancho de distribución eritrocitaria.

5.3. MEDICACIÓN EN EL MOMENTO DEL ALTA HOSPITALARIA

La medicación prescrita en el momento del alta hospitalaria se resume en la Tabla 4.

La inmensa mayoría de los pacientes (9 de cada 10) llevaban diuréticos y casi la mitad, un inhibidor de la encima de conversión o un bloqueante del receptor de la angiotensina. Sólo un tercio de los pacientes estaban anticoagulados.

Tabla 4. Medicación al alta (n = 123)

Betabloqueantes	41 (33,3 %)
IECA	29 (23,6 %)
ARA II	24 (19,5 %)
Diurético de asa	111 (90,2 %)
Tiazidas	10 (8,1 %)
Ahorradores de potasio	37 (30,1 %)
Antiagregación	40 (32,5 %)
Anticoagulación	39 (31,7 %)
Digoxina	19 (15,4 %)

Variables categóricas: n (%); Variables cuantitativas: media \pm desviación estándar

IECA = Inhibidor de la Encima de Conversión; ARA II = Antagonistas del Receptor de la Angiotensina II.

5.4. MORTALIDAD Y REINGRESO HOSPITALARIO

La información relativa a los eventos considerados como variable de respuesta principal en nuestro estudio se resume en la Tabla 5.

La tasa de mortalidad precoz (en el propio ingreso índice o en el mes siguiente al alta hospitalaria) supera el 10 %. La tasa de reingreso precoz (en el mes siguiente al alta hospitalaria) alcanzó el 20 %.

Tabla 5. Variable de respuesta principal

Fallecimiento durante el ingreso índice	12 (8,3 %)
Fallecimiento durante reingreso precoz	7 (4,9 %)
Fallecimiento global	19 (13,2 %)
Reingreso precoz (< 1 mes)	29 (20,1 %)
Muerte o reingreso precoz (< 1 mes)	41 (28,5 %)

5.5. PREDICTORES DE MORTALIDAD Y REINGRESO HOSPITALARIO.

Los resultados de la regresión entre las variables de respuesta y cada una de las variables explicativas del estudio se resumen en las Tablas 6 y 7.

En cuanto a los valores del hemograma, se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la mortalidad y el recuento de plaquetas (OR: 0,99 (IC 95 %: 0,98 – 0,99; $p = 0,02$). El recuento diferencial de linfocitos (Odds Ratio [OR]: 0,94 (IC 95 %: 0,88 – 1,0), $p = 0,05$) y el valor de ADE ($p = 0,15$) mostraron una tendencia a la significación en la muestra global. Dado que el valor de ADE puede influenciarse en aquellos pacientes con anemia importante al margen de la teórica influencia de la insuficiencia cardíaca, se realizó un nuevo análisis (*post hoc*) del valor del ADE en el pronóstico de nuestros pacientes con cifras de Hemoglobina ≥ 10 g/dL, encontrándose una relación significativa entre ADE y Mortalidad precoz (Odds Ratio = 1,17 (IC 95 % = 1,005 – 1,35); $p = 0,042$).

Para el resto de variables analizadas, se relacionaron significativamente con la mortalidad precoz la urea sérica (OR: 1,01 (IC 95 %: 1,004 – 1,02), $p = 0,004$), la creatinina sérica (OR: 1,80 (IC 95 %: 1,01 – 3,19), $p = 0,045$) y el filtrado glomerular (OR: 0,97 (IC 95 %: 0,94 – 0,99), $p = 0,01$). Hubo una tendencia no significativa para los niveles de sodio (OR: 0,92 (IC 95 %: 0,85 - 1), $p = 0,05$). Ningún tratamiento medicamentoso fue factor de riesgo o protector de la mortalidad.

Ningún factor analítico, clínico, demográfico, electro o ecocardiográfico se asoció significativamente con la tasa de reingreso precoz. El único factor con relación significativa, de hecho factor protector, fue la prescripción de diuréticos ahorradores de potasio en el momento del alta (OR = 0,27 (IC 95 % = 0,08 – 0,98), $p = 0,047$).

El análisis conjunto de mortalidad y reingreso precoz como variable de respuesta no añadió información relevante.

Tabla 6. Análisis univariante para relación de variables bioquímicas y del hemograma con las variables de respuesta

	Muerte o reingreso		Muerte		Reingreso	
	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
Hemoglobina	0,28	0,60	0,01	0,99	1,01	0,32
VCM	1,95	0,16	0,49	0,48	1,52	0,22
HCM	1,24	0,27	0,09	0,93	1,89	0,17
ADE	0,28	0,60	2,10	0,15	0,02	0,97
Leucocitos	0,08	0,78	1,32	0,25	0,06	0,81
Neutrófilos	0,24	0,62	0,90	0,34	0,58	0,45
Linfocitos	0,38	0,54	3,86	0,05	0,17	0,68
Monocitos	0,32	0,57	1,11	0,29	0,05	0,82
Eosinófilos	0,66	0,42	1,14	0,29	0,14	0,71
Plaquetas	0,73	0,39	4,95	0,03	0,01	0,92
Glucemia	2,31	0,13	0,60	0,44	0,55	0,46
Urea	3,63	0,06	8,40	0,004	0,49	0,48
Creatinina	2,07	0,15	4,01	0,04	0,99	0,32
Filtrado glomerular	3,34	0,07	6,09	0,01	1,24	0,27
Sodio	3,28	0,07	3,81	0,05	0,77	0,38
Potasio	0,77	0,38	1,74	0,19	0,03	0,87

VCM = Volumen corpuscular medio; HCM = Hemoglobina corpuscular media; ADE = Ancho de distribución eritrocitaria. χ^2 = Estadístico de Wald.

Tabla 7. Análisis univariante para la relación de variables clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas con las variables de respuesta

	Muerte o reingreso		Muerte		Reingreso	
	X ²	P	X ²	P	X ²	P
Edad	0,64	0,42	1,70	0,19	0,02	0,89
Sexo	0,06	0,80	0,14	0,71	0,001	0,97
Servicio de ingreso	2,49	0,11	2,55	0,11	0,60	0,43
Ingresos previos por IC	2,15	0,34	1,22	0,54	3,31	0,19
Hipertensión	0,53	0,47	1,69	0,19	0,04	0,84
Diabetes	0,001	0,97	0,26	0,61	0,52	0,47
Tabaco	0,002	0,99	0,29	0,86	0,10	0,95
Cardiopatía isquémica	1,51	0,22	0,62	0,43	1,33	0,25
Índice de Charlsson	0,38	0,54	1,24	0,26	0,06	0,81
IECA/ARA II	0,001	0,99	1,99	0,16	0,21	0,90
Betabloqueante	0,02	0,88	0,001	0,99	0,23	0,63
Ahorradores de potasio	3,18	0,07	0,008	0,93	3,96	0,047
Fracción de Eyección	0,53	0,91	4,91	0,18	6,07	0,11
IM ≥ moderada	0,84	0,36	0,78	0,38	0,13	0,72
HAP ≥ moderada	0,48	0,65	0,03	0,86	0,97	0,32
EAO ≥ moderada	0,35	0,55	0,33	0,57	0,78	0,37
Ritmo no sinusal	0,06	0,81	0,34	0,56	0,40	0,53

IM = insuficiencia mitral; HAP: hipertensión pulmonar severa; EAO = estenosis aórtica.

6. DISCUSIÓN

El hemograma es una prueba diagnóstica de uso universal que forma parte de la valoración inicial básica de todo paciente ingresado por causas médicas en un hospital. Nuestro propósito fue comprobar si unos datos tan fácilmente accesibles como los provenientes de un simple hemograma podrían añadir información clínica relevante de nuestros pacientes con insuficiencia cardíaca.

En nuestra serie sólo el recuento de plaquetas se asoció significativamente con un evento clínico altamente relevante como es la mortalidad precoz. Es difícil interpretar este hallazgo, que bien podría fruto de la casualidad. Sin embargo, la relación inversa entre recuento plaquetario y mortalidad podría derivar de que la disminución de las plaquetas fueran un signo de cierto grado de afectación hepática (incluida la congestión severa) o displasia medular senil, o que el aumento de las mismas fuera expresión genérica de un mayor grado de vitalidad. Un estudio reciente⁴³ muestra que la insuficiencia cardíaca de origen isquémico origina un aumento de la fibrinólisis, reduciendo el número de plaquetas, lo que podía explicar nuestro hallazgo.

En nuestra cohorte no se encontraron datos que establecieran una relación significativa entre el ADE y las diferentes variables de respuesta principal (muerte o reingreso precoz). Realizando un análisis post-hoc en pacientes seleccionados con hemoglobinas superiores a 10 g/dL se apreció una relación significativa entre el valor del ADE y la mortalidad precoz. Este análisis post-hoc se realizó debido a la gran morbilidad asociada a nuestra cohorte, puesto que en otros estudios^{23,26,28} la media de edad se sitúa en torno a los 65 años, y en este caso es superior a los 80, los valores de hemoglobina son muy inferiores a lo mostrado en otros artículos, por lo que este ajuste nos permite hallar la respuesta al por qué de la no significación de la relación entre mortalidad y ADE, como ocurre en la gran mayoría de los artículos revisados.

En este estudio, los valores medios relativos a la función renal están alterados. La creatinina nos indica que existe un daño renal cuando supera 1,2, y en este grupo la media alcanza 1,32. La tasa de filtrado glomerular es baja cuando alcanza valores por debajo de 60 y en este estudio la media se sitúa en el 53 mL/min/1,73 m². Sin embargo, el dato más llamativo es la urea, cuya media es de 80 mg/dL, siendo los valores normales los comprendidos entre 7 y 20 mg/dL. La disfunción renal es un reconocido factor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca y nuestros hallazgos corroboran esta asociación.

La administración de ahorradores de potasio al alta se relacionó de manera significativa con un descenso de los reingresos hospitalarios. Esto puede deberse a que la espironolactona está contraindicada en pacientes cuya función renal se muestra alterada. Como hemos visto, una disminución de la función renal es un factor predictivo positivo para mortalidad, lo que crearía un cierto sesgo a la hora de valorar la función aislada del fármaco. Sin embargo, también hay estudios⁴⁴ que afirman que la eficacia de la espironolactona en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada reduce de forma significativa los reingresos hospitalarios.

Nuestra serie confirma el perfil clínico de la insuficiencia cardiaca propio de un país desarrollado. Pacientes muy añosos, con mucha comorbilidad y con la mitad de los casos con FE preservada. En estudios previos, entre un 40 y un 50% de la población con insuficiencia cardíaca tiene una fracción de eyección (FE) normal³⁴ es decir, una FE por encima del 50%. Desde este punto de vista, y según lo mostrado en la Tabla 3, podemos decir que nuestra población, con una media de FE de $48,6 \pm 12,8$ y un 48% de los sujetos con una FE por encima del 50%, se corresponde con lo esperado.

La presencia de insuficiencia mitral (IM) es un hallazgo habitual en los pacientes con IC.³⁵ Su valoración es importante a la hora de determinar el tratamiento más adecuado. En este estudio se observa en el 28% de los sujetos de los que tenemos datos ecocardiográficos.

La hipertensión pulmonar es un marcador independiente de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por IC. En diversos estudios se ha observado que es relativamente frecuente y puede llegar a alcanzar el 35% en una población envejecida como la nuestra. Sin embargo, en este estudio, sólo se presenta en el 18% de los pacientes.^{36, 37}

El último de los datos ecocardiográficos analizados es la estenosis aórtica, el 14% de los pacientes estudiados mediante ecocardiografía presentaron estenosis aórtica, una proporción bastante alta, ya que en estudios como el publicado por Barlera et al. Que incluía hasta 6793 pacientes con insuficiencia cardiaca, el porcentaje de sujetos estudiados que presentaron estenosis aórtica alcanzó tan solo el 2%.³⁸

En cuanto a los datos electrocardiográficos, se realizó una división en pacientes con fibrilación auricular y pacientes cuyo electrocardiograma presenta ritmo sinusal. Se observó que el 48,3% de la población a estudio presentaba fibrilación auricular, lo que también supone un importante porcentaje, ya que en otros estudios³⁹, se observan porcentajes cercanos al 20% de pacientes que sufren FA en cohortes de pacientes con insuficiencia cardiaca.

La glucemia presenta una media relativamente muy alta en nuestro estudio, lo que puede ser expresión del porcentaje de pacientes diabéticos (36.8%). Igualmente, al seleccionar el hemograma de ingreso para el análisis, es altamente probable que muchas de las determinaciones no se hicieran en ayunas.

7. LIMITACIONES

La primera y más importante limitación es la impuesta por lo reducido del tamaño muestral, lo que disminuye la potencia de cualquier prueba estadística dificultando la obtención de resultados significativos.

Entre las limitaciones de este estudio está su carácter unicéntrico, que dificulta la extrapolación de resultados, pese a que la población se obtuvo de manera consecutiva de una base de datos de pacientes cuyo diagnóstico correspondía a IC, y sus características no muestran sesgo de selección.

Este estudio presenta las limitaciones propias y muy conocidas de todos los estudios retrospectivos.

No disponemos de datos ecocardiográficos en casi un tercio de los pacientes, lo que aumenta la dificultad a la hora de extrapolar los resultados de este apartado. Por tanto, nuestra serie descansa en un alto porcentaje de casos en el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca con las limitaciones ya conocidas en este aspecto.

Otra limitación importante es la falta de ajuste por péptidos natriuréticos y parámetros de ferrocínética. Sin embargo, la determinación de péptidos natriuréticos no estaba disponible en nuestro hospital en el período de tiempo seleccionado para la inclusión en nuestro estudio. Algunos estudios han demostrado que el valor del ADE es independiente a estos⁴²

Dada la relación entre ADE y ferrocínética, el estudio de la deficiencia de hierro pudo haber permitido un mejor estudio de la relación fisiopatológica entre ADE y pronóstico. Igual se aplica a otras variables como la función hepática que podría habernos permitido una interpretación mecanicista sobre el hallazgo del recuento plaquetario.

Además, la obtención de medidas seriadas pudo haber permitido evaluar también el valor de los cambios del ADE en el tiempo.

8. CONCLUSIONES

1. En una cohorte de pacientes hospitalizados por IC la mortalidad precoz (intrahospitalaria o dentro de un mes tras el alta) se asocia inversamente al recuento plaquetario y a la función renal.
2. El ADE se asocia a mortalidad en los pacientes con $Hb \geq 10$ g/dL.
3. El reingreso precoz se relaciona con la ausencia de ahorradores de potasio en el tratamiento del alta.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ponikowski, P., Voors, a., Anker, S., Bueno, H., Cleland, J., Coats et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37(27), 2129-2200.
- 2) Mosterd A, and Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93: 1137 – 1146.
- 3) Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez N, Alonso-Pulpón L and Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61: 1041-9.
- 4) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB and Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: A6-A13.
- 5) Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, Escobar MA, Romero SP, Garcia-Arjona R, et al. Incidence and mortality of heart failure: A community-based study. *Int J Cardiol*. 2011; 151: 40-5.
- 6) Montes-Santiago, J., Arévalo Lorido, J. and Cerqueiro González, J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda. *Medicina Clínica*. 2014; 142: 3-8.
- 7) Fuente Cid, R., Hermida Ameijeiras, A., Pazo Núñez, M. and Lado Lado, F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: Proporciones de epidemia. *Anales de Medicina Interna*. 2013; 24: 1-10.
- 8) Banegas, J., Rodríguez-Artalejo, F. and Guallar-Castillón, P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6: 6-9.
- 9) Sayago-Silva, I., García-López, F. and Segovia-Cubero, J. Epidemiology of Heart Failure in Spain Over the Last 20 Years. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 649-656.
- 10) J.M. Corrigan and J.B. Martin. Identification of factors associated with hospital readmission and development of a predictive model. *Health Serv Res*. 2014; 27: 81-1.
- 11) Caballero A., Carrillo, P., Suarez I and Ibañez M. Características y factores pronósticos de reingresos hospitalarios en pacientes afiliados a la Organización Sanitas Internacional durante el año 2008. *Rev. Medica. Sanitas*. 2011; 14: 12-26.
- 12) Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2010 [Internet]. [citado 18 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>

- 13) Young JB. Prognosis in Congestive Heart Failure. *Lippincott, Williams & Wilkins*. 2000.
- 14) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:1062-92.
- 15) Caramelo, C., Justo, S. and Gil, P. Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 848-860.
- 16) Sánchez-Torrijos, J., Gudín-Uriel, M., Nadal-Barangé, M., Jacas-Osborn, V., Trigo-Bautista, A., Giménez-Alcalá, et al. Prognostic Value of Discharge Hemoglobin Level in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 1276-1282.
- 17) F. Marcos Sánchez, M. I. Albo Castaño, D. Joya Seijo, P. del Valle Loarte and S. Casallo Blanco. Prevalencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca. The prevalence of anemia in patients with chronic heart failure. *Anales de Medicina interna*. 2006; 25: 1-10.
- 18) Pozsonyi Z, Prohászka Z and Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009; 158: 659–666.
- 19) Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG and Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 1155–116.
- 20) Felker, G., Allen, L., Pocock, S., Shaw, L., McMurray, J., Pfeffer, et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. 2007. *Journal of the American College of Cardiology*; 50: 40-47.
- 21) Bonaque, J., Pascual-Figal, D., Manzano-Fernández, S., González-Cánovas, C., Vidal, A., Muñoz-Esparza, C., et al. El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronóstico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca crónica. 2012. *Rev Esp Cardiol*; 65: 606-612.
- 22) Olivares Jara, M., Santas Olmeda, E., Miñana Escrivà, G., Palau Sampio, P., Merlos Díaz, P., Sanchis Forés, et al. Amplitud de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Medicina Clínica* 2013; 140: 433-438.

- 23) Bozorgi, A., Khaki, S., Mortazavi, S., Sadeghian, S., Khoshnevis, M., Tofighi, S. et al. Effect of Baseline Red Blood Cell Distribution Width on Short- and Intermediate-term Mortality of Patients Under Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Critical Pathways in Cardiology*. 2016; 15: 69-74.
- 24) Allen LA, Felker GM, and Mehra MR. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010; 16: 230–238.
- 25) Jung C, Fujita B and Lauten A. Red blood cell distribution width as useful tool to predict long-term mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011; 152: 417–418.
- 26) Cauthen, C., Tong, W., Jain, A. and Tang, W. Progressive Rise in Red Cell Distribution Width Is Associated With Disease Progression in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2012; 18: 146-52.
- 27) Patel, K., Ferrucci, L., Ershler, W., Longo, D. and Guralnik, J. Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. *Archives of Internal Medicine*. 2009; 169: 515.
- 28) Muhlestein, J., Lappe, D., Anderson, J., Muhlestein, J., Budge, D., May, et al. Both initial red cell distribution width (RDW) and change in RDW during heart failure hospitalization are associated with length of hospital stay and 30-day outcomes. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2016; 38: 328-337.
- 29) Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, et al (2009). Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1152–4.
- 30) Sotiropoulos, K., Yerly, P., Monney, P., Garnier, A., Regamey, J., Hugli, et al. Red cell distribution width and mortality in acute heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2016; 3: 198-204.
- 31) Martínez Velilla, N. and Gaminde Inda, I. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. *Medicina Clínica*. 2011; 136: 441-446.
- 32) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 373-83.
- 33) De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 221-9.
- 34) Castro Beiras, A. and Barge Caballero, E. Concepto y pronóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 6: 9-14.

- 35) Bichara Valentina M., Tazar Jorge and Ventura Héctor O. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. [Internet]. 2010 [citado 23 Abril 2017]; Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622010000200003&lng=es.
- 36) Carrasco-Sánchez, F., Ortiz-López, E., Galisteo-Almeda, L., Camacho-Vázquez, C., Ruiz-Frutos, C. and Pujol-De La Llave, E. Importancia pronóstica de la hipertensión pulmonar en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. *Revista Clínica Española*. 2010; 210(10): 489-496.
- 37) Lam, C. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 1711-1712.
- 38) Barlera, S., Tavazzi, L., Franzosi, M., Marchioli, R., Raimondi, E., Masson, et al. Predictors of Mortality in 6975 Patients with Chronic Heart Failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure Trial: Proposal for a Nomogram. *Circulation: Heart Failure*. 2012; 6: 31-39.
- 39) Böhm, M., Perez, A., Jhund, P., Reil, J., Komajda, M., Zile, et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *European Journal of Heart Failure*. 2014; 16: 778-787.
- 40) Dharmarajan, K., Hsieh, A., Lin, Z., Bueno, H., Ross, J., Horwitz, et al. Diagnoses and Timing of 30-Day Readmissions After Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. *JAMA*. 2013; 309: 355.
- 41) Muzzarelli, S., Leibundgut, G., Maeder, M., Rickli, H., Handschin, R., Gutmann, M., et al. Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *American Heart Journal*. 201; 160: 308-314.
- 42) Van Kimmenade RR, Mohamed AA, Uthamalingam S, Van der Meer P, Felker GM and Januzzi Jr JL (2010). Red blood distribution width and 1 year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fai*. 2010; 12: 129-36.
- 43) Pryds K, Kristiansen J, Neergaard-Petersen S, Nielsen RR, Schmidt MR, Refsgaard J et al. Effect of long-term remote ischaemic conditioning on platelet function and fibrinolysis in patients with chronic ischaemic heart failure. *Thromb Res*. 2017 May; 153: 40-46.
- 44) Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016; 37: 455-62.

