



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“Análisis de asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el período de enero 2010 a febrero 2019.”

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dr. Mario Ramón García Arias

Director de Tesis:

Dr. José Oscar Terán González

Asesores:

Dr. Eros Osiris Balam Ortiz

Dra. Teresa Ivonne Gonzaga López

Dra. Leticia Ramírez García

Ciudad de México, Julio de 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Análisis de asociación entre variabilidad de las cifras de hemoglobina y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el período de enero 2010- febrero 2019.”

DR. JOSÉ OSCAR TERÁN GONZÁLEZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS
DIRECTOR DE TESIS

DR. EROS OSÍRIS BALAM ORTÍZ
JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS
ASESOR DE TESIS

DRA. TERESA IVONNE GONZAGA LÓPEZ
MÉDICO ADSCRITO DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS
ASESOR DE TESIS

DRA. LETICIA RAMÍREZ GARCÍA
MÉDICO ADSCRITO DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL DE PETRÓLEOS MEXICANOS POZA RICA, VERACRUZ
ASESOR DE TESIS

DR. LEONARDO LIMÓN CAMACHO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS

DR. ABRAHAM EULIO REYES JIMÉNEZ
S.P.A. DIRECTOR
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por ser el pilar y motor más importante en mi vida, porque es por ellos que mis sueños se convierten en metas, gracias a mi abuelita por ser un ángel en la vida de todos nosotros, gracias a mi madre porque con su amor me enseñó que no hay límites cuando se quiere volar, gracias a mi padre porque es mi principal ejemplo en la vida de rectitud y honestidad, gracias a mis hermanos porque son mi principal motivo de tratar de vencerme a mí mismo cada día.

Gracias familia, porque es por ustedes que todo tiene un motivo y una razón.

ÍNDICE

1. Introducción	8
.....	
2. Marco Teórico	9
.....	
3. Planteamiento del problema	
.....	
3.1 Pregunta de investigación	15
4. Justificación	
.....	
4.1 Económica	16
4.2 Epidemiología	16
4.3 Académica	16
4.4 Científica	16
5. Hipótesis	
.....	
5.1 Hipótesis nula	17
5.2 Hipótesis alterna	17
6. Objetivos	
.....	
6.1 Objetivo primario	18
6.2 Objetivos secundarios	18
7. Metodología de la investigación	
.....	
7.1 Diseño y tipo de estudio	19
7.2 Población de estudio	19
7.3 Operacionalización de variables	19
7.4 Criterios de selección	21
7.4.1 Criterios de inclusión	21
7.4.2 Criterios de exclusión	21
7.4.3 Criterios de eliminación	22
7.5 Universo del estudio y muestreo	22
7.6 Herramientas de recolección de datos	22
7.7 Desarrollo del proyecto	23
7.8 Límite de tiempo y espacio	23
7.9 Cronograma	23
8. Implicaciones éticas	24
.....	
9. Resultados	
.....	
9.1 Estadística descriptiva	25
9.2 Análisis de datos	34
10. Discusión	45
.....	
11. Conclusiones	47
.....	
12. Recomendaciones	48
.....	
13. Bibliografía	49
.....	
14. Anexos	51
.....	

GLOSARIO

ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FGF-B: factor de crecimiento fibroblástico
RyR2: receptores de rianodina tipo 2
SERCA2a: transportador de calcio del retículo sarcoendoplásmico tipo 2a
ARN: ácido ribonucleico
MIR-22: gen de tipo microARN no codificante asociado a regulación genética
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
NYHA: New York Heart Association
ACC: American College of Cardiology
AHA: American Heart Association
BNP: péptido natriurético tipo B
NT-proBNP: péptido natriurético Pro-B fracción N- terminal.
TnI: troponina I
TnT: troponina T
ST2: supresor de tumorigenicidad 2
sST2: supresor de tumorigenicidad 2 soluble
IL-1: interleucina 1
IMC: índice de masa corporal
JACC: Journal of American College of Cardiology
AHJ: American Heart Journal
OMS: organización mundial de la salud
Hb: hemoglobina
VCM: volumen corpuscular medio
Fl: femtolitros
HCM: hemoglobina corpuscular media
Pg: picogramos
SICACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SICASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
IC= intervalo de confianza
HR= Hazard ratio
TFG: tasa de filtrado glomerular

RELACIÓN DE IMÁGENES, TABLAS Y GRÁFICAS

Imágenes

Imagen 1. Modelos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca

Tablas

Tabla 1. Criterios de Framingham

Tabla 2. Tablas de contingencia con relación a comorbilidades

Tabla 3. Tablas de contingencias con relación a comorbilidades (2)

Tabla 4. Prueba de Kolmogórov-Smirnov

Tabla 5. Estadística de muestras relacionadas

Tabla 6. Significancia de T de student para dos muestras relacionadas

Tabla 7. Prueba de Kolmogórov-Smirnov en población que permaneció viva durante el estudio

Tabla 8. Estadística de muestras relacionadas (población que permaneció viva durante el estudio).

Tabla 9. Significancia de T de student para dos muestras relacionadas (población que permaneció viva durante el estudio)

Tabla 10. Prueba de Kolmogórov-Smirnov en población que falleció durante el estudio

Tabla 11. Estadística de muestras relacionadas (población que falleció durante el estudio)

Tabla 12. Significancia de T de student para dos muestras relacionadas (población que falleció durante el estudio)

Tabla 13. Prueba de Kolmogórov-Smirnov para hemoglobina de ingreso en ambos grupos de estudio

Tabla 14. Significancia de prueba de Levene y T de student para hemoglobina de ingreso en ambos grupos de estudio

Tabla 15. Prueba de Kolmogórov-Smirnov para última cifra de hemoglobina en ambos grupos de estudio.

Tabla 16. Prueba de Kolmogórov-Smirnov para última cifra de hemoglobina en ambos grupos de estudio.

Tabla 17. Modelo de regresión de cox

Gráficos

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes de la población total con base a la mortalidad

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes por género

Gráfica 3. Distribución por genero de cada grupo de estudio

Gráfica 4. Porcentaje de población por grupo etario

Gráfica 5. Distribución por grupo etario de cada grupo en estudio

Gráfica 6. Distribución de la etiología de insuficiencia cardiaca por cada grupo de estudio

Gráfica 7. Distribución de la clase funcional por cada grupo de estudio

Gráfica 8. Histograma que representa la distribución de la edad de los pacientes de la población total

Gráfica 9. Histograma que representa la distribución de la edad de los pacientes por cada grupo de estudio.

Gráfica 10. Histograma que representa la distribución de la primera y última cifra de hemoglobina de cada paciente.

Gráfica 11. Histograma que representa la distribución de la primera y última cifra de volumen corpuscular medio de cada paciente.

Gráfica 12. Histograma que representa la distribución de la primera y última cifra de hemoglobina corpuscular media de cada paciente.

Gráfica 13: Porcentaje y tipo de anemia al inicio y al final del estudio (VCM)

Gráfica 14: Porcentaje y tipo de anemia al inicio y al final del estudio (HCM)

Gráfica 15. Gráfica Q-Q de normalidad de hemoglobina de ingreso y última hemoglobina

Gráfica 16. Gráfica Q-Q de normalidad de hemoglobina de ingreso y última hemoglobina en población que permaneció viva durante el estudio

Gráfica 17. Gráfica Q-Q de normalidad de hemoglobina de ingreso y última hemoglobina en población que falleció durante el estudio

Gráfica 18. Gráfica de caja de hemoglobina de ingreso en pacientes vivos y pacientes que fallecieron durante el estudio.

Gráfica 19. Gráfica de caja de última cifra de hemoglobina en pacientes vivos y pacientes que fallecieron durante el estudio.

Gráfica 20. Curva de Kaplan Meier (primera cifra de hemoglobina)

Gráfica 21. Curva de Kaplan Meier (última cifra de hemoglobina)

Gráfica 22. Curva de Kaplan Meier (grupo etario)

Gráfica 23. Curva de Kaplan Meier (enfermedad renal crónica)

Gráfica 24. Gráfica 22. Curva de Kaplan Meier (enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica)

Gráfica 25. Curva de Kaplan Meier (trastorno de ansiedad y depresión)

Gráfica 26. Forest Plot (Hazard Ratios)

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un problema global; la prevalencia del padecimiento en correlación al grupo etario parte de 1% en personas de 40 años a 10% en aquellos de 70 años. (1)

Cerca del 50% de los pacientes tienen un pronóstico de sobrevida de 4 años; siendo una de las principales causas de hospitalización en los países en desarrollo; la cual se asocia a distintos factores pronósticos:

- Características sociodemográficas: edad, sexo masculino, estado socioeconómico bajo.
- Comorbilidades cardiovasculares: fibrilación auricular, arritmia ventricular, enfermedad arterial coronaria, antecedente de enfermedad vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica.
- Comorbilidades no cardiovasculares: Diabetes mellitus, anemia, deficiencia de hierro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión renal, hepática, síndrome de apnea del sueño, deterioro cognitivo y depresión.(1)

Los estudios epidemiológicos han jugado un rol importante en el estudio para la elucidación de factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca con el propósito de prevenir la aparición y desarrollo de ésta.

El primer estudio y el más importante hasta la fecha “Framingham Heart Study”. Cuyo inicio fue el 29 de septiembre de 1948. Proyecto que se creó posterior al fallecimiento del presidente Franklin D. Roosevelt por complicaciones cardiovasculares y al poco conocimiento que se tenía en ese entonces sobre las enfermedades del corazón y sus complicaciones.(2)

En 1971, McKee y colaboradores describen los criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca los cuales se siguen utilizando hasta estos días. (2)

Al ser un síndrome de etiología multifactorial el estudio de factores de riesgo para el desarrollo de éste ha tenido un estudio continuo, lo que ha llevado a un incremento exponencial sobre el conocimiento de la insuficiencia cardíaca.

Criterios Mayores	Criterios Menores
<ul style="list-style-type: none">• Disnea paroxística nocturna• Plétora yugular• Estertores crepitantes• Cardiomegalia• Edema agudo de pulmón• Galope por S3• Reflujo hepatoyugular.	<ul style="list-style-type: none">• Edema en miembros inferiores• Tos nocturna• Disnea de esfuerzo• Hepatomegalia• Derrame pleural• Taquicardia

Diagnóstico: 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores

Tabla 1. Criterios de Framingham

2. MARCO TEÓRICO

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) define la insuficiencia cardiaca como un síndrome caracterizado por el siguiente conjunto de signos y síntomas:

- Criterios Mayores: Disnea paroxística nocturna, plétora yugular, estertores crepitantes, cardiomegalia (radiología), edema agudo de pulmón, galope por S3 y reflujo hepatoyugular.
- Criterios Menores: edema bilateral en miembros inferiores, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, disminución de la capacidad vital y taquicardia.(3)

De acuerdo con el “Framingham Heart Study” se necesitan 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores para emitir el diagnóstico. (3)

Dentro de las causas cardiovasculares la insuficiencia cardiaca es la principal causa de hospitalización, afecta principalmente a los adultos mayores (mayores de 60 años); aproximadamente a 10% de los hombres y 8% de las mujeres a partir de esta edad, con una mortalidad a 5 años de 50%.(4)

Hecho relacionado con la senescencia de los cardiomiocitos y las consecuencias cardiovasculares debido a las comorbilidades existentes; principalmente diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrilación auricular.(5)

La descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca se define como una presentación súbita y severa o la intensificación de una insuficiencia cardiaca crónica; condición que pone en riesgo la vida.

Es la principal causa de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardiaca y se debe a uno o más situaciones que comprometen el estado hemodinámico e incremento del gasto cardiaco; entre las que destacan sepsis, anemia, tromboembolia pulmonar, lesión renal, lesión hepática, síndrome de apnea obstructiva del sueño, desequilibrio hidroelectrolítico y disritmias, entre otras. Condiciones consideradas como factores de riesgo independiente para deterioro de la clase funcional, hospitalización y mortalidad.(6)

Fisiopatología

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca se han evaluado desde distintas aristas por lo que, para su estudio se han abordado distintos modelos.

Modelo Hemodinámico

Hace referencia a la incapacidad del corazón de bombear la suficiente cantidad de sangre para cubrir los requerimientos de los órganos. El incremento del volumen sanguíneo que llega al corazón (precarga) necesita de una mayor presión para ejercer una contracción en el ventrículo izquierdo y poder enviar la sangre al organismo.(7)

La exposición crónica a un incremento en la precarga genera un cambio en la matriz extracelular por fibroblastos mediante liberación de factor de crecimiento fibroblástico (FGF-B). Situación que conlleva a una rigidez miocárdica e hipertrofia de los cardiomiocitos (remodelamiento cardiaco), lo que disminuye la capacidad de llenado, contracción y relajación. Situación estimulada por activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona.(8)

Modelo cardiorrenal

La retención de sodio y agua secundaria a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, implica una mayor precarga; por lo cual se presenta una relación estrecha entre el sistema renal y cardiovascular. Una alteración crónica o en agudo de uno u otro tendrá repercusión directa en ambos (síndrome cardiorrenal)(8)

Modelo Neurohumoral

Hace énfasis a la activación del sistema adrenérgico y el incremento de la vasoconstricción periférica. Durante situaciones agudas favorece el incremento de la contractilidad miocárdica y la redistribución del volumen sanguíneo para una perfusión adecuada.(8)

Modelo del Calcio intracelular

Durante la despolarización de la membrana celular, el calcio entra al miocito mediante los canales de calcio tipo L, localizados en los túbulos transversos de la membrana, los cuales se encuentran cerca del retículo sarcoplásmico. Este estímulo permite la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma a través de canales de calcio conocidos como receptores de rianodina tipo 2 (RyR2). (9)

Posteriormente el calcio en el citoplasma activa el sistema de contracción del miocito generando una contracción; mediante la activación de las cadenas de miosina y actina a través del estímulo de la troponina C. Mediante una bomba de tipo antiporte es decir que actúa en contra de un gradiente de concentración permite llevar el calcio citoplasma hacia el retículo endoplásmico. (SERCA2a).⁹

En la insuficiencia cardiaca se ha reportado una función anormal en los receptores de rianodina RyR2; sin embargo, la alteración en específico no se ha definido; siendo la hiperfosforilación de distintos aminoácidos la principal teoría hasta el momento.(10)

De igual manera se ha identificado una pérdida de función de la bomba SERCA2a, lo cual se correlaciona con una disminución del calcio en el retículo sarcoplásmico, hecho relacionado con disfunción sistólica y diastólica además de arritmias ventriculares.(11)

Modelo Genético

En los últimos 5 años ha tomado auge la identificación de distintos genes que codifiquen proteínas anormales para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Con el propósito de identificar desordenes monogénicos.

Principalmente en aquellos que codifican las proteínas del sarcómero y desmosomas; estos últimos importantes en la comunicación intercelular.(12)

Al ser la insuficiencia cardiaca un síndrome, se ha buscado establecer la relación genética de los distintos factores de riesgo cardiovascular entre los que destacan hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia y diabetes mellitus.

El estudio de micro ARNs de igual manera ha tomado importancia en la regulación genética postranscripcional. Siendo el principal ejemplo de estudio el análisis de los cambios en MIR-22 que llevan a una actividad reducida de SERCA2.(13)

El estudio de los distintos elementos que comprenden parte de la fisiopatogenia de la insuficiencia cardiaca conlleva a un mayor entendimiento sobre este síndrome.

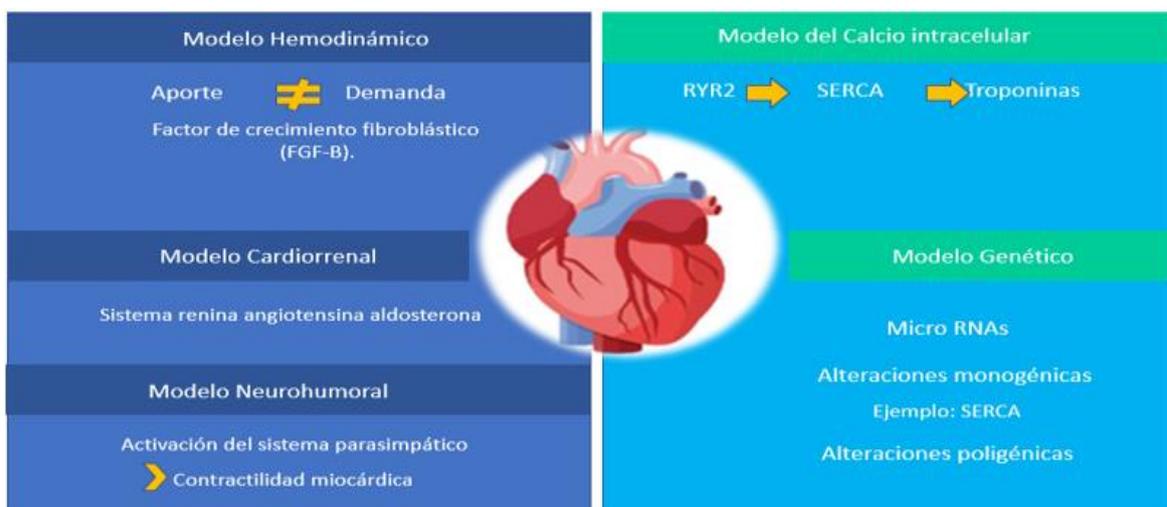


Imagen 1. Modelos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca

Clasificación

Existen diferentes clasificaciones clínicas, incluida aquella basada en la severidad de la sintomatología avalada por la New York Heart Association (NYHA) o aquella basada en la progresión de la enfermedad por el American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA). Esta última toma en cuenta pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (estadio A), aquellos con enfermedad estructural asintomática (estadio B), pacientes sintomáticos (Estadio C), y aquellos con insuficiencia cardiaca avanzada (Estadio D). (14)

Actualmente la principal clasificación con utilidad clínica se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (FEVI). Se considera una fracción de eyección conservada aquella >50%, una fracción de eyección reducida <40%. Los pacientes con una fracción de eyección entre 40-

49% representa un rango medio (prevalencia 10-20%). El diferenciar a los pacientes de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo permite clasificar a los pacientes con base a la etiología subyacente. (15)

Biomarcadores

Debido a la complejidad fisiopatológica y a la etiología multifactorial de la insuficiencia cardiaca se han estudiado y descubierto distintas moléculas que se encuentran incrementadas en la insuficiencia cardiaca aguda y crónica en la circulación sistémica.

Los principales marcadores utilizados son los péptidos natriuréticos, principalmente el péptido natriurético tipo B (BNP) y el fragmento precursor: péptido natriurético Pro-B fracción N- terminal. (NT-proBNP) Sintetizados en los ventrículos, (Estudio GUIDE-IT). (16) Siendo parte del abordaje diagnóstico desde el 2005, por su alto valor predictivo negativo y sensibilidad. Así mismo son mencionados como el máximo biomarcador cardiaco en la última actualización del 2017 de las guías clínicas de la ACC/AHA.

La medición de ambos péptidos son parte del protocolo de abordaje diagnóstico en insuficiencia cardiaca aguda y crónica, con un nivel de evidencia IA.(17)

Así mismo, en la actualización de las guías clínicas de la ACC/AHA del 2017 recomiendan el uso de BNP y NT.proBNP para establecer el pronóstico de la enfermedad así como la severidad en insuficiencia cardiaca crónica. De igual manera, se hace mención de la medición de ambos biomarcadores de manera basal al ingreso de pacientes en urgencias para establecer el pronóstico durante la hospitalización.(17,18)

De igual manera en 1997, se identificó elevación sérica de troponina I (TnI), y posteriormente de troponina T (TnT) en pacientes con insuficiencia cardiaca severa sin isquemia, por lo que esta elevación concomitante es un dato de mal pronóstico.(19)

Recientemente, se ha identificado la elevación de TnI y TnT a través de métodos de alta sensibilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca sin datos de isquemia miocárdica o enfermedad coronaria. Por lo que la elevación de éstas en pacientes con insuficiencia cardiaca se asoció a una mayor mortalidad. (20)

Dentro de los nuevos biomarcadores cardiacos el que ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad es el supresor de tumorigenicidad 2 (ST2), como biomarcador pronóstico para insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Recomendados actualmente por el ACC y la AHA como una medida de soporte en el riesgo de estratificación de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada. (nivel de evidencia A, clase IIb).(21)

El ST2 corresponde a una familia de receptor de interleucina 1 (IL-1) tipo Toll localizado en el cromosoma 2q12, cuya función se ha descrito como parte de la mediación inflamatoria. (Ejemplo elevación en cardiomiocitos ante una situación de estrés).(22)

Una de las principales ventajas que se han demostrado con la medición de ST2 soluble (sST2), con respecto al BNP o NT-proBNP es que los valores séricos no se ven alterados ante situaciones como lesión renal e incremento del índice de masa corporal (IMC). Siendo su principal utilidad clínica en la actualidad como una herramienta de alto valor pronóstico para mortalidad. Respaldado por varios estudios entre los que destacan los estudios PRIDE y TRIUMPH, en donde se hace mención de que la elevación de las concentraciones séricas de sST2 llegan a presentarse incluso antes de la elevación de los péptidos natriuréticos; y que esta elevación se ha asociado a mayor mortalidad en los pacientes en estudio.(22,23)

Hemoglobina e insuficiencia cardiaca

Como se mencionó previamente, debido a la magnitud y la relevancia en el estudio de la insuficiencia cardiaca el identificar factores de riesgo que contribuyan al desarrollo de esta ha sido de gran relevancia y ha incrementado su estudio exponencialmente.

En el año 2009, surge (STAMINA-HFP) uno de los primeros estudios que hacen mención de la relación de las cifras de hemoglobina con la insuficiencia cardiaca; en este estudio en específico se tomó en cuenta a pacientes con anemia.(24) Se publicó en el "American Heart Journal" (AHJ), de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo y tuvo como propósito identificar la incidencia y prevalencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca, así como los factores de riesgo relacionados para su presentación. Con una muestra de 1082 pacientes con insuficiencia cardiaca, constituida por 638 (59%) hombres y 444 (41%) mujeres; (24) Los cuales presentaron una media de hemoglobina de 13.3 g/dl \pm 2.1 g/dl. Con una prevalencia de anemia de 34%; la cual incrementó a 40% en pacientes mayores de 70 años.(24)

Así mismo, dentro de las conclusiones se hace mención del reconocimiento de la anemia como causa importante para el desarrollo de insuficiencia cardíaca debido a la disminución del aporte de oxígeno, pero se deja entreabierto la necesidad de evaluar nuevos factores asociados al desarrollo de la anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca. (24)

Debido a lo anterior, a partir del año 2003 incrementó el estudio de la relación entre pacientes con anemia e insuficiencia cardiaca.

En el año 2016, Díez-López et al. Publican en la revista española de cardiología un artículo de título "Cinética de la hemoglobina y pronóstico a largo plazo en insuficiencia cardiaca".(25)

Se dio seguimiento a 1173 pacientes, durante un año y se estudiaron a los pacientes con base en el antecedente de anemia, generando varios subgrupos de estudio: aquellos sin anemia, con anemia transitoria, anemia de nueva aparición o anemia permanente. Llegando a la conclusión que la anemia persistente y aquella de nueva aparición incrementan el riesgo de mortalidad de manera importante en pacientes con insuficiencia cardiaca. (25)

Es importante mencionar que la gran mayoría de estos estudios, tomaron como punto de corte, para la definición de anemia aquel definido por la organización

mundial de la salud (OMS) como una hemoglobina <13 mg/ dl en el sexo masculino y <12 mg/ dl en el sexo femenino.(26)

Dentro de las conclusiones que surgieron a partir de estos estudios, destaca el hecho de que la anemia se correlaciona como factor de mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca, pero se desconoce si contribuye de manera directa o independiente con la progresión de la enfermedad o si refleja la severidad de las comorbilidades. (27,28,29)

Otro de los autores, que ha estudiado esta asociación es Goneveld, quien hace mención de que la anemia conlleva un aumento al doble del riesgo de muerte por cualquier causa, con una relación lineal entre valores de hemoglobina más bajos y mortalidad". (26)

Uno de los últimos estudios publicados con relación a este tema, fue en el año 2018, en el "JACC: Heart failure". Con título "Anemia in Heart Failure Still Relevant" en el que al igual que el estudio STAMINHA-HFP mencionan que la prevalencia de anemia insuficiencia cardiaca se presenta en un tercio de los pacientes. Además de hacer referencia que un estado nutricional deficiente, enfermedad renal crónica, alteración en la eritropoyesis, trastornos hipertensivos, diabetes mellitus 2, procesos inflamatorios crónicos mediados por citocinas, entre otras causas. Se asocian de manera directa con el riesgo de anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca.(30)

Sin embargo, deja una pregunta abierta: ¿Hay evidencia suficiente de que el incremento de hemoglobina traduzca un beneficio clínico en los pacientes con insuficiencia cardiaca?

Hecho que fue pivote para la realización de esta tesis, ya que como se ha ido mencionando a lo largo del marco teórico, los principales estudios enfocados en la relación de hemoglobina e insuficiencia cardiaca se han centrado en la presencia o no de anemia. Sin embargo, ¿Existe alguna asociación entre la variabilidad de la cifra de hemoglobina e insuficiencia cardiaca? Independientemente de la presencia o no de anemia.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población del Hospital Central Norte de Pemex y en México; no se ha estudiado previamente la relación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina e insuficiencia cardiaca y sus implicaciones pronósticas.

Por lo anterior proponemos estudiar esta asociación (variabilidad de las cifras de hemoglobina y la mortalidad) de los pacientes con insuficiencia cardiaca del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

3.1 Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de enero 2010- febrero 2019?

4. JUSTIFICACIÓN

4.1 Económica

El costo de las enfermedades cardíacas en América Latina supera los \$ 30 mil millones de dólares. En México las enfermedades cardíacas afectan a 26% de la población con un costo total de \$ 6.1 mil millones de dólares y ocupan el 4% de todo el gasto en salud. de encontrarse asociación entre las variables de estudio se pueden tomar medidas para disminuir los costos mencionados.

4.2 Epidemiológica

Las enfermedades cardiovasculares en México constituyen la primera causa de mortalidad; pese a no contar con datos precisos. En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que al menos 5 millones de personas padecen esta enfermedad, su incidencia es de alrededor de 1 millón de casos por año y se asocia con una mortalidad equivalente a 50,000 casos anuales. Por lo que el estudio de los factores de riesgo independientes es de suma importancia en nuestro país.

4.3 Científica

La evaluación correcta de las características citomorfológicas de la serie roja en la biometría hemática; específicamente de la hemoglobina ofrece información acerca de los padecimientos primarios del tejido hematopoyético, y de otros trastornos no hematológicos y permite ampliar la variedad de diagnósticos diferenciales. Por lo que se realizará un análisis sobre la asociación de la cinética de la hemoglobina como factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

4.4 Académica

A pesar del advenimiento de avances terapéuticos, la insuficiencia cardiaca persiste siendo la causa principal de morbimortalidad entre las enfermedades cardiovasculares. En este caso la variabilidad de las cifras de la hemoglobina y su correlación con la insuficiencia cardiaca.

5. HIPÓTESIS

5.1 H1. ALTERNA

Existe asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina (diferencia de 0.5 gr/dl o más) y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca del Hospital Central Norte de Pemex en el periodo de enero 2010-febrero 2019.

5.2 H0. NULA

No existe asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina (diferencia de 0.5 gr/dl o más) y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca del Hospital Central Norte de Pemex en el periodo de enero 2010-febrero 2019.

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

- Determinar si existe asociación entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina y el riesgo de mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca del Hospital Central Norte de Pemex en el periodo de enero 2010- febrero 2019.

6.2 SECUNDARIOS

- Determinar el tipo de anemia más frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Determinar si existe asociación entre el número de hospitalizaciones con la mortalidad.
- Determinar si existe asociación entre otras variables clínicas con la mortalidad.

7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional
Longitudinal
Ambispectivo
Descriptivo

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el período comprendido entre enero 2010 a diciembre 2015 en hospitalización (Cardiología y Medicina Interna) en el Hospital Central Norte de Pemex. (seguimiento hasta febrero 2019).

7.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Niveles de hemoglobina	Cuantitativa continua	>13 gr/dl: hombres: normal >12 gr/dl: mujeres: normal <13 gr/dl: hombres: anemia <12 gr/dl: mujeres: anemia	Se cuantifica en gramos/ decilitro	Continua
Niveles de volumen corpuscular medio	Cuantitativa continua	Definición global: >100 fl: macrocitos 80-100 fl: normocitos <80 fl: microcitos	Se cuantifica en femtolitros	Continua
Niveles de hemoglobina corpuscular media	Cuantitativa continua	Definición global: 27-32 pg: normocrómica <27 pg: hipocromía	Se cuantifica en picogramos	Continua
Variabilidad de cifras de hemoglobina	Cuantitativa continua	Diferencia entre cifra de hemoglobina de ingreso y egreso Ejemplo: 14-13.5: 0.5 12- 14.5: -2.5	Se cuantifica en gramos/ decilitro	Continua
Grupos de edad	Cuantitativa continua	Definición de adulto mayor de la OMS: <60 años: adulto mayor joven 60-74 años: adulto mayor viejo 75-84 años: adulto mayor viejo 85-99 años: adulto mayor longevo	Números cerrados de acuerdo con la edad correspondiente.	Discreta
Género	Cualitativa dicotómica	Género biológico del paciente 0=Masculino 1= Femenino	Número asignado de acuerdo al género biológico del paciente	Dicotómica

Clase funcional de insuficiencia cardiaca	Cualitativa ordinal	De acuerdo a la gravedad del padecimiento de acuerdo a la NYHA/AHA: 1: Sin limitación al ejercicio físico. 2. Ligera limitación de la actividad física. 3. Limitación marcada para la actividad física. 4. Limitación en reposo.	Número cerrado de acuerdo a la clasificación funcional de insuficiencia cardiaca NYHA	Ordinal
Etiología	Cualitativa ordinal	Etiología de la insuficiencia cardiaca 0= Isquémico 1= Valvular 2= Hipertensiva. 3= Cor pulmonale	Número cerrado de acuerdo a la etiología de la insuficiencia cardiaca	Ordinal
Número de hospitalizaciones	Cuantitativo discreto	Todo ingreso hospitalario posterior al primer ingreso en el periodo comprendido entre 2010-2019. Ejemplo: 03/27/2019.	Cada ingreso hospitalario debido a insuficiencia cardiaca. Fecha de ingreso y fecha de egreso	Discreta
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Muerte del paciente secundario a causa cardiovascular. 0= vivo 1=fallecimiento	Mortalidad cardiovascular o si continua vivo última fecha de seguimiento	Dicotómica
Diabetes Mellitus 2	Cualitativa dicotómica	Criterios ADA 2019. hemoglobina glucosilada >7, glucosa en ayuno en 2 ocasiones > 126 mg/dl, toma de glucosa > 200 mg/Dl más síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso). (0=no, 1=si)	Presencia o no de enfermedad.	Dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Criterios JNC 8: Pacientes con tensión arterial >140/90 mmhg en 2 ocasiones con diferencia de 15 minutos o aquellos >65 años con tensión arterial >150/90 mmhg.	Presencia o no de enfermedad.	Dicotómica
Enfermedad renal crónica	Cualitativa dicotómica	Pacientes que cumplan con los criterios KDIGO 2012 TFG <60 ml/min o albuminuria. (0=no, 1=si)	Presencia o no de enfermedad.	Dicotómica
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Pacientes con habito tabáquico crónico o	Presencia o no de enfermedad.	Dicotómica

		antecedente de hábito tabáquico. (0=no, 1=si)		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa dicotómica	Pacientes con diagnóstico por espirometría (0=no, 1=si)	Presencia o no de enfermedad	Dicotómica
Trastorno de ansiedad y depresión	Cualitativa dicotómica	Paciente que cumpla con los criterios del DSM-V. (0=no, 1=si)	Presencia o no de enfermedad	Dicotómica
Antecedente de infarto agudo al miocardio	Cualitativa dicotómica	Paciente con SICACEST (síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo al miocardio con elevación ST) o SICASEST (síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo al miocardio con elevación ST (0=no, 1=si)	Presencia o no de enfermedad	Dicotómica
Antecedente de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico	Cualitativa dicotómica	Paciente con diagnóstico clínico y de imagen (0=no, 1=si)	Presencia o no de enfermedad	Dicotómica

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de 2010-2015 por insuficiencia cardíaca que cuenten con biometría hemática al ingreso y otro parámetro durante la hospitalización u otra hospitalización posterior.
- Pacientes con seguimiento posterior a hospitalización en el periodo comprendido (2010-2015) que cuenten con biometría hemática de control.
- Pacientes mayores de 18 años.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años
- Se excluye cualquier otra causa de hospitalización subsecuente en que el diagnóstico de ingreso no sea por insuficiencia cardíaca.
- Pacientes que no cuenten con una cifra comparativa (ejemplo ingreso-egreso), durante la estancia hospitalaria.
- Pacientes con hemorragia activa.
- Pacientes con poliglobulia por causa hematológica (Ejemplo. Policitemia vera, síndromes mieloproliferativos).

7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que hayan acudido a otra unidad hospitalaria sin información disponible en el sistema integral de atención hospitalaria de petróleos mexicanos (Se aceptará una pérdida de hasta el 20% de los pacientes de la muestra).
- Pacientes que no cuenten con información completa en el sistema integral de atención hospitalaria de Petróleos Mexicanos para la elaboración de la base de datos.

7.5 UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTREO

Se realizó muestreo por conveniencia, en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por insuficiencia cardiaca (diagnóstico realizado en base a los criterios de Framingham) en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido entre el 1° enero del 2010 al 31 de diciembre de 2015 y se les dio seguimiento hasta el 28 de febrero del 2019. De los cuáles, se excluyó cualquier otra causa de hospitalización subsecuente al diagnóstico de ingreso que no fuera por insuficiencia cardiaca. Se excluyeron 5 pacientes por diagnóstico de sangrado de tubo digestivo alto, 3 pacientes por sangrado de tubo digestivo bajo y se eliminaron 10 pacientes al no tener por lo menos 2 valores de biometría hemática (ingreso/ egreso respectivamente).

Finalmente, se trabajó con una muestra de 179 pacientes.

7.6 HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

Base de datos en Microsoft Excel. (ver anexos)

IBM SPSS statistics editor de datos versión 25

7.7 DESARROLLO DEL PROYECTO

- Se realizó muestreo por conveniencia del universo de pacientes.
- Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y hematológicos del expediente electrónico de cada paciente.
- Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a si habían fallecido o no durante el periodo de tiempo de seguimiento.
- a) Control negativo: pacientes vivos
- b) Control positivo: pacientes que fallecieron
- Se calculó la variabilidad de hemoglobina (diferencia entre primera y última cifra reportada) en cada paciente.

- Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de cada variable y objetivo.

7.8 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO

- Se revisaron expedientes de pacientes que fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el período comprendido entre enero 2010 a diciembre 2015 en hospitalización (Cardiología y Medicina Interna) en el Hospital Central Norte de Pemex. (seguimiento hasta febrero 2019).
- Recolección de datos en abril y mayo de 2019.
- Procesamiento y análisis de datos en junio de 2019.
- Redacción del trabajo final en julio de 2019.
- Este proceso se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, en el servicio de Medicina Interna.

7.9 CRONOGRAMA

FECHA DE INICIO: 1 marzo 2019 FECHA DE TÉRMINO: 1 julio 2019.

Fecha	Marzo 19	Abril 19	Mayo 19	Junio 19	Julio 19
Presentación de protocolo					
Ejecución					
Análisis					
Preparación para publicación					

8. IMPLICACION ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia, 1964) última enmienda en la 64ª Asamblea General, de Fortaleza Brasil, octubre 2013.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

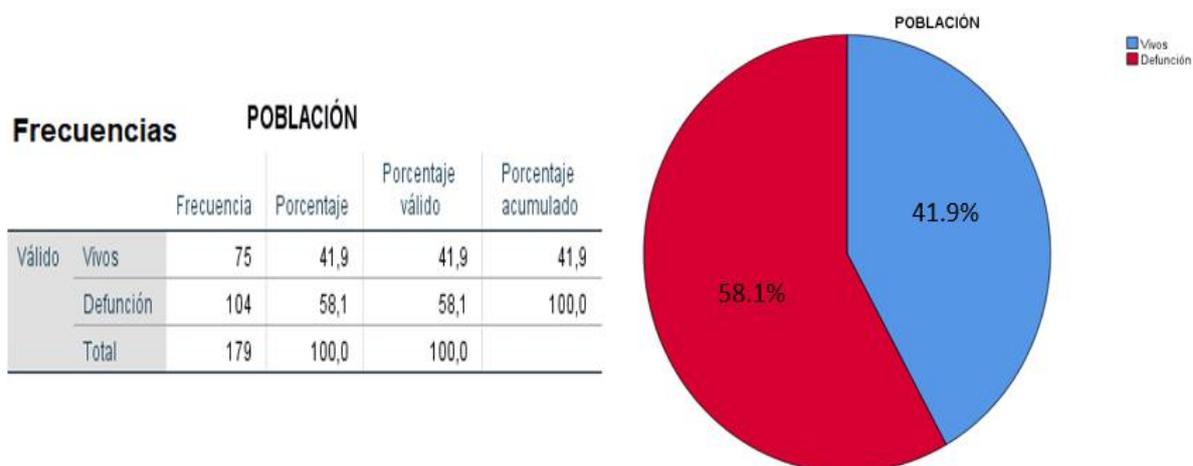
La información que se obtuvo del expediente clínico fue manejada con estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo. Se sometió a revisión y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del "Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos".

Los datos recabados se manejaron de manera confidencial, solo los investigadores responsables tuvieron acceso a la información y se evitó compartir con terceros. Se obtuvo solo la información necesaria para el desarrollo del estudio.

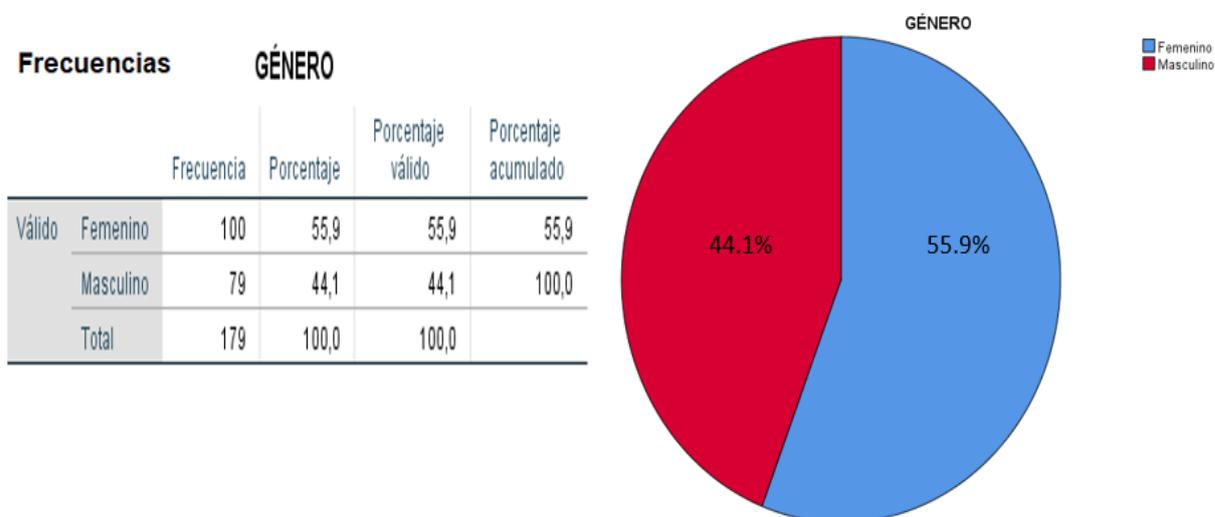
9. RESULTADOS

9.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

De los 179 pacientes estudiados, 104 (58.1%) fallecieron durante el periodo de estudio, mientras que 75 (41.9%) permanecieron vivos. Se clasificaron de esta manera principalmente a lo largo del estudio (Gráfica 1).

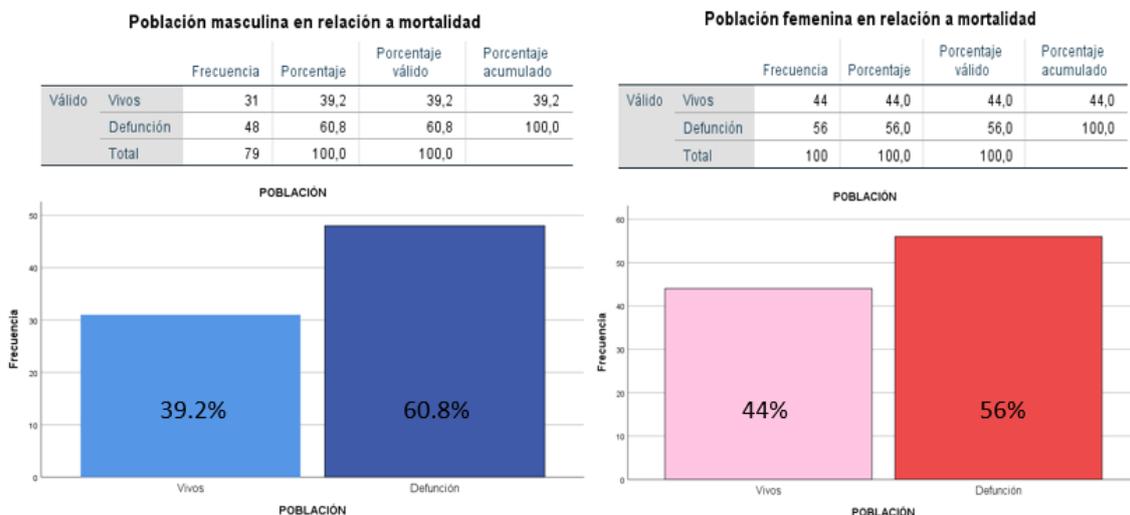


De la muestra total, el (55.9%) 100 pacientes, correspondió al género femenino y el (44.1%) 79 pacientes al género masculino (Gráfica 2).



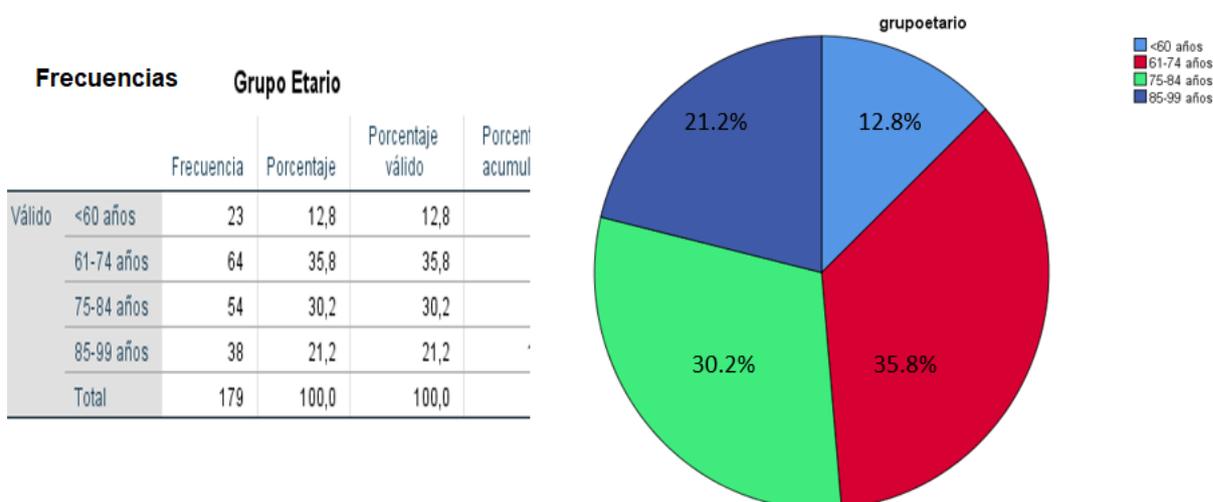
Con base a lo anterior la población masculina correspondió a un total de 79 pacientes de los cuales 31 pacientes (39.2%) permanecieron vivos a lo largo del estudio, mientras que 48 pacientes (60.8%) fallecieron en este periodo.

Por otro lado, la población femenina correspondió a un total de 100 pacientes de los cuales 44 pacientes (44%) permanecieron vivas a lo largo del estudio, mientras que 56 pacientes (56%) fallecieron en este periodo (Gráfica 3).



Gráfica 3. Distribución por género de cada grupo de estudio

En la distribución por edad, la frecuencia máxima calculada se encontró en el grupo etario con un rango de 61-74 años con un total de 64 pacientes (35.8%) de la población. Posteriormente en frecuencia siguieron los pacientes con un rango de 75-94 años, los cuales fueron 54 pacientes (30.2%), seguidos del grupo de 85-99 años con un total de 38 pacientes (21.2%) y por último los menores o igual a 60 años con un total de 23 pacientes (12.8%) del total. (Gráfica 4)

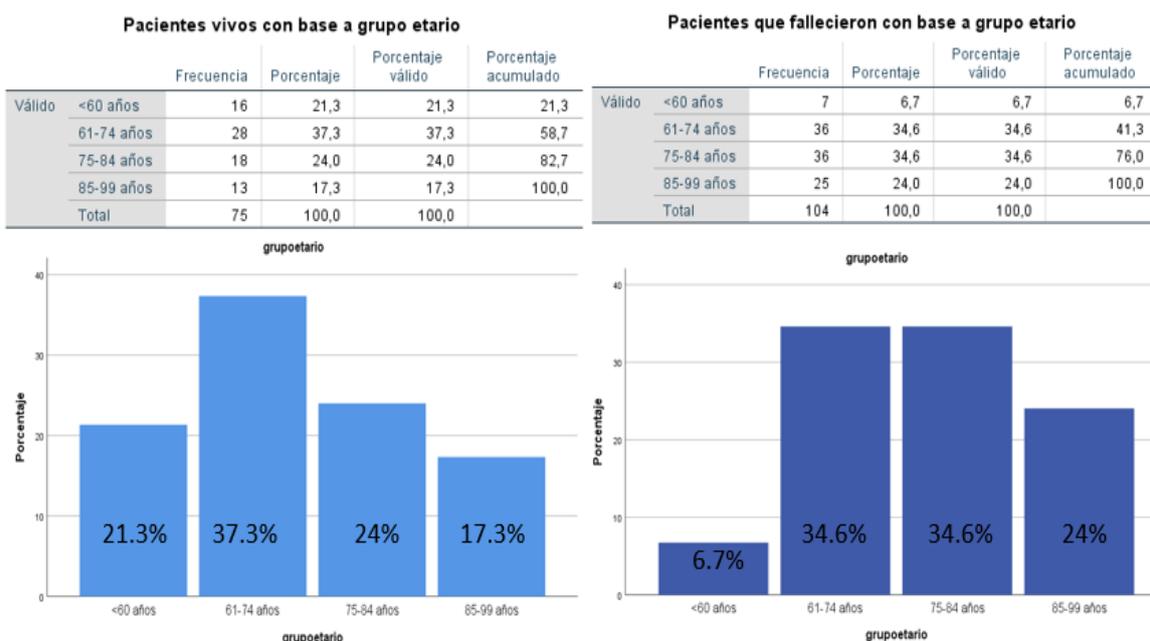


Gráfica 4. Porcentaje de población por grupo etario

De la misma manera, se analizó la distribución de cada grupo etario con base a si vivieron o fallecieron a lo largo del periodo de estudio.

En aquellos pacientes que vivieron la frecuencia máxima calculada se encontró en el rango de 61-74 años con 28 pacientes (32.3%). Seguidos del grupo de 75-84 años con 18 pacientes (24%). Posteriormente el grupo de menores o igual a 60 años se conformó por 16 pacientes (21.3%) y por último el grupo de 85-99 años con 13 pacientes (17.3%).

Por otro lado, el grupo de pacientes que fallecieron durante el estudio se comportó de la siguiente forma. La frecuencia máxima calculada se encontró en los grupos de 61-74 años y 75-84 años, ambos con 36 pacientes (34.6%) cada uno. Seguidos del grupo de 85-99 años con 25 pacientes (24%) y por último los menores o igual a 60 años con 7 pacientes (6.7%). (Gráfica 5).

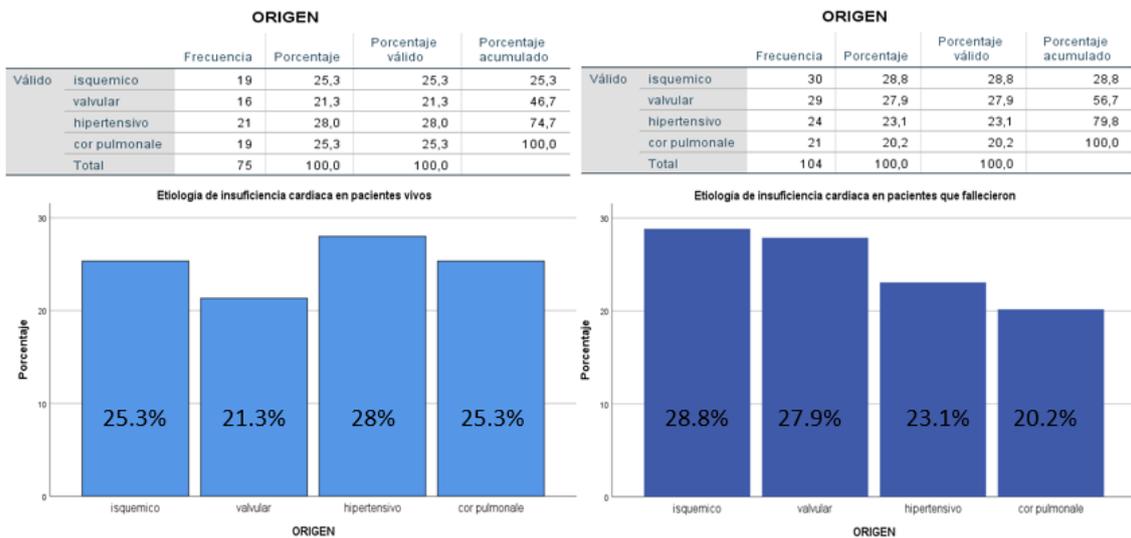


Gráfica 5. Distribución por grupo etario de cada grupo en estudio

En cuanto a la etiología de la insuficiencia cardiaca, se clasificó de la siguiente manera: isquémica, valvular, hipertensiva y cor pulmonale.

En el grupo de pacientes que vivieron la frecuencia máxima calculada se debió a una etiología hipertensiva que correspondió a 21 pacientes (28%). Seguidos de una etiología isquémica y por cor pulmonale, ambos grupos con 19 pacientes (25.3%) respectivamente. Por último, la frecuencia mínima calculada se debió a una etiología valvular con 16 pacientes (21.3%).

Por otro lado, en el grupo de pacientes que fallecieron la frecuencia máxima calculada se debió a una etiología con 30 pacientes (28.8%), seguidos de una etiología valvular con 29 pacientes (27.9%). Posteriormente, el grupo de etiología hipertensiva tuvo 24 pacientes (23.1%) y por último los correspondientes a cor pulmonale con 21 pacientes (20.2%). (Gráfica 6).

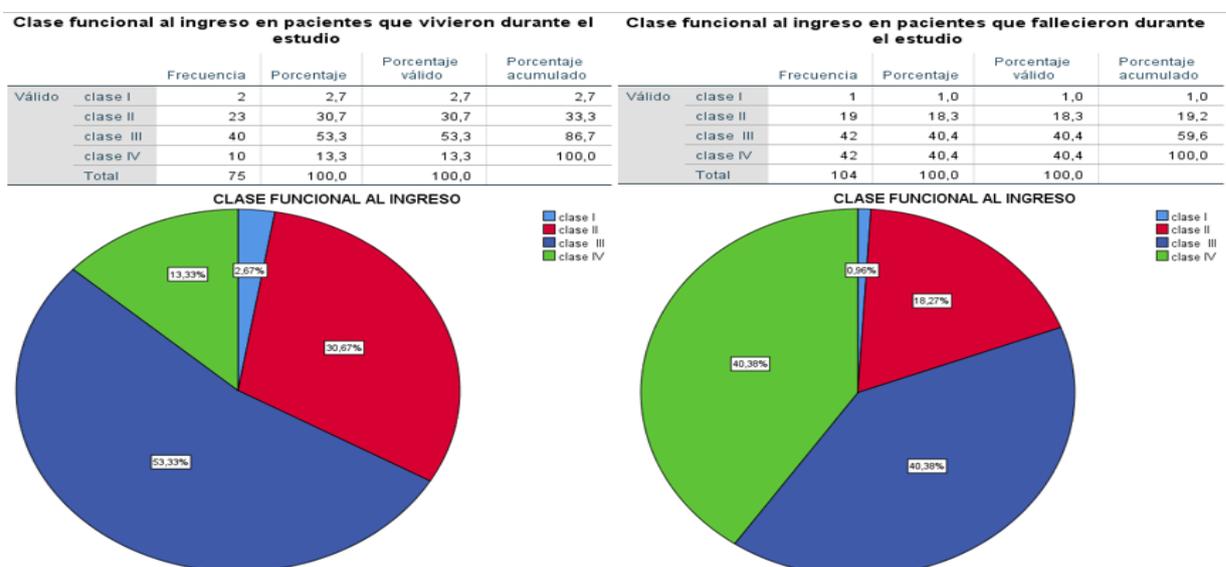


Gráfica 6. Distribución de la etiología de insuficiencia cardiaca por cada grupo de estudio

De igual manera, se analizó la clase funcional al ingreso de los pacientes de acuerdo a la clasificación de la NYHA. Clase I: sin limitación de la actividad física, clase II: limitación leve a la actividad física. Clase III: limitación marcada a la actividad física y clase IV: limitación al reposo.

Los pacientes que vivieron la frecuencia máxima calculada correspondieron a la clase III con 40 pacientes (53.3%); seguido de la clase II con 23 pacientes (30.7%). Posteriormente aquellos en clase IV, 10 pacientes (13.3%). Por último, aquellos en clase I fueron 2 pacientes (2.7%).

En el grupo de pacientes que fallecieron durante el estudio, la frecuencia máxima calculada correspondió a aquellos pacientes que tuvieron una clase funcional III y IV con 42 pacientes cada uno (40.4%) respectivamente. Seguidos de aquellos pacientes con clase II que fueron un total de 19 (18.3%) y por último 1 paciente en clase I (1%). (Gráfica 7).



Gráfica 7. Distribución de la clase funcional por cada grupo de estudio

Se realizaron tablas de contingencia, donde se buscó ver la frecuencia de pacientes que presentaban alguna de las siguientes comorbilidades de acuerdo a los grupos de estudio: diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastorno de ansiedad y depresión, antecedente de infarto agudo al miocardio y antecedente de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica.

- **Diabetes mellitus 2:** del total de la población 84 pacientes presentaron este diagnóstico. 54 de ellos fallecieron y 30 permanecieron vivos a lo largo del estudio. Por otro lado, 95 pacientes no presentaron la enfermedad, de los cuales 50 fallecieron y 45 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(A)**
- **Hipertensión arterial sistémica:** del total de la población 131 pacientes presentaron este diagnóstico. 76 de ellos fallecieron y 55 permanecieron vivos a lo largo del estudio. Por otro lado, 48 pacientes no presentaron la enfermedad, de los cuales 28 fallecieron y 20 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(B)**
- **Tabaquismo:** del total de la población 59 pacientes presentaron este antecedente. 38 de ellos fallecieron y 21 permanecieron vivos a lo largo del estudio. Por otro lado, 120 pacientes no presentaron este antecedente, de los cuales 66 de ellos fallecieron y 54 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(C)**
- **Enfermedad renal crónica:** del total de la población 72 pacientes presentaron este diagnóstico. 53 de ellos fallecieron y 19 permanecieron vivos a lo largo del estudio. Por otro lado, 107 pacientes no presentaron la enfermedad, de los cuales 51 fallecieron y 56 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(D)**

Tabla 2. Tablas de contingencia con relación a comorbilidades

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** del total de la población 52 pacientes presentaron este diagnóstico. 33 de ellos fallecieron y 19 permanecieron vivos a lo largo del estudio. Por otro lado, 127 pacientes no presentaron la enfermedad, de los cuales 71 fallecieron y 56 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(E)**
- **Trastorno de ansiedad y depresión:** del total de la población 14 pacientes presentaron este diagnóstico. 13 de ellos fallecieron y 1 permaneció vivo a lo largo del estudio. Por otro lado, 165 pacientes no presentaron la enfermedad, de los cuales 91 fallecieron y 74 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(F)**
- **Infarto agudo al miocardio:** del total de la población 40 pacientes presentaron este antecedente. 25 de ellos fallecieron y 15 permanecieron vivos a lo largo del estudio. Por otro lado, 139 pacientes no presentaron este antecedente, de los cuales 79 fallecieron y 60 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(G)**
- **Enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica:** del total de la población 9 pacientes presentaron este antecedente; los 9 fallecieron. Por otro lado, 170 pacientes no presentaron este antecedente, de los cuales 95 fallecieron y 75 permanecieron vivos durante el periodo de seguimiento. **(H)**

A. Tabla de contingencia (mortalidad y diabetes mellitus 2)

Recuento

		DM		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	45	30	75
	Defunción	50	54	104
Total		95	84	179

B. Tabla de contingencia (mortalidad e hipertensión arterial sistémica)

Recuento

		HAS		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	20	55	75
	Defunción	28	76	104
Total		48	131	179

C. Tabla de contingencia (mortalidad y tabaquismo)

Recuento

		TABAQUISMO		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	54	21	75
	Defunción	66	38	104
Total		120	59	179

D. Tabla de contingencia (mortalidad y enfermedad renal crónica)

Recuento

		ERC		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	56	19	75
	Defunción	51	53	104
Total		107	72	179

E. Tabla de contingencia (mortalidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

Recuento

		EPOC		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	56	19	75
	Defunción	71	33	104
Total		127	52	179

F. Tabla de contingencia (mortalidad y trastorno de ansiedad y depresión)

Recuento

		DEPRESIÓN		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	74	1	75
	Defunción	91	13	104
Total		165	14	179

G. Tabla de contingencia (mortalidad y antecedente infarto agudo al miocardio)

Recuento

		IM PREVIO		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	60	15	75
	Defunción	79	25	104
Total		139	40	179

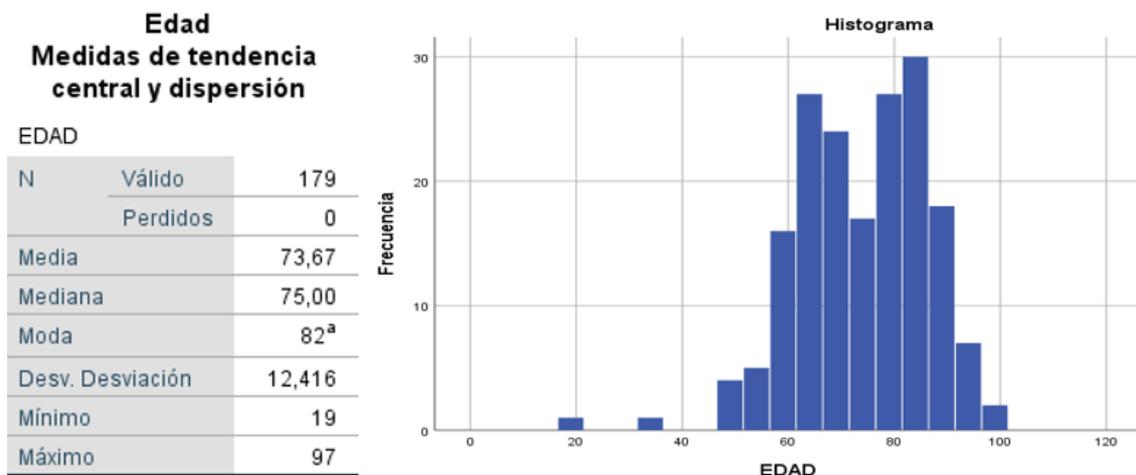
H. Tabla de contingencia (mortalidad y antecedente enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico)

Recuento

		EVC		Total
		No	Si	
POBLACIÓN	Vivos	75	0	75
	Defunción	95	9	104
Total		170	9	179

Tablas 2 y 3. Tablas de contingencia con relación a comorbilidades (1)(2)

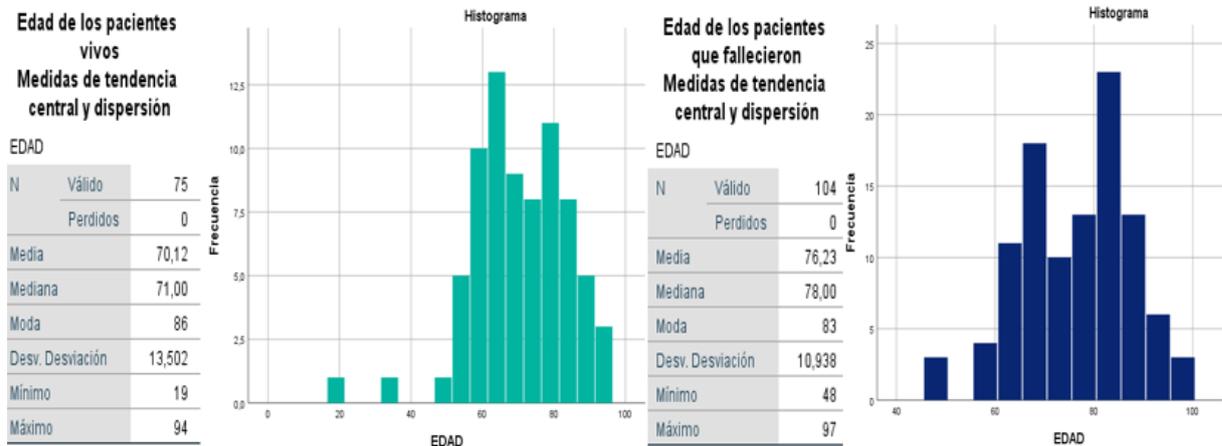
De la población total de pacientes con base en la edad, se obtuvieron las medidas de tendencia central. Se obtuvo una media de 73.67 años, con una moda de 82 y mediana de 85 años, con una edad mínima de 19 años y máxima de 97 años. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 12.416 (Gráfica 8).



Gráfica 8. Histograma que representa la distribución de la edad de los pacientes de la población total

De acuerdo a cada grupo de estudio se obtuvieron estas medidas. En el grupo de pacientes que vivieron la edad media fue de 70.12, con una mediana de 71 y una moda de 86. Con un mínimo de 19 y un máximo de 94. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 13.502.

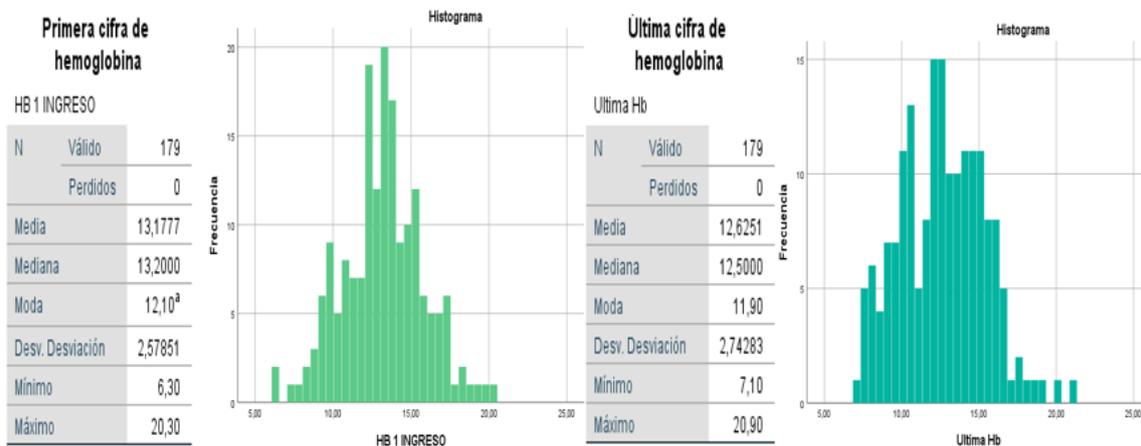
En el grupo de pacientes que fallecieron la edad media fue de 76.23, con una mediana de 78 y una moda de 83. Con un mínimo de 49 y un máximo de 97. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 10.938 (Gráfica 9).



Gráfica 9. Histograma que representa la distribución de la edad de los pacientes por cada grupo de estudio.

De la población total de pacientes se analizó la primera cifra de hemoglobina de cada paciente. Se obtuvo una media de 13.17 g/dl, con una moda de 12 g/dl y mediana de 13.2 g/dl, con una mínima de 6.3 g/dl y máxima de 20.3 g/dl. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 2.57.

De igual manera, se analizó la última cifra de hemoglobina de cada paciente. Se obtuvo una media de 12.62 g/dl, con una moda de 11.9 g/dl y mediana de 12.5 g/dl, con una mínima de 7.1 mg/dl y máxima de 20.9 g/dl. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 2.74(Gráfica 10).

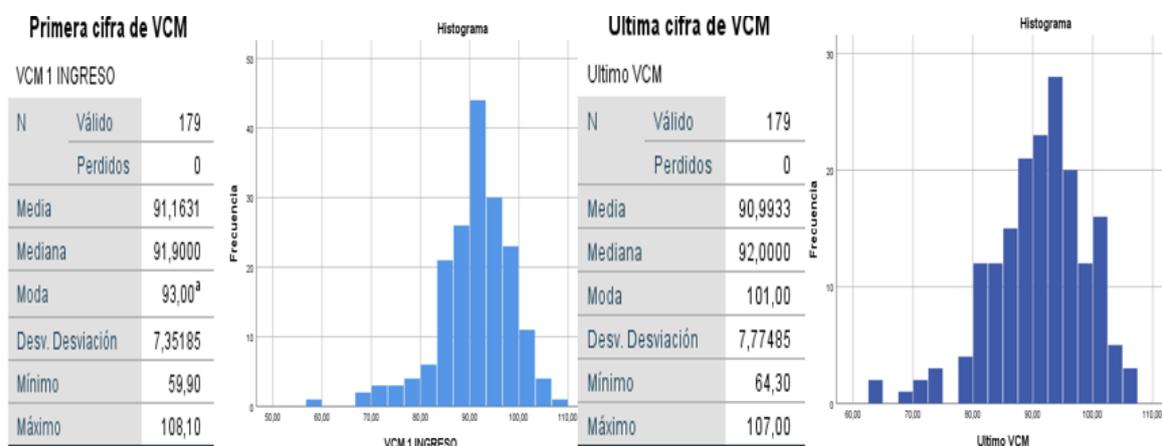


Gráfica 10. Histograma que representa la distribución de la primera y última cifra de hemoglobina de cada paciente.

Se analizó la primera cifra de volumen corpuscular medio de cada paciente. Se obtuvo una media de 91.9 fl, una moda de 93 fl y mediana de 91.9 fl, con una

mínima de 59.9 fl y máxima de 108.1fl. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 7.35.

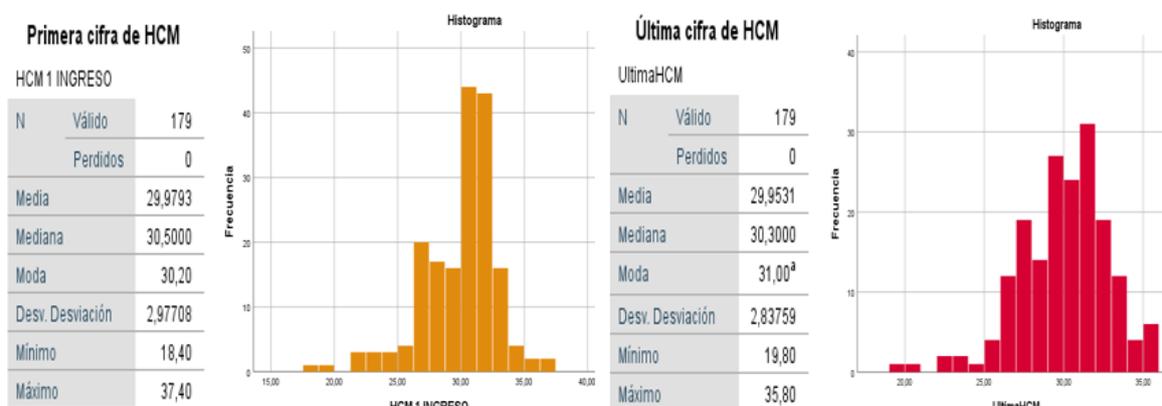
Así mismo, se analizó la última cifra de volumen corpuscular medio de cada paciente. Se obtuvo una media de 90.9 fl, una moda de 101 fl y mediana de 92 fl, con una mínima de 64.3 fl y máxima de 107 fl. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 7.77(Gráfica 11).



Gráfica 11. Histograma que representa la distribución de la primera y última cifra de volumen corpuscular medio de cada paciente.

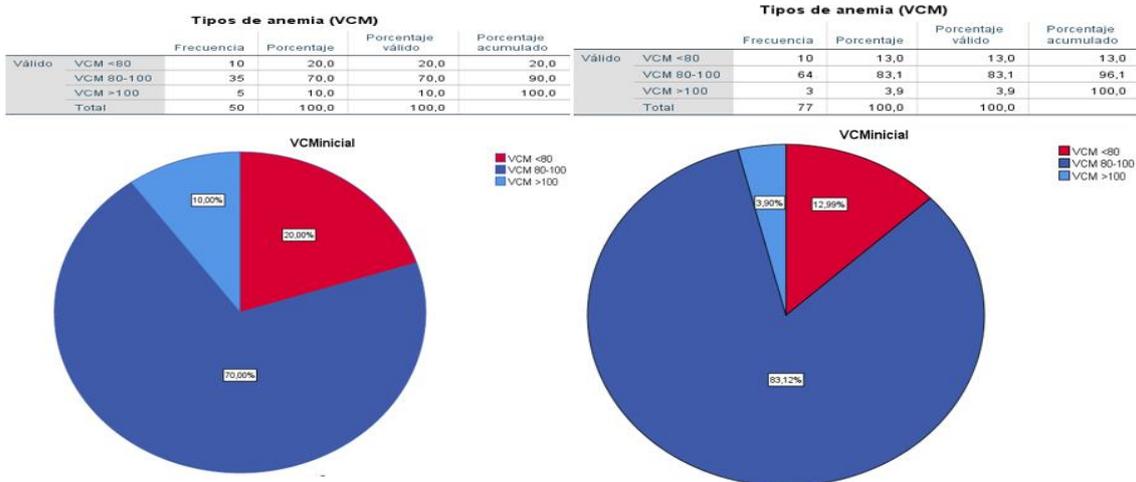
De igual manera, se analizó la primera cifra de hemoglobina corpuscular medio de cada paciente. Se obtuvo una media de 29.9 pg, una moda de 30,2 fl y mediana de 30.5 fl, con una mínima de 18.4 pg y máxima de 37.4 pg. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 7.35.

Así mismo, se analizó la última cifra de hemoglobina corpuscular media de cada paciente. Se obtuvo una media de 29.9 pg, una moda de 31 pg y mediana de 30.3 pg, con una mínima de 19.9.3 pg y máxima de 35.8 pg. Por último, dentro de las medidas de dispersión se obtuvo una desviación estándar de 2.83 (Gráfica 12).



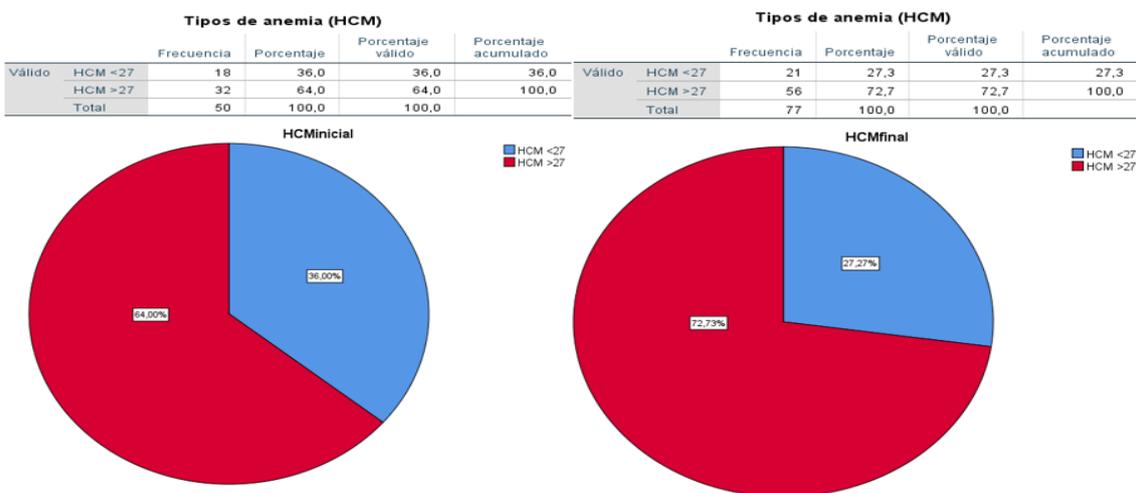
Gráfica 12. Histograma que representa la distribución de la primera y última cifra de hemoglobina corpuscular media de cada paciente.

Se analizó a todos los pacientes con hemoglobina inicial y final <12 g/dl y se agruparon acorde a los niveles de volumen corpuscular medio (VCM). Al inicio del estudio 50 pacientes presentaron anemia (hemoglobina <12 g/dl). 10 de ellos con VCM <80 fl (20%), 35 VCM de 80-100 fl (70%), y 5 VCM >100 fl (10%). Al final del estudio 77 pacientes presentaron anemia (hemoglobina <12 g/dl). 10 de ellos con VCM <80 fl (13%), 64 VCM de 80-100 fl (83.1%), y 3 VCM >100 fl (3.9%).



Gráfica 13: Porcentaje y tipo de anemia al inicio y al final del estudio (VCM)

De igual manera, se analizaron las cifras de hemoglobina corpuscular media (HCM) en todos los pacientes con hemoglobina inicial y final <12 g/dl. Al inicio del estudio 50 pacientes presentaron anemia (hemoglobina <12 g/dl). 18 de ellos con HCM <27 pg (36%), y 32 HCM >27pg (64%). Al final del estudio 77 pacientes presentaron anemia (hemoglobina <12 g/dl). 21 de ellos con HCM <27 pg (27.3%), y 56 con HCM >27 pg (83.1%).



Gráfica 14: Porcentaje y tipo de anemia al inicio y al final del estudio (HCM)

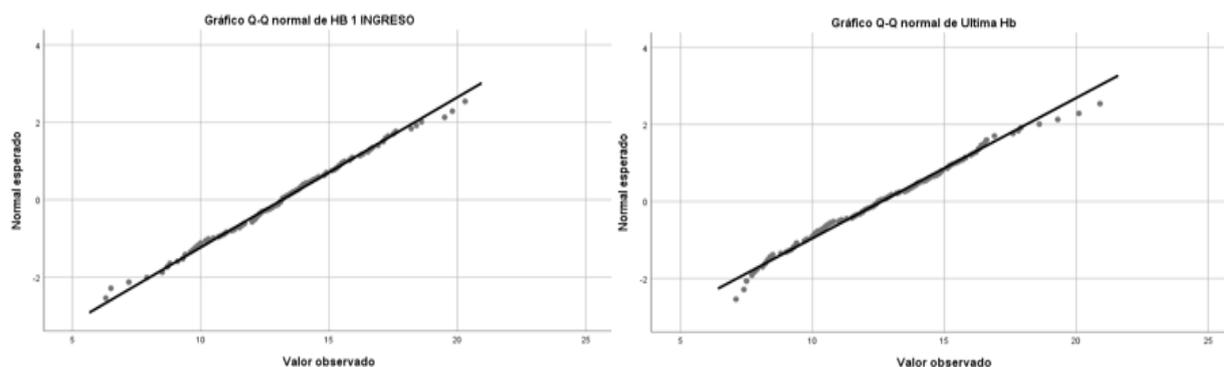
9.2 ANÁLISIS DE DATOS

Se verificó el supuesto de normalidad de las variables numéricas (hemoglobina de ingreso y última hemoglobina) de cada paciente en la población total. Con la prueba Kolmogórov-Smirnov; ya que es una muestra que está conformada por más de 30 pacientes (Tabla 4).

Pruebas de normalidad			
	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
HB 1 INGRESO	,053	179	,200 [*]
Ultima Hb	,055	179	,200 [*]

Tabla 4. Prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Con una significancia de .200 con 179 grados de libertad tanto para hemoglobina de ingreso como para la última cifra de hemoglobina de cada paciente. Al ser ambos datos mayores al valor de alfa (0.05) Indica que los datos provienen de una distribución normal (Gráfica 15).



Gráfica 15: Gráfica Q-Q de normalidad de hemoglobina de ingreso y última hemoglobina.

Posteriormente se realizó la prueba T de student para dos muestras relacionadas (primera y última cifra de hemoglobina) (Tabla 5).

Estadísticas de muestras emparejadas (población total)					
Prueba T		Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Par 1	HB 1 INGRESO	13,1777	179	2,57851	,19273
	Ultima Hb	12,6251	179	2,74283	,20501

Tabla 5. Estadística de muestras relacionadas.

La media de hemoglobina de ingreso fue de 13.17 g/dl, mientras que la media de la última cifra de hemoglobina fue de 12.65 g/dl con una significancia de .000, que fue menor al nivel de alfa (0.05). Por lo que se puede aceptar la hipótesis de investigación (H1) (Tabla 6).

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	HB 1 INGRESO - Ultima Hb	,55251	2,00738	,15004	,25643	,84860	3,682	178	,000

Tabla 6. Significancia de T de student para dos muestras relacionadas.

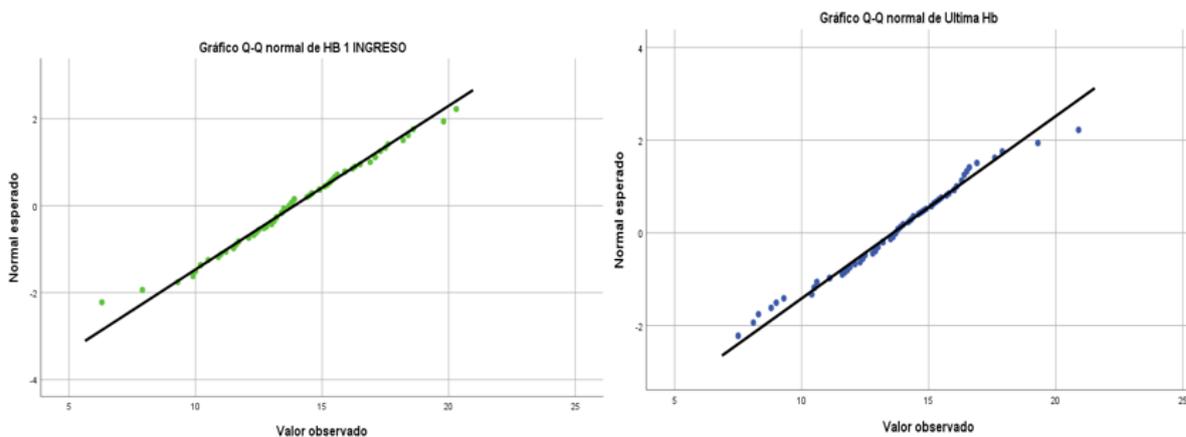
Así mismo, se verificó el supuesto de normalidad de estas variables en cada uno de los grupos de estudio. En la población que permaneció viva, durante el periodo de seguimiento, los resultados de la prueba Kolmogórov-Smirnov; fueron los siguientes (Tabla 7).

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
HB 1 INGRESO	,073	75	,200 [*]
Ultima Hb	,058	75	,200 [*]

Tabla 7. Prueba de Kolmogórov-Smirnov en población que permaneció viva durante el estudio.

Se obtuvo una significancia de .200 con 75 grados de libertad tanto para hemoglobina de ingreso como para la última cifra de hemoglobina de cada paciente. Al ser ambos datos mayores al valor de alfa (0.05) Indica que los datos provienen de una distribución normal (Gráfica 16).



Gráfica 16: Gráfica Q-Q de normalidad de hemoglobina de ingreso y última hemoglobina en población que permaneció viva durante el estudio.

Posteriormente se realizó la prueba T de student para dos muestras relacionadas (primera y última cifra de hemoglobina) (Tabla 8).

**Estadísticas de muestras emparejadas
(población que permaneció viva a lo largo del estudio)**

		Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Par 1	HB 1 INGRESO	13,9000	75	2,65676	,30678
	Ultima Hb	13,6000	75	2,54335	,29368

Tabla 8. Estadística de muestras relacionadas (población que permaneció viva durante el estudio).

La media de hemoglobina de ingreso fue de 13.9 g/dl, mientras que la media de la última cifra de hemoglobina fue de 13.6 g/dl, con una significancia de .000, que fue menor al nivel de alfa (0.05). Por lo que se puede aceptar la hipótesis de investigación (H1) (Tabla 9).

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	HB 1 INGRESO - Ultima Hb	,55251	2,00738	,15004	,25643	,84860	3,682	178	,000

Tabla 9. Significancia de T de student para dos muestras relacionadas (población que permaneció viva durante el estudio).

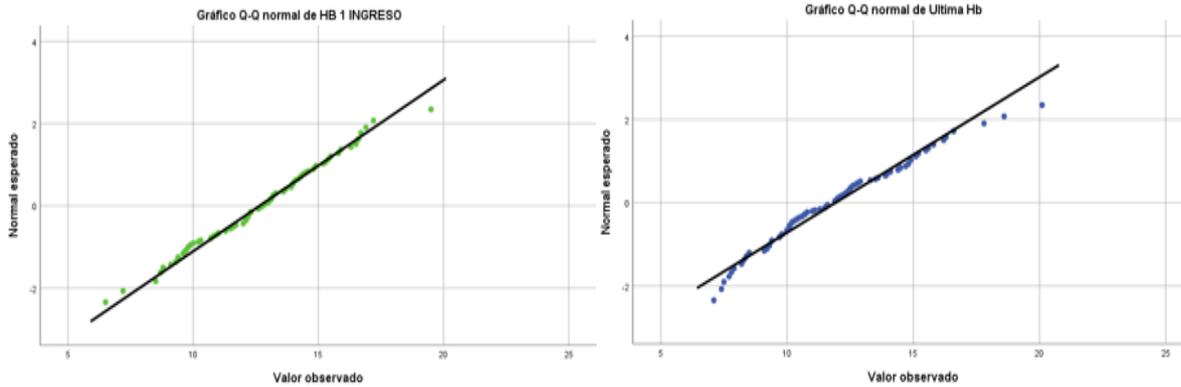
Por último, en la población que falleció, los resultados de la prueba Kolmogórov-Smirnov; fueron los siguientes (Tabla 10).

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
HB 1 INGRESO	,072	104	,200 [*]
Ultima Hb	,080	104	,099

Tabla 10. Prueba de Kolmogórov-Smirnov en población que falleció durante el estudio.

Se obtuvo una significancia de .200 con 104 grados de libertad tanto para hemoglobina de ingreso como para la última cifra de hemoglobina de cada paciente. Al ser ambos datos mayores al valor de alfa (0.05) Indica que los datos provienen de una distribución normal (Gráfica 17).



Gráfica 17: Gráfica Q-Q de normalidad de hemoglobina de ingreso y última hemoglobina en población que falleció durante el estudio.

De igual forma, se realizó la prueba T de student para dos muestras relacionadas (primera y última cifra de hemoglobina) (Tabla 11).

Estadísticas de muestras emparejadas (población que falleció a lo largo del estudio)

		Media	N	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Par 1	HB 1 INGRESO	12,6567	104	2,40104	,23544
	Ultima Hb	11,9221	104	2,67632	,26244

Tabla 11. Estadística de muestras relacionadas (población que falleció durante el estudio).

La media de hemoglobina de ingreso fue de 12.65 g/dl, mientras que la media de la última cifra de hemoglobina fue de 11.92 g/dl, con una significancia de .000, que fue menor al nivel de alfa (0.05). Por lo que se puede aceptar la hipótesis de investigación (H1) (Tabla 12).

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	HB 1 INGRESO - Ultima Hb	,73462	2,01141	,19724	,34345	1,12578	3,725	103	,000

Tabla 12. Significancia de T de student para dos muestras relacionadas (población que falleció durante el estudio).

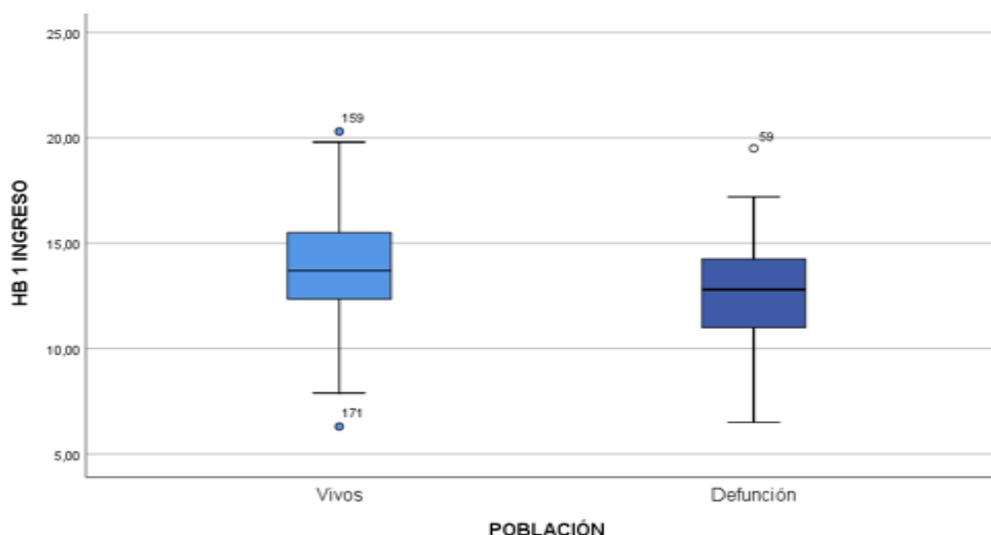
Por otro lado, se buscó identificar la T de Student para muestras independientes. Con relación a la variable de hemoglobina al ingreso y última cifra de hemoglobina de cada paciente respectivamente. Comparando dichas cifras en la población que permaneció viva y la que falleció durante el estudio.

Se verificó el supuesto de normalidad de la variable numérica (hemoglobina de ingreso) de cada paciente con la prueba Kolmogórov-Smirnov (Tabla 13).

Pruebas de normalidad		Kolmogorov-Smirnov ^a		
	POBLACIÓN	Estadístico	gl	Sig.
HB 1 INGRESO	Vivos	,073	75	,200 [*]
	Defunción	,072	104	,200 [*]

Tabla 13. Prueba de Kolmogórov-Smirnov para hemoglobina de ingreso en ambos grupos de estudio.

Se obtuvo una significancia de .200 en ambos grupos, con 75 grados de libertad para el grupo de pacientes que permanecieron vivos y 104 grados de libertad para pacientes que fallecieron. Al ser ambos datos mayores al valor de alfa (0.05) Indica que los datos provienen de una distribución normal (Gráfica 18).



Gráfica 18. Gráfica de caja de hemoglobina de ingreso en pacientes vivos y pacientes que fallecieron durante el estudio.

Posteriormente se estimó el supuesto de igualdad de varianza por la prueba de Levene, donde se obtuvo un P-valor de .47, el cual es superior al valor de alfa .05. Por lo que se concluye las varianzas son iguales.

Para la prueba T de Student donde se obtuvo una significancia de .001, que es menor al valor de alfa (.05) Por lo que se puede aceptar la hipótesis de investigación (H1) (Tabla 14).

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
HB 1 INGRESO	Se asumen varianzas iguales	,523	,470	3,268	177	,001	1,24327	,38041	,49255	1,99398
	No se asumen varianzas iguales			3,215	149,567	,002	1,24327	,38671	,47915	2,00739

Tabla 14. Significancia de prueba de Levene y T de student para hemoglobina de ingreso en ambos grupos de estudio.

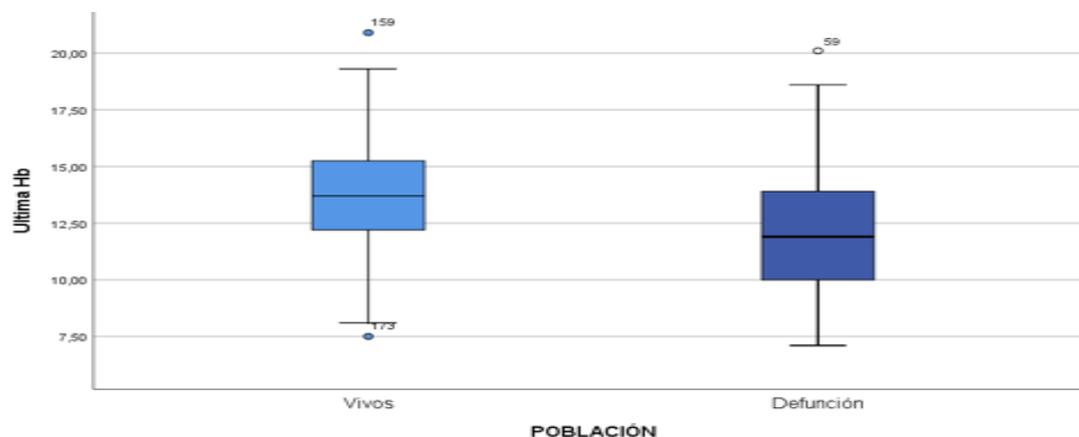
Así mismo, se verificó el supuesto de normalidad de la variable numérica (última hemoglobina) de cada paciente con la prueba Kolmogórov-Smirnov. (Tabla 15).

Pruebas de normalidad

		Kolmogorov-Smirnov ^a		
POBLACIÓN		Estadístico	gl	Sig.
Ultima Hb	Vivos	,058	75	,200 [*]
	Defunción	,080	104	,099

Tabla 15. Prueba de Kolmogórov-Smirnov para última cifra de hemoglobina en ambos grupos de estudio.

Se obtuvo una significancia de .200 en ambos grupos, con 75 grados de libertad para el grupo de pacientes que permanecieron vivos y 104 grados de libertad para pacientes que fallecieron. Al ser ambos datos mayores al valor de alfa (0.05) Indica que los datos provienen de una distribución normal (Gráfica 19).



Gráfica 19. Gráfica de caja de última cifra de hemoglobina en pacientes vivos y pacientes que fallecieron durante el estudio.

Posteriormente se estimó el supuesto de igualdad de varianza por la prueba de Levene, donde se obtuvo un P-valor de .381, el cual es superior al valor de alfa .05. Por lo que se concluye las varianzas son iguales.

Para la prueba T de Student donde se obtuvo una significancia de .000, que es menor al valor de alfa (.05) Por lo que se puede aceptar la hipótesis de investigación (H1) (Tabla 16).

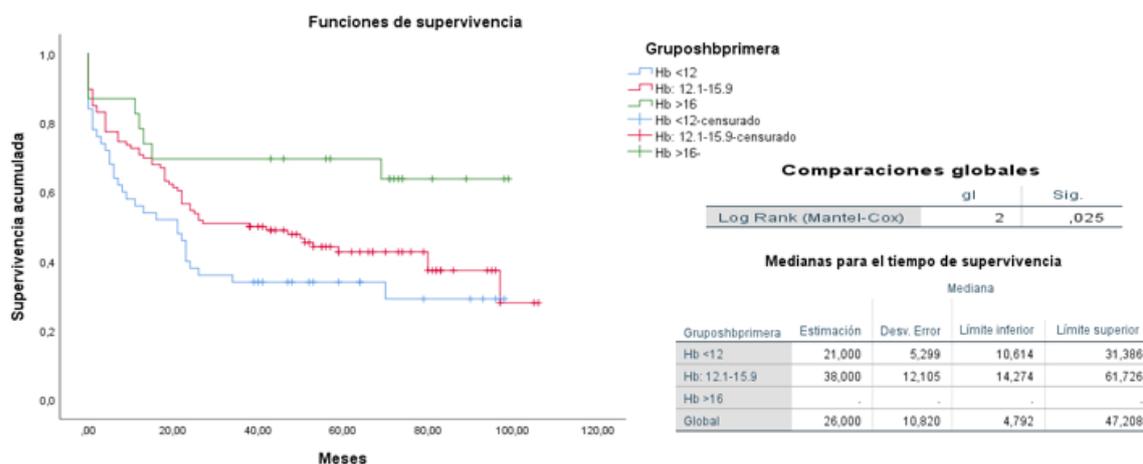
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Ultima Hb	Se asumen varianzas iguales	,773	,381	4,225	177	,000	1,67788	,39713	,89416	2,46161
	No se asumen varianzas iguales			4,260	164,163	,000	1,67788	,39385	,90021	2,45556

Tabla 16. Significancia de prueba de Levene y T de student para hemoglobina de ingreso en ambos grupos de estudio.

Análisis de supervivencia

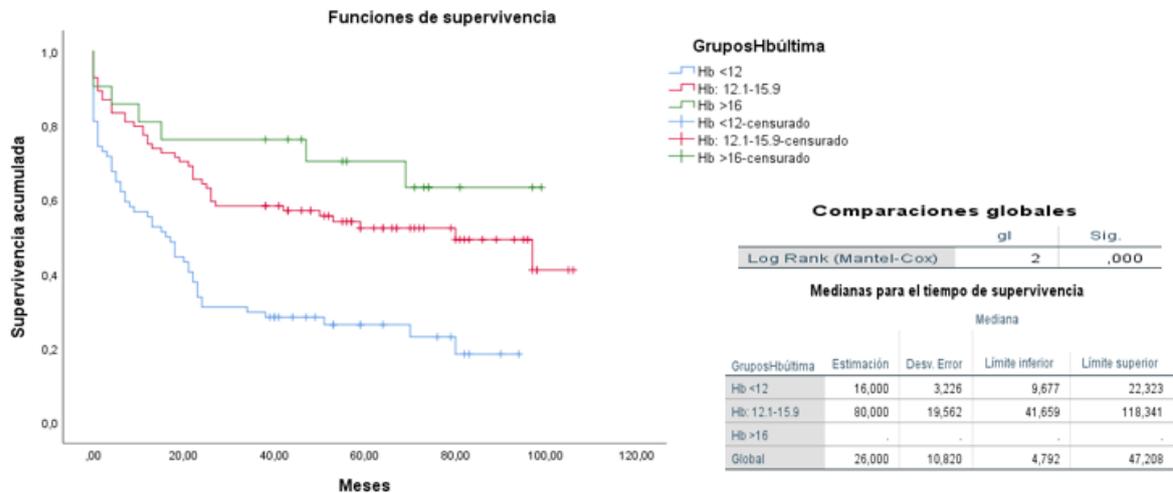
Se realizó un análisis de supervivencia univariado de cada variable en estudio, (grupo etario, hemoglobina de ingreso, última cifra de hemoglobina, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastorno de ansiedad y depresión, antecedente de infarto agudo al miocardio, antecedente de enfermedad vascular de tipo isquémica y número de hospitalizaciones); representado por un estimador de Kaplan-Meier. Se adjuntaron aquellas que fueron estadísticamente significativas.

Se estimó la cifra de hemoglobina de cada paciente al inicio del estudio y se agruparon en 3 grupos. Aquellos con hemoglobina <12 g/ dl, tuvieron una mediana de supervivencia de 21 meses (10.6-31.3 IC 95%). Los que tuvieron una hemoglobina de 12.1-15.9 g/dl tuvieron una mediana de 38 meses (14.2-61.7 IC 95%). No se alcanzó la mediana en aquellos con hemoglobina >16 g/dl. Se obtuvo una ($p=.025$) (Gráfica 20).



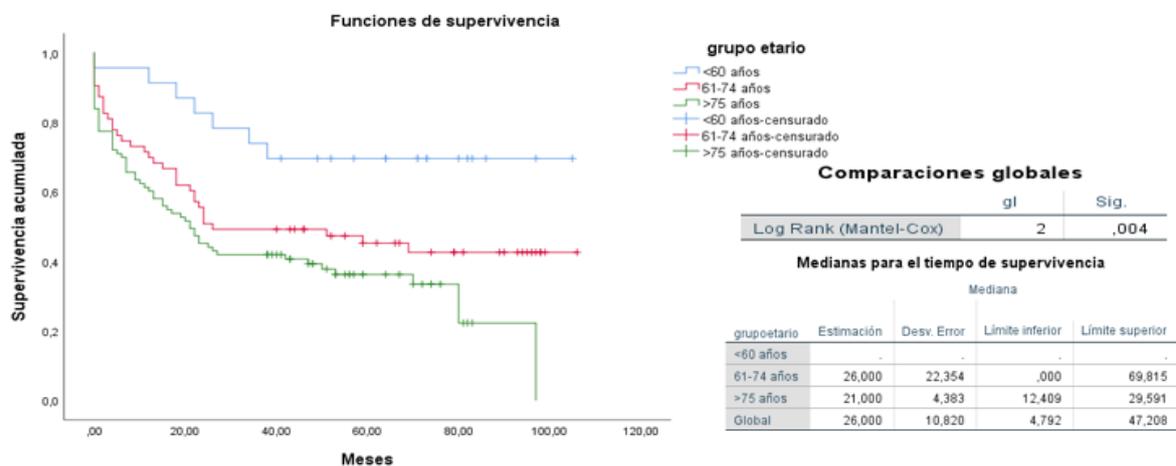
Gráfica 20. Curva de Kaplan Meier (primera cifra de hemoglobina)

De igual forma, se estimó la última cifra de hemoglobina de cada paciente y se agrupó esta variable en aquellos con hemoglobina <12 g/ dl, se obtuvo una mediana de supervivencia de 16 meses (9.6-22.3) IC 95%), aquellos con hemoglobina de 12.1-15.9 mg/dl tuvieron una mediana de 80 meses (41.6-118.3 IC 95%) .No se alcanzó la media en el grupo con hemoglobina >16 g/dl. Se obtuvo una p=.000 (Gráfica 21).



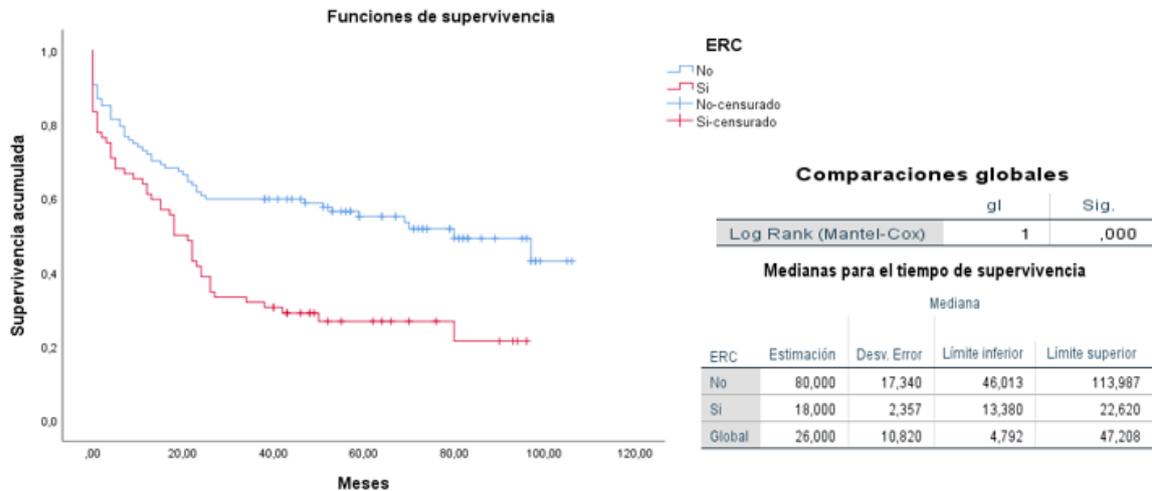
Gráfica 21. Curva de Kaplan Meier (última cifra de hemoglobina)

Se agrupó a los pacientes con base a un rango de edad. No se alcanzó la mediana en los menores de 60 años. En el grupo de 61-74 años se obtuvo una mediana de supervivencia de 26 meses (0-69.8 IC 95%). Los mayores a 75 años tuvieron una mediana de supervivencia de 21 meses (12.4-29.5 IC 95%). Se obtuvo una p=.004 (Gráfica 22).



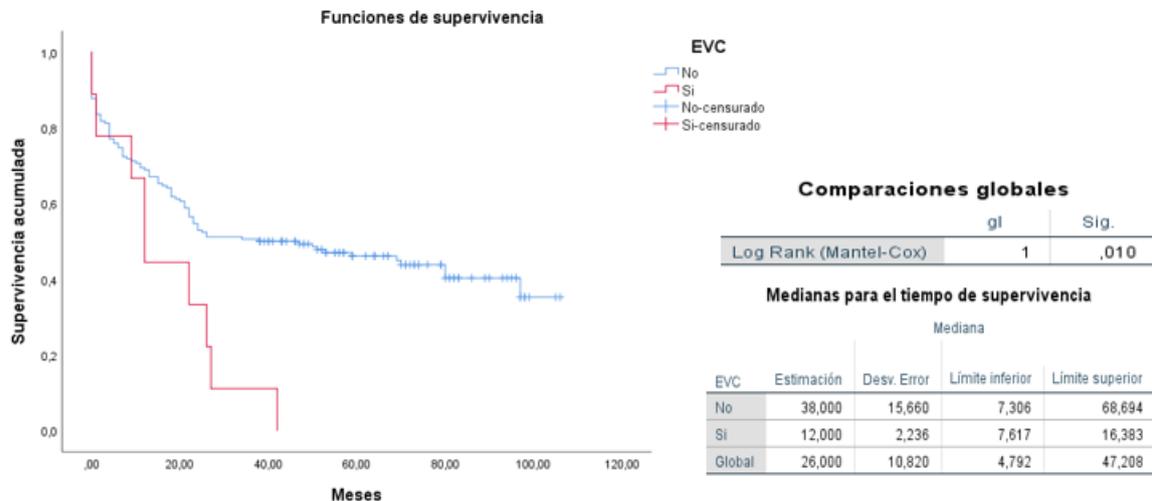
Gráfica 22. Curva de Kaplan Meier (grupo etario)

Los pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica tuvieron una mediana de supervivencia de 18 meses (13.3-22.6 IC 95). En aquellos sin este antecedente la mediana de supervivencia fue de 80 meses (46-113.9 IC 95). Se obtuvo una $p=.000$ (Gráfica 23).



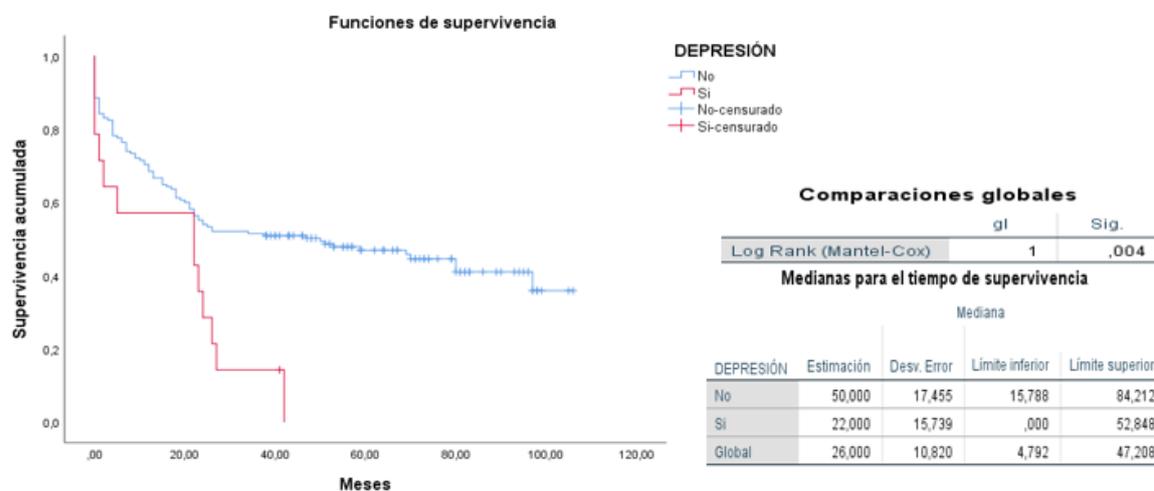
Gráfica 23. Curva de Kaplan Meier (enfermedad renal crónica)

Los pacientes con antecedente de enfermedad vascular de tipo isquémica tuvieron una mediana de supervivencia de 12 meses (7.6-16.3 IC 95%). En aquellos sin este antecedente la mediana de supervivencia fue de 38 meses (7.3-68.6 IC 95%). Se obtuvo una $p=.01$ (Gráfica 24).



Gráfica 24. Curva de Kaplan Meier (enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica)

Los pacientes con antecedente de trastorno de ansiedad y depresión tuvieron una mediana de supervivencia de 22 meses (0-52.8 IC 95%). En aquellos sin este antecedente tuvieron una mediana de 50 meses (15.7-84.2 IC 95%). Se obtuvo una $p=.004$ (Gráfica 25).



Gráfica 25. Curva de Kaplan Meier (trastorno de ansiedad y depresión)

Análisis de regresión de cox

Se realizó un análisis multivariable de riesgos proporcionales con el método paso a paso (stepwise) hacia adelante; para valorar el efecto independiente de las variables obtenidas con una ($p=.005$) en el modelo univariado representado por un estimador de Kaplan-Meier. Las variables fueron las siguientes: primera y última cifra de hemoglobina, grupo etario, enfermedad renal crónica, trastorno de ansiedad y depresión y antecedente de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica.

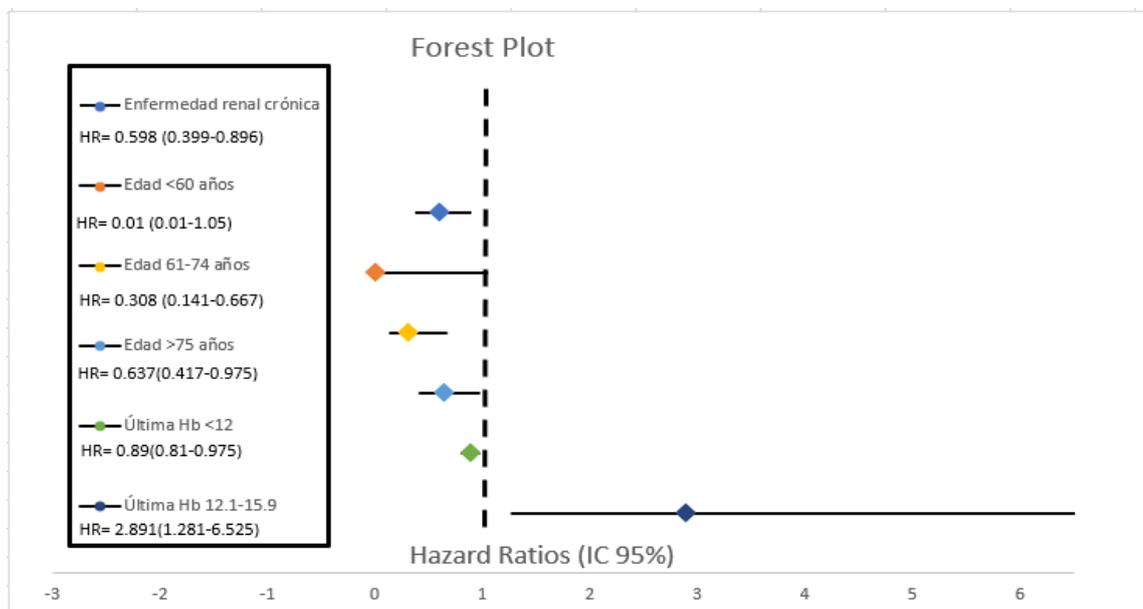
El análisis de regresión múltiple sostuvo a la enfermedad renal crónica ($HR=.598$; IC 95%, .399-.896; $p=.013$), edad <60 años ($HR=.01$; IC 95%, .01-.1.05; $p=.004$), edad 61-74 años ($HR=.308$; IC 95%, .141-.677; $p=.003$), edad >75 años ($HR=.637$; IC 95%, .417-.975; $p=.038$), última cifra de hemoglobina <12 g/dl ($HR=.89$; IC 95%, .810-.975; $p=.000$) y última cifra de hemoglobina 12.1-15.9 g/dl ($HR=2.891$; IC 95%, 1.281-6.525; $p=.011$). Como variables clínicas significativas asociadas a mortalidad (Tabla 17).

Por último, se representan los resultados del modelo de regresión de cox de forma gráfica mediante Forest Plot para representar la relación entre las variables (Gráfica 26).

**Variables en la ecuación
(Modelo de regresión de Cox)**

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	Última Hb <12	-,17	,04	20,181	2	,000	,84	,77	,91
	Última Hb 12.1-15.9	1,269	,403	9,891	1	,002	3,556	1,613	7,839
	Última Hb >16	,467	,409	1,303	1	,254	1,595	,715	3,558
Paso 2	EVC	-1,004	,357	7,889	1	,005	,366	,182	,738
	Última Hb <12	-1,75	,04	21,884	2	,000	,84	,78	,91
	Última Hb 12.1-15.9	1,243	,404	9,471	1	,002	3,466	1,571	7,651
	Última Hb >16	,374	,412	,823	1	,364	1,454	,648	3,262
Paso 3	EVC	-,899	,360	6,245	1	,012	,407	,201	,824
	Edad <60 años	,03	,01	9,524	2	,009	1,03	1,01	1,05
	Edad 61-74 años	-1,168	,401	8,471	1	,004	,311	,142	,683
	Edad >75 años	-,341	,215	2,516	1	,113	,711	,467	1,084
	Última Hb <12	-,16	,04	22,426	2	,000	,86	,79	,93
	Última Hb 12.1-15.9	1,260	,405	9,691	1	,002	3,525	1,595	7,794
	Última Hb >16	,374	,415	,811	1	,368	1,453	,644	3,277
	EVC	-,899	,360	6,245	1	,012	,407	,201	,824
Paso 4	ERC	-,426	,216	3,908	1	,048	,653	,428	,996
	EVC	-,662	,377	3,079	1	,079	,516	,246	1,081
	Edad <60 años	,03	,01	9,993	2	,007	1,03	1,02	1,05
	Edad 61-74 años	-1,144	,402	8,108	1	,004	,319	,145	,700
	Edad >75 años	-,415	,219	3,600	1	,058	,661	,430	1,014
	Última Hb <12	-,18	,04	18,108	2	,000	,88	,80	,95
	Última Hb 12.1-15.9	1,087	,416	6,844	1	,009	2,966	1,313	6,697
	Última Hb >16	,252	,421	,359	1	,549	1,287	,564	2,935
Paso 5	ERC	-,514	,206	6,211	1	,013	,598	,399	,896
	Edad <60 años	,01	,01	11,027	2	,004	,01	,01	1,05
	Edad 61-74 años	-1,176	,401	8,615	1	,003	,308	,141	,677
	Edad >75 años	-,451	,217	4,318	1	,038	,637	,417	,975
	Última Hb <12	-,16	,04	16,363	2	,000	,89	,81	,975
	Última Hb 12.1-15.9	1,062	,415	6,532	1	,011	2,891	1,281	6,525
	Última Hb >16	,293	,418	,491	1	,483	1,341	,590	3,044

Tabla 17. Modelo de regresión de cox



Gráfica 26: Forest Plot (Hazard Ratios)

10. Discusión

La disminución en las cifras de hemoglobina por debajo de 16 g/dl se asociaron a un incremento significativo con el riesgo de muerte. (HR= 2.891)

En pacientes con anemia, de tipo normocítica normocrómica, hemoglobina igual o <12 g/dl (HR=.598) y aquellos con antecedente de enfermedad renal crónica (HR=.89) tuvieron una asociación significativa presentando una disminución de la progresión de la insuficiencia cardíaca y por ende mortalidad. Hecho que se asociaría como factor de protección. Por lo que, se infiere que la terapia de sustitución renal y el tratamiento (eritropoyetina y hierro parenteral) que se les proporcione a este subgrupo incrementaron el tiempo de supervivencia. Se debe de reconocer que el tamaño de la muestra, aunque representativa, es pequeña, por lo cual se recomienda realizar una nueva línea de investigación enfocada en esta asociación.

Por último, se observó una tendencia lineal con relación significativa entre el grupo etario y el riesgo de mortalidad.

Diversos estudios han analizado la relación de la disminución de las cifras de hemoglobina y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En una cohorte retrospectiva por Abebe *et al*, estudiaron a 370 pacientes con insuficiencia cardíaca en el modelo covariable no encontraron una relación estadísticamente significativa entre las cifras de hemoglobina y mortalidad. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, se observó una tendencia lineal con relación significativa entre el grupo etario y mortalidad ($p=.001$, HR 1.041, IC 95%).(31).

A pesar de que se trata de un estudio similar al nuestro no se encontró relación entre las cifras de hemoglobina y el desenlace, probablemente debido a que en este estudio la muestra se tomó al momento del ingreso solamente y como se ha mencionado previamente, la relación entre ambas variables es un proceso dinámico con relación a la gravedad de la enfermedad.

Giolo *et al*, analizaron una cohorte donde estudiaron a 500 pacientes, la comorbilidad con mayor prevalencia fue la hipertensión arterial sistémica (63%), al igual que en nuestro estudio. En el modelo covariable encontraron una relación proporcional estadísticamente significativa entre la edad ($p.048$) y las cifras de creatinina ($p.013$) con la mortalidad; de igual forma se observó una relación inversamente proporcional con las cifras de hemoglobina ($p.026$) y mortalidad. Se presentó una relación significativa al igual que en nuestro estudio, con relación a los niveles de creatinina.(32) Sin embargo, la variable en este estudio fue cuantitativa y la utilizada en el nuestro fue dicotómica (diagnóstico establecido de enfermedad renal crónica).

Por último, las variables de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus 2 no tuvieron una relación estadísticamente significativa con mortalidad en el

modelo univariado por el estimador de Kaplan-Meier misma situación que se presentó en nuestro estudio.

Smith *et al*, analizaron una cohorte de 24331 pacientes, para estudiar relación de la enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca, agrupando a los pacientes en variables categóricas, de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular (TFG) de acuerdo a la clasificación de KDIGO encontrando una relación no lineal significativa con entre estas variables. Sin embargo, el punto de corte en el cual la mortalidad incremento en este estudio fue a partir de una TFG <45 ml/min/1.73 m² con un HR 1.16 en pacientes con FEVI preservada y un HR 1.29 en pacientes con FEVI disminuida. (33) Al igual que en nuestro estudio se hace mención de que la terapia de sustitución renal incrementa el periodo de supervivencia en los pacientes con enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiaca.

Varadarajan *et al*, analizaron la relación de las cifras de hemoglobina de manera inicial con mortalidad en pacientes con FEVI $<40\%$, presentando una relación significativa inversamente proporcional ($p=.003$). (34) Sin embargo, a pesar de que el resultado coincide con el de nuestro estudio; nosotros no utilizamos la FEVI como una de las variables en estudio.

Gyeongsil *et al*, analizaron una cohorte de 292,194 pacientes, para estudiar la relación de los cambios en las cifras de hemoglobina con el riesgo de muerte de causa cardiovascular. A diferencia de nuestro estudio, ellos encontraron que un incremento en las cifras de hemoglobina >16 g/dl tenía un incremento en la mortalidad por causa cardiovascular (HR 1.39); misma situación que con cifras iguales o menores de 12 g/dl (HR 1.10). (35)

Este es el primer estudio que correlaciona como factor de riesgo independiente la asociación de la variabilidad de las cifras de hemoglobina (16 g/dl o menores) y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Es importante mencionar que no se observó correlación significativa entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina y el número de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca.

El identificar la variabilidad de las cifras de hemoglobina de manera oportuna puede ser una herramienta efectiva para tomar las acciones necesarias y disminuir el riesgo de mayor mortalidad observada en los pacientes con insuficiencia cardíaca y variación de la hemoglobina.

11. Conclusiones

Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que existe una relación estadísticamente significativa ($p= 0.011$) entre la variabilidad de las cifras de hemoglobina definida como la diferencia de 0.5 gr/dl o mayor en dos mediciones diferentes y el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca, destacando que esto únicamente se observó cuando la hemoglobina es menor a 16 gr/dl en los pacientes atendidos en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de enero 2010- febrero 2019.

La enfermedad renal crónica ($p=.013$) en asociación a anemia principalmente de tipo normocítica normocrómica ($p=.000$) (tipo de anemia con mayor prevalencia en el estudio) tuvieron una asociación significativa disminuyendo la progresión de la insuficiencia cardíaca y por ende mortalidad.

Por último, no se identificó una relación significativa entre el número de hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Este estudio está sujeto a algunas limitantes, la primera de ellas el sesgo. Es un estudio observacional retrospectivo por lo que los datos obtenidos del sistema electrónico pudieran presentar una variabilidad inter-observador amplia (médico que realizó la valoración en un momento determinado). Así mismo es importante mencionar que, se requieren ensayos aleatorizados controlados multicéntricos con una muestra más grande, ya que variables que pudieron ser estadísticamente significativas no fueron evidentes.

Pese a ello, consideramos que nuestro estudio provee información que pudiera mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y servir como punto de partida para en un futuro continuar con una línea de investigación en esta área.

12. Recomendaciones

De acuerdo a los resultados obtenidos, sugerimos que se tome en cuenta la variabilidad de las cifras de hemoglobina, como factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca hospitalizados en el Hospital Central Norte, con el propósito de prevenir e identificar un deterioro clínico y hemodinámico de manera oportuna en esta población.

Consideramos relevante incidir en intervenciones de salud pública para modificar los factores de riesgo que incrementan los cambios en la hemoglobina, haciendo énfasis en una alimentación adecuada, en un manejo multidisciplinario en pacientes con insuficiencia cardiaca (cardiólogo, nefrólogo, internista, nutriólogo, psicólogo) y tener en cuenta la instauración de una clínica de insuficiencia cardiaca por la prevalencia y magnitud de este padecimiento en nuestra unidad médica y en nuestro país en general.

La toma seriada de niveles de hemoglobina sérica es un estudio económico y accesible que nos otorga información importante acerca del estado hemodinámico del paciente. Se obtiene fácilmente a partir de una biometría hemática, estudio de rutina en prácticamente todos los ingresos hospitalarios y en la mayoría de las consultas ambulatorias. El utilizarlo como una herramienta más para la estratificación de riesgo de un paciente con insuficiencia cardiaca o con factores de riesgo cardiovascular, potencialmente mejoraría las intervenciones dirigidas.

En la actualidad, el estudio de la variabilidad de las cifras de hemoglobina es un tema que está siendo extensamente estudiado.

El presente estudio puede impulsar nuevas líneas de investigación hacia estudios experimentales o ensayos clínicos aleatorizados con el fin de aplicar la información obtenida hacia medidas terapéuticas.

Bibliografía

1. Ponikowski P, A Voors A, D Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
2. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999–1008.
3. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390(10106):1981–1995.
4. Braunwald E. Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2014;1(1):1–20.
5. Mountantonakis SE, Grau-sepulveda M V, Bhatt DL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, et al. Presence of Atrial Fibrillation Is Independently Associated With Adverse Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure An Analysis of Get With The Guidelines – Heart Failure. *Circ Hear Fail*. 2015;5(2):191–201.
6. Peacock WF, Braunwald E, Abraham W, Albert N, Burnett J, Christenson R, et al. National heart, lung, and blood institute working group on emergency department management of acute heart failure: Research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(5):343–351.
7. Johnson FL. Pathophysiology and Etiology of Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):9–19.
8. Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*. 2011;89(2):265–272.
9. Belevych AE, Terentyev D, Terentyeva R, Nishijima Y, Sridhar A, Hamlin RL, et al. The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: Role of altered ryanodine receptor function. *Cardiovasc Res*. 2011;90(3):493–502.
10. Respress JL, Van Oort RJ, Li N, Rolim N, Dixit SS, Dealmeida A, et al. Role of RyR2 phosphorylation at S2814 during heart failure progression. *Circ Res*. 2012;110(11):1474–1483.
11. Chen Y, Escoubet B, Prunier F, Amour J, Simonides WS, Vivien B, et al. Constitutive Cardiac Overexpression of Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase Delays Myocardial Failure after Myocardial Infarction in Rats at a Cost of Increased Acute Arrhythmias. *Circulation*. 2004;109(15):1898–1903.
12. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1643–1656.
13. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: Approaches and considerations. *Nat Rev Genet*. 2012;13(5):358–369.
14. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3(17058):1–20.
15. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients with Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):287–294.
16. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimet H, Billah B, Krum H. B-Type Natriuretic Peptide–Guided Heart Failure Therapy. *Arch Intern Med*. 2015;170(6):507–514.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803.
18. Roberts E, Ludman A, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie M, McMurray J, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure : systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *Br Med J*. 2015;350(4):1–16.

19. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(7):726–733.
20. Aspromonte N, Massimo M, Aldo C, Di Tano G, Emdin M, Feola M, et al. ANMCO / ELAS / SIBioC Consensus Document: biomarkers in heart failure. *Eur Heart J.* 2018;19(D):102–112.
21. Ibrahim N, Januzzi J. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clin Chem.* 2017;63(1):211–222.
22. McCarthy CP, Januzzi J. Soluble ST2 in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2017;14(1):41–48.
23. van Vark LC Van, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG, et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2378–2388.
24. Adams K, Patterson J, Oren R, Mehra M, O'Connor C, Piña I, et al. Congestive Heart Failure Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: Results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Congest Hear Fail.* 2009;157(5):926–932.
25. Díez-López C, Lupón J, de Antonio M, Zamora E, Domingo M, Santesmases J, et al. Cinética de la hemoglobina y pronóstico a largo plazo en insuficiencia cardiaca. *Rev Española Cardiol.* 2016;69(9):820–826.
26. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, Wijngaarden J Van, Hillege HL, Veldhuisen DJ Van, et al. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818–827.
27. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu R, Freeman M, Kagen D. Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):746–757.
28. Tang WHW, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and Long-Term Prognosis of New-Onset, Transient, and Persistent Anemia in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(5):569–576.
29. Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Prognostic Significance of Hemoglobin Levels in Patients With Heart Failure. *Heart Fail.* 2005;58(1):48–53.
30. Relevant S. Anemia in Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2018;6(3):201–208.
31. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Tefera YG, Abegaz TM. Anemia in severe heart failure patients: Does it predict prognosis? *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):1–7.
32. Giolo SR, Krieger JE, Mansur AJ, Pereira AC. Survival analysis of patients with heart failure: Implications of time-varying regression effects in modeling mortality. *PLoS One.* 2012;7(6):1–9.
33. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(3):333–342.
34. Varadarajan P, Gandhi S, Sharma S, Umakanthan B, Pai RG. Prognostic Significance of Hemoglobin Level in Congestive Heart Failure Patients with Normal Compared to Reduced Ejection Fraction. *Clin Cardiol.* 2006; 29(10):444-449.
35. Lee G, Choi S, Kim K, Yun JM, Son JS, Jeong SM, et al. Association of hemoglobin concentration and its change with cardiovascular and all-cause mortality. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):1–9.

15. ANEXOS

Características clínicas y demográficas de la población en estudio (n=197)

Variable	Vivos (n=75) (41.9%)	Fallecidos (n=104) (58.1%)
Género (%)		
Masculino	31 (41.3%)	48 (48%)
Femenino	44 (58.7%)	56 (56%)
Edad	70.12 (±13.5)	76.23 (±10.9)
Grupo etario (%)		
<60 años	16 (21.3%)	7 (6.7%)
61-74 años	28 (37.3%)	36 (34.6%)
75-84 años	18 (24%)	36 (34.6%)
85-99 años	13 (17.3%)	25 (24%)
Primera cifra de hemoglobina g/dl (DS)	13.9 (±2.65)	12.65 (±2.4)
Última cifra de hemoglobina g/dl (DS)	13.6 (±2.54)	11.92 (±2.6)
Primera cifra de VCM fl		
<80	4 (5.3%)	8 (7.7%)
80-100	65 (86.7%)	86 (82.7%)
>100	6 (8%)	10 (9.6%)
Última cifra de VCM fl		
<80	6 (8%)	14 (13.5%)
80-100	60 (80%)	75 (72.1%)
>100	9 (12%)	15 (14.4%)
Primera cifra de HCM pg		
<27	8 (10.7%)	18 (17.3%)
>27	67 (89.3%)	86 (82.7%)
Última cifra de HCM pg		
<27	6 (8%)	16 (15.4%)
>27	69 (92%)	88 (4.6%)
Clase funcional al ingreso (%)		
I	19 (25.3%)	30 (28.8%)
II	16 (21.3%)	29 (27.9%)
III	21 (28%)	24 (23.1%)
IV	19 (25.3%)	21 (20.2%)
Etiología (%)		
Isquémico	2 (2.7%)	1 (1%)
Valvular	23 (30.7%)	19 (18.3%)
Hipertensivo	40 (53.3%)	42 (40.4%)
Cor pulmonale	10 (13.3%)	42 (40.4%)
DM2 (%)		
Si	30 (40%)	54 (51.9%)
No	45 (60%)	50 (48.1%)
HAS (%)		
Si	55 (73.3%)	76 (73.1%)
No	20 (26.7%)	28 (26.9%)
EPOC (%)		
Si	19 (25.3%)	33 (31.7%)
No	56 (74.7%)	71 (68.3%)
Tabaquismo (%)		
Si	21 (28%)	38 (36.5%)
No	54 (72%)	66 (63.5%)
ERC (%)		
Si	19 (25.3%)	53 (50.9%)
No	56 (74.7%)	51 (49.1%)
TAD (%)		
Si	1 (1.3%)	13 (12.5%)
No	74 (98.7%)	91 (87.5%)
Antecedente EVC (%)		
Si	0 (0%)	9 (8.36%)
No	75 (100%)	95 (91.4%)
IM previo (%)		
Si	15 (20%)	25 (23.1%)
No	60 (80%)	79 (75.9%)

