



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

SEDE BOGOTÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

## **Incidencia de la Anemia adquirida en el hospital en pacientes con Infarto agudo del Miocardio.**

**Julián Rodrigo Lugo Peña**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina interna  
Especialidad Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2016**

**Incidencia de la Anemia adquirida en el hospital en pacientes con Infarto agudo del Miocardio.**

**Julián Rodrigo Lugo Peña**

**Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar por el título de especialista en Medicina Interna.**

**Director:  
Dr. Néstor Velasco**

**Codirector:  
Dr: Nairo Cano Arenas**

**Instituciones participantes: Universidad Nacional de Colombia  
Fundación Clínica Abood Shaio.**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina interna  
Especialidad Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2016**

## Tabla de contenido

Título del proyecto.....	4
Resumen.....	4
Abstract.....	4
Planteamiento del problema.....	6
Justificación.....	7
Estado del arte.....	8
Objetivos.....	10
Hipótesis o pregunta de investigación.....	11
Metodología.....	12
Resultados esperados e impacto esperado.....	16
Consideraciones éticas.....	17
Cronograma de Actividades.....	18
Presupuesto.....	19
Análisis de datos.....	20
Discusión.....	26
Conclusiones.....	29
Agradecimientos.....	30
Referencias bibliográficas.....	31

## Título del proyecto.

Incidencia de la Anemia adquirida en el hospital en pacientes con Infarto agudo del Miocardio.

## Resumen.

La anemia adquirida en el hospital (A.A.H.) es una entidad frecuente y pobremente reconocida que se encuentra en la práctica diaria dentro de los diferentes servicios de hospitalización relacionados con la Medicina Interna. Se ha identificado que la A.A.H. tiene múltiples asociaciones con mortalidad y complicaciones a corto y largo plazo en pacientes que son admitidos por Infarto agudo de miocardio (I.A.M.), por lo que surgió el interés de calcular su incidencia dentro de la población Colombiana en una Unidad de cuidados coronarios (UCC) dentro de una institución de cuarto nivel de complejidad. Son muchos los factores de riesgo que se han atribuido a la aparición de la A.A.H. (como el antecedente de nefropatía crónica, o el déficit de elementos hematínicos tales como el hierro o la vitamina B 12), sin embargo, hay algunos que podrían estar implicados y que no se han medido de manera adecuada como es el caso de la infusión continua de cristaloides o la pérdida de sangre a partir de la realización de flebotomías diagnósticas.

Por dicha razón se llevó a cabo una búsqueda de datos de las historias clínicas de pacientes admitidos durante el año 2.013 en dicha Unidad para evaluar sus características demográficas, factores de riesgo, cantidad de flebotomías realizadas (con el fin de estimar el volumen de sangre extraído) y la cantidad de cristaloides administrados durante la estancia hospitalaria. Se midió además la incidencia de complicaciones cardiovasculares durante la estancia hospitalaria y la relación de éstas con la A.A.H.. Adicionalmente se revisaron variables que podrían contribuir en la patogénesis de la A.A.H.

Bajo esta consideración se planteó el estudio encontrando una incidencia global de A.A.H. de 36% y asociaciones estadísticamente significativas con variables como la mayor edad, el sexo femenino, los valores de Hemoglobina más bajos medidos al ingreso, la mayor cantidad de sangre extraída en las flebotomías diagnósticas, la mayor duración de la estancia hospitalaria, el antecedente de Enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus, el choque cardiogénico y el uso de Digoxina, Espironolactona y Warfarina. Se encontró además una mayor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con A.A.H. comparado con los pacientes sin A.A.H. y una mayor frecuencia de nuevas hospitalizaciones en la institución motivadas por episodios de síndrome coronario agudo.

Palabras clave: Anemia adquirida en el hospital, incidencia, infarto agudo de miocardio, flebotomía diagnóstica.

## Abstract.

Hospital Acquired Anemia (H.AA.) is a prevalent and underdiagnosed disease in patients treated in Internal Medicine Services. H.A.A. has been associated with mortality, short and

long term complications in patients admitted by Acute Myocardial Infarction, so we wanted to estimate its incidence in a Colombian coronary intensive care unit in a institution of fourth level of complexity. Many associated factors have been identified in the pathogenesis of H.A.A. (Chronic kidney disease, ferrous and B12 deficit). However, other factors could be associated as the intravenous administration of crystalloids or the diagnostic blood loss from phlebotomy.

We searched in medical records of patients admitted in 2013 in this Unit and evaluated their demographic characteristics, presence of risk factors, number of realized phlebotomies (trying to estimate the volume of blood loss) and the volume of intravenous fluids administered during the hospital stay. We also measured the incidence of major cardiovascular complications in the hospital stay and the association of these with the H.A.A. and some variants that could contribute with the pathogenesis.

Under these considerations, we found a global incidence of H.A.A. of 36% and statistically significant associations with older age, female sex, lower hemoglobin at admission, higher volumes of blood loss from phlebotomy, longer hospital stay, chronic kidney disease, diabetes mellitus, cardiogenic shock and in hospital use of digoxin, espirolactone and warfarin. We also found a higher in hospital mortality and rehospitalizations (by recurrent acute coronary syndrome) in H.A.A. patients.

Key words: Hospital acquired anemia, incidence, acute Myocardial infarction, blood loss from phlebotomy.

## Planteamiento del problema.

La Anemia adquirida en el hospital (A.A.H.) es una entidad frecuente, recientemente descrita, usualmente menospreciada, alcanzando incidencias hasta del 85,7%, a pesar de su relación con morbilidad y mortalidad en pacientes admitidos con Infarto agudo de miocardio (I.A.M.). Fisiopatológicamente influye al disminuir el contenido arterial de oxígeno, lo cual tiene un impacto negativo en la relación entre los índices entre el aporte y la demanda, contribuyendo a la progresión de la isquemia y generando un imbalance en la perfusión, no sólo a nivel miocárdico, sino con consecuencias en la perfusión tisular global. Dicha repercusión ha sido estudiada en investigaciones estadounidenses y se ha asociado con peores desenlaces de morbilidad y de mortalidad durante la estancia hospitalaria y durante el tiempo posterior a ésta.

Por dicha razón, es importante que se expanda el reconocimiento de esta enfermedad por parte del personal médico, particularmente entre aquellos que se encargan del grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular y específicamente con infarto agudo de miocardio, con el fin de propender por su oportuna prevención a partir de ciertas modificaciones en las intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas que se lleven a cabo, sobre todo si se tiene en cuenta que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad a nivel global y que a lo largo de la historia se han desarrollado múltiples estrategias farmacológicas y no farmacológicas que busquen reducir la mortalidad de este importante grupo de pacientes.

En la actualidad, no se cuenta con reportes nacionales de la incidencia de esta enfermedad por lo que se requiere empezar a generar datos con el fin de evaluar los datos que enfrentamos en nuestro medio para posteriormente abrir la puerta a investigaciones prospectivas en las que se busque evaluar la implementación de estrategias que busquen mitigar su elevada incidencia.



## **Justificación.**

Las entidades frecuentes requieren especial atención en la práctica clínica diaria, máxime si éstas tienen impacto en la morbilidad y la mortalidad de quienes las padecen y sobre todo si además son potencialmente prevenibles. Estas tres características se encuentran en el contexto de la A.A.H. Adicionalmente, a la fecha no se dispone de datos epidemiológicos locales frente a la misma por lo que es fundamental contar con estudios que permitan conocer el contexto actual a partir de estudios con diseños que permitan dicha evaluación.

## Estado del arte.

Se realizó una búsqueda narrativa de la literatura empleando las herramientas PubMed, ScienceDirect, Embase y ProQuest con el fin de encontrar información útil para establecer el punto de partida académica de la investigación.

La anemia adquirida en el hospital (A.A.H.) es una entidad frecuente (alcanzando valores de incidencia hasta del 57% de los pacientes hospitalizados con intervalos desde 14,3 hasta 85,7%) en la que se documenta disminución de la hemoglobina (hasta valores de anemia), en pacientes con valores normales de ésta en el momento de su admisión hospitalaria. Con frecuencia persiste, incluso en el momento del egreso, acarreado consigo desenlaces adversos, los cuales se han logrado estudiar de manera adecuada en los pacientes que presentan episodios de infarto agudo del miocardio, subgrupo de profundo interés clínico dada la alta tasa de coexistencia de las dos enfermedades y la forma en la que la anemia *per se* tiene la capacidad de inducir y perpetuar la isquemia a nivel miocárdico (secundario a la alteración de la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno) con la consecuente progresión de la falla cardíaca, sobre todo, teniendo en cuenta las diferentes medidas farmacológicas antitrombóticas utilizadas, así como la realización de estrategias invasivas tanto diagnósticas como terapéuticas<sup>1 7 13</sup>. Se han documentado múltiples factores asociados con la A.A.H., algunos modificables (algunos tipos de sangrado, pérdida sanguínea asociada al diagnóstico, deficiencia de nutrientes hematínicos, los cuales podrían estimarse a través de la evaluación de los valores del volumen eritrocitario corpuscular medio y el ancho de distribución eritrocitario<sup>4</sup>, estados proinflamatorios agudos y crónicos)<sup>1 13</sup> y otros no modificables (edad, enfermedad renal crónica, pérdidas hemáticas relacionadas con neoplasias), por lo que cobra especial importancia su consideración para, de esta manera, velar porque se optimice la forma en la que se lleva a cabo la atención de la salud de estos pacientes, sobre todo en aquellos en los que es posible incluso desarrollarse el síndrome de anemia Cardio-renal en el que el deterioro de alguno de estos sistemas contribuye para el daño progresivo en los otros dos<sup>1-3</sup>.

Se han realizado medidas de fuerza de la asociación para determinar si la severidad de la A.A.H. se correlaciona con un peor pronóstico partiendo de la definición de anemia establecida por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en la que se tiene en cuenta un valor de hemoglobina menor de 12 g/dL en el caso de las mujeres y debajo de 13 g/dL en el caso de los hombre. A propósito de esta estratificación, se ha aceptado en estudios estadounidenses como punto de corte el valor de 11 g/dL (se considera moderada a severa si se encuentra igual o por debajo de este valor y se han encontrado frecuencias de hasta el 20,1% con intervalos desde 12,9 hasta 32%)<sup>8</sup>.

Otro de los factores que se han logrado identificar y que se relaciona con la A.A.H. en pacientes con I.A.M. es el sitio en el que se lleve a cabo la hospitalización y se ha encontrado que los hospitales universitarios, en general, se asocian con los valores de incidencia más bajos reportados<sup>8</sup>.

Dado que se trata de una asociación multimodal, la intervención requiere de un enfoque de similares características y por ello se proponen diferentes estrategias que contribuyan a la prevención, tales como el uso de Bivalirudina como terapia anticoagulante (con resultados tan controversiales)<sup>9-10</sup>, la revascularización preferiblemente percutánea y a



través de un abordaje radial<sup>11</sup>, la utilización de dispositivos de cierre de punción arterial, la disminución de la pérdida sanguínea diagnóstica (almacenando muestras, usando tubos pediátricos o reduciendo la cantidad de flebotomías realizadas ya que se ha encontrado que la pérdida sanguínea relacionada con el ejercicio diagnóstico de 50 mL o más durante la hospitalización, se relaciona con un riesgo 18% mayor de desarrollar A.A.H. moderada a severa)<sup>3 12</sup>.

## Objetivos.

4.1 Objetivo General: Estimar la incidencia de la A.A.H. en los pacientes admitidos con diagnóstico de I.A.M. a la UCC de la Fundación Clínica Abood Shaio en el año 2013.

1.2 Objetivos Específicos:

4.2.1. Describir riesgo de complicaciones cardiovasculares intra y extrahospitalarias asociadas a la incidencia de la A.A.H tales como mortalidad, recurrencia de síndromes coronarios agudos y sangrado menor.

4.2.2. Medir el impacto de las flebotomías diagnósticas en el valor de Hemoglobina.

4.2.3. Documentar factores asociados que pudiesen considerarse de riesgo y que predispongan a los pacientes a tener una mayor incidencia de A.A.H.



## Hipótesis o pregunta de investigación.

¿Cuál es la incidencia de la A.A.H. en los pacientes admitidos a la UCC de la Shaio en el 2.013 con diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio?

¿La cantidad estimada de sangre obtenida con flebotomías diagnósticas está asociada con dicha incidencia? ¿Qué otros factores de riesgo se pueden relacionar con su desarrollo?

## Metodología.

1. Diseño del estudio: Observacional, de corte transversal.
2. Población: Pacientes admitidos con diagnóstico de I.A.M. a la UCC de la Fundación Clínica Abood Shaio en 2.013.
3. Tamaño de muestra: Universo poblacional descrito.
4. Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de I.A.M. de acuerdo a la tercera definición de infarto y a criterio de los médicos tratantes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Coronarios de la Fundación Clínica Abood Shaio en el año 2.013 que no tenían anemia al ingreso.
5. Criterios de exclusión: Episodios de sangrado mayor de acuerdo a la definición propuesta por la Asociación americana del corazón, anemia o deficiencia de hematínicos (Fe, B12, ácido fólico) documentado previo al ingreso, un valor único medido de Hemoglobina, revascularización coronaria quirúrgica.
6. Variables del estudio y definición de variables: se tendrán en cuenta variables sociodemográficas (edad, sexo), clínicas y paraclínicas para determinar la presencia de infarto agudo del miocardio (biomarcadores y alteraciones electrocardiográficas), la determinación seriada de los valores de hemoglobina, la cantidad de flebotomías para estimar el volumen de sangre obtenido con fines diagnósticos, las comorbilidades que pudiesen contribuir con el desarrollo de la A.A.H., la documentación intrahospitalaria de deficiencia de hematínicos, la necesidad de administración de hemocomponentes, la presencia o no de sangrado (así como la severidad del mismo) y las particularidades en el tratamiento intrahospitalario que pudiesen alterar los desenlaces.

Para facilitar la comprensión de las variables a tener en cuenta, así como su definición se adjunta la siguiente tabla diseñada en Octubre de 2015, cuya versión es la 1.0:

GRUPO DE VARIABLE	Nombre Variable	Definición operativa	Código	Escala	Nivel de Medición
<b>Caracterización</b>	Sexo		1. Hombre 0. Mujer	Nominal	Categórica
	Edad	Años		Ordinal	Escala
	Identificación			Nominal	
	Código Shaio			Nominal	
	Teléfono			Nominal	
<b>Antecedentes Patológicos</b>	Ferropenia		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	ERC		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	ERC V		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Dislipidemia		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Diabetes		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Hipotiroidismo		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	EAP		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Coronaria		1. Si 0. No	Nominal	Categórica	



		DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA			
	CABG		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	PCI		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Tabaquismo		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Obesidad		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	ACV AIT		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	FA		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	ICC		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
<b>Examen físico</b>	Frecuencia cardíaca	Latidos min		Ordinal	Escala
	Presión Sistólica	mmHg		Ordinal	Escala
	Presión diastólica	mmHg		Ordinal	Escala
<b>Diagnóstico</b>	I.A.M.CEST		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Pared			Nominal	Categórica
	FEVI	%		Ordinal	Categórica
	Número Tubos			Ordinal	Categórica
	Gases arteriales			Ordinal	Categórica
<b>Paraclínicos</b>	Hemocultivos			Ordinal	Categórica
	Troponina	ng/mL		Ordinal	Escala
	Hb inicial	g/dL		Ordinal	Escala
	Hb final	g/dL		Ordinal	Escala
	Hb Valle	g/dL		Ordinal	Escala
	VCM			Ordinal	Categórica
	ADE			Ordinal	Categórica
	ARA		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Creatinina final	Mg/dL		Ordinal	Categórica
	<b>Tratamiento</b>	Acceso			Nominal
Días hospitalización				Ordinal	Categórica
Asa			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
BB			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Tienopiridina			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Estatina			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
IECA ARA 2			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Heparina			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Espironolactona			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Digoxina			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
IIb IIIa			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Fibrinólisis			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Warfarina			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Nuevos			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Levotiroxina			1. Si 0. No	Nominal	Categórica
<b>Complicaciones</b>	Necesidad de UGRE			Ordinal	Categórica
	Sangrado mayor TIMI		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Sangrado menor TIMI		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	HVD		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	IC		1. Si 0. No	Nominal	Categórica
	Otro		1. Si 0. No	Nominal	Categórica

Choque cardiogénico	1. Si 0. No	Nominal	Categórica
CABG	1. Si 0. No	Nominal	Categórica
Muerte Hx	1. Si 0. No	Nominal	Categórica

Se tuvieron en cuenta las siguientes siglas, las cuales tienen los siguientes significados:

**ERC:** enfermedad renal crónica registrada como antecedente al ingreso.

**ERC V:** enfermedad renal crónica en estadio V con uso de terapia sustitutiva renal.

**EAP:** Enfermedad arterial periférica.

**CABG:** pacientes con revascularización coronaria quirúrgica de su sigla en inglés (Coronary artery Bypass grafting).

**PCI:** pacientes con revascularización coronaria percutánea de su sigla en inglés (percutaneous coronary intervention).

**ACV AIT:** Ataque cerebrovascular o ataque de isquemia cerebral transitoria.

**FA:** fibrilación auricular.

**ICC:** Insuficiencia cardiaca congestiva.

**I.A.M.CEST:** infarto agudo del miocardio con supradesnivel del segmento ST.

**Pared:** área o segmento comprometido por la isquemia asociada al infarto.

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Hb:** hemoglobina medida a través del hemograma automatizado.

**VCM:** Volumen corpuscular medio medido a través del hemograma automatizado.

**ADE:** ancho de distribución eritrocitaria medido a través del hemograma automatizado.

**ARA:** Alteración renal aguda.

**Acceso:** vía arterial a través de la cual se procedió a canular la circulación coronaria del paciente.

**ASA:** ácido acetilsalicílico.

**BB:** betabloqueadores.

**IECA ARA 2:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores tipo 2 de los receptores de angiotensina II.

**Ib IIIa:** antiagregantes que actúan sobre dicha proteína de la superficie plaquetaria.

**Nuevos:** rivaroxabán, apixabán o dabigatrán.

**UGRE:** unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidas.

**Sangrado mayor TIMI:** sangrados intracraneales > 1 cm, caída de la Hb de al menos 5 g/dL con cuadro clínico compatible, fatales dentro de 7 días.

**Sangrado menor TIMI:** caída de la Hb entre 3-5 g/dL con cuadro clínico compatible, o que requiere evaluación y/o manejo urgente o prolongación de la hospitalización.

**HVD:** hemorragia de vías digestivas alta o baja.

**IC:** sangrado intracraneal.

**Otro:** sangrado que compromete otro órgano o sistema diferente al nervioso o digestivo.

**Muerte Hx:** muerte durante la estancia hospitalaria.

7. Análisis estadístico: Las características de la línea de base, el tratamiento y las complicaciones intrahospitalarias y los valores de laboratorio de los pacientes que desarrollaron A.A.H. serán comparados con aquellos que no presentaron anemia ni al ingreso ni durante el seguimiento. Adicionalmente se estratificó de acuerdo a la severidad de la anemia y se evaluó la relación con la presencia de sangrado, así como la severidad del mismo. Para propósitos descriptivos, se presentarán los datos categóricos como frecuencias y las diferencias entre grupos se compararán con pruebas de  $\chi^2$  o de Fisher. Las variables continuas, serán reportadas como medias  $\pm$  sus respectivas desviaciones estándar y las diferencias serán comparadas mediante pruebas t independientes.



8. Procedimientos y recolección de la información: revisión de historias clínicas y reportes de valores de laboratorio consignadas en sistema “Historia Clínica” de la Fundación Shaio con el fin de determinar el valor de la hemoglobina inicial y su nadir para con ello calcular la incidencia de la A.A.H. y la severidad de la misma, así como la presencia de otros parámetros que se encuentren relacionados con dicha incidencia. En el programa EXCEL 2013 se realizó un formato donde se recolectó en forma electrónica la información requerida para constituir las variables del estudio. La cantidad de sangre extraída a través de flebotomía, se estimó a partir de la cantidad de tubos tomados (dato registrado en la historia clínica), con un volumen aproximado de 4 mL para los tubos secos, con contrato de sodio y EDTA, 10 mL para los hemocultivos y 1 mL para los gases arteriales. Dicho instrumento y la recolección posterior fue llevada a cabo por parte del investigador principal.



## **Resultados esperados e impacto esperado**

Se espera encontrar una incidencia similar a la reportada en estudios de otras latitudes y una asociación estadísticamente con el volumen de sangre extraída en flebotomías diagnósticas, lo cual permita generar datos para estudios prospectivos subsecuentes, así como eventuales modificaciones en la conducta diagnóstica y terapéutica de este grupo de pacientes.

## Consideraciones éticas.

El presente estudio de tipo observacional retrospectivo, sigue los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki 2013. De acuerdo a la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 por la cual se establecen las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se clasifica como investigación sin riesgo para el paciente según lo contemplado en el Artículo 10. La fuente de información corresponde a la búsqueda y revisión de historias clínicas, no se realizarán intervenciones directas sobre el paciente, no implica costos para éste, ni consecuencias directas. La información obtenida de cada historia clínica servirá para la construcción de una base de datos con las variables del estudio que será administrada únicamente por las investigadoras del proyecto, los pacientes de los cuales se recolecten datos se consignarán de manera anónima con lo que se busca proteger la privacidad y confidencialidad de cada uno.

Se ha solicitado exención de consentimiento informado debido a que se hará análisis retrospectivo de datos consignados en historia clínica y no involucra modificaciones a los planes de estudio o tratamiento de los pacientes y la información tomada no tiene carácter sensible.

La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización de las instituciones y la aprobación del proyecto por parte de los Comités de Ética en Investigación de las instituciones.

Declaramos la no existencia de conflictos de interés.

## Cronograma de Actividades.

<b>MES</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
<b>Septiembre</b>	Marco teórico
<b>Octubre</b>	Marco teórico
<b>Noviembre</b>	Aprobación comité y Recolección datos.
<b>Diciembre</b>	Análisis estadístico
<b>Enero</b>	Análisis estadístico
<b>Febrero</b>	Resultados y discusión.

## Presupuesto

Los honorarios de los investigadores se tasaron en dos millones de pesos para el rubro de transporte, reuniones sostenidas de manera periódica, tiempo empleado en la búsqueda, lectura y planteamiento del proyecto. El costo de la recolección de los datos se estimó en dos millones de pesos. El análisis estadístico fue llevado a cabo por un valor de cuatrocientos mil pesos.

La fuente de ingreso del estudio son los recursos personales del investigador principal.

## Análisis de datos

Se realizó para todas las variables categóricas un análisis descriptivo de frecuencias, para establecer diferencias entre las categorías de análisis se realizó prueba de chi cuadrado con nivel de significación estadística de 0,05. Para las variables continuas, se realizó un análisis descriptivo con medidas de dispersión y se establecieron diferencias entre las categorías a partir de la prueba de diferencia de medias; se toman valores significativos con valores  $P < 0,05$ .

Al realizar los análisis de regresión, no se logró construir un modelo estadístico explicativo de la anemia.

## Resultados

Se revisaron datos de historias clínicas y resultados de laboratorio de los 494 pacientes admitidos con sospecha de I.A.M. en la unidad de cuidados coronarios de la clínica Shaio durante el año 2013. Luego de aplicar los criterios de exclusión, se llegó a una población objetivo de 279 pacientes (173 hombres y 106 mujeres) a los cuales les fueron medidos las variables demográficas, clínicas, paraclínicas, terapéuticas, así como los desenlaces durante la estancia hospitalaria y durante el seguimiento en el periodo de tiempo descrito. Se estimó una incidencia de anemia adquirida en el hospital de 101 casos, correspondiente al 36,2% en la población general, distribuida entre 55 hombres (31,8%) y 46 pacientes en el grupo de las mujeres (45,5%). De los pacientes en los que se documentó la presencia de A.A.H., el 85% tuvo anemia persistente (anemia en el último hemograma tomado previo al alta hospitalaria). La media de disminución de hemoglobina fue de 1,3 g/dL entre los pacientes que no presentaron anemia en comparación con 2,5 g/dL de reducción entre los que desarrollaron A.A.H.

La distribución general de las variables diferenciando entre la población que desarrolló A.A.H. y la que no, se presenta en la siguiente tabla.

Variables		Anemia Adquirida en el hospital				
		No		Si		P
		Media	SD	Media	SD	
Ingreso	Edad (años)	64	12	68	12	<b>0,020</b>
	FC (LPM)	76	16	77	19	0,660
	PAS (mmHg)	140	28	135	30	0,125
	PAD (mmHg)	84	15	78	18	0,060
	Hb inicial (g/dL)	15,7	1,5	14,2	1,3	<b>0,000</b>
	Hb final (g/dL)	14,4	1,4	11,7	1,3	<b>0,000</b>
	VCM (fL)	89	4,7	89	5,1	0,889
	ADE (RDW)	14,2	1,3	14,3	1,2	0,327
	Volumen flebotomía (mL)	46	18	87	98	<b>0,000</b>
	Media días Hospitalización	7	4	10	8	<b>0,000</b>
FEVI %	48,6	11,8	49,1	11	0,99	
		<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Si</b>	<b>P</b>

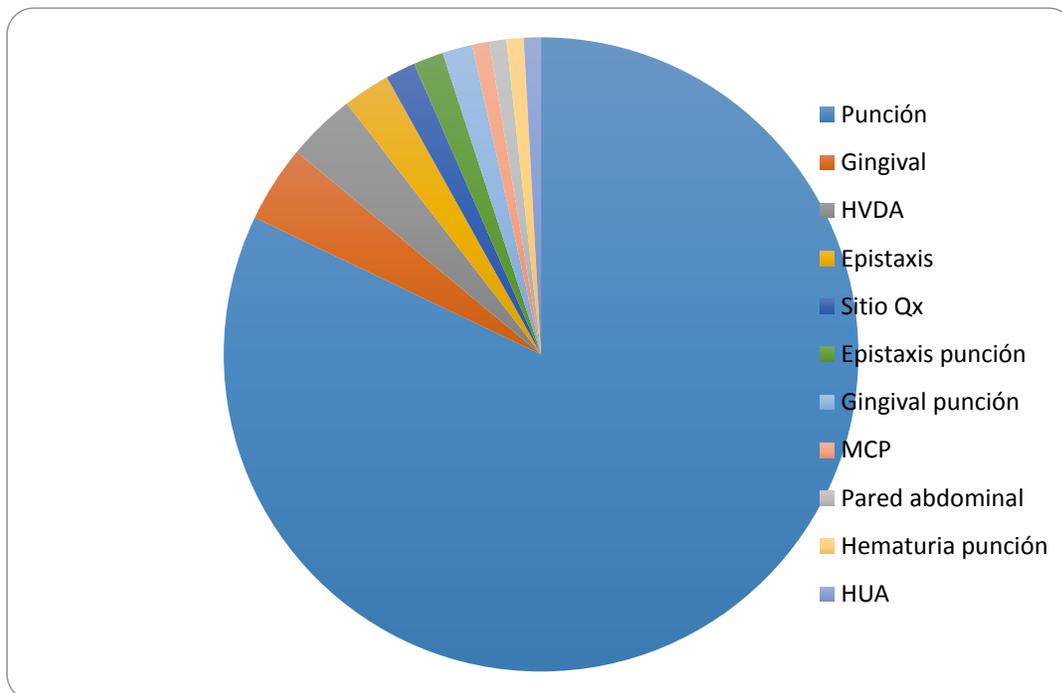


<b>Antecedentes (frecuencias)</b>	<b>Enf. Renal Crónica</b>	89,90	10,1	70,30	29,7	<b>0,00</b>
	<b>Enf Arterial Periférica</b>	99,40	0,60	94,10	5,90	0,06
	<b>Enf Coronaria</b>	70,80	29,2	69,30	30,7	0,80
	<b>CABG</b>	89,90	10,1	96,00	4,00	0,07
	<b>PCI</b>	82,00	18,0	79,00	21,0	0,54
	<b>DM</b>	83,10	16,9	68,30	31,7	<b>0,04</b>
	<b>HTA</b>	35,40	64,6	27,70	72,9	0,19
	<b>Dislipidemia</b>	38,80	61,2	43,60	56,4	0,43
	<b>Hipotiroidismo</b>	74,40	25,3	80,20	19,8	0,30
	<b>Tabaquismo</b>	49,40	50,6	54,50	45,5	0,42
	<b>Obesidad</b>	69,10	30,9	68,30	31,7	0,89
	<b>ICC</b>	73,60	26,4	73,30	26,7	0,95
	<b>FA</b>	91,60	8,4	91,90	8,90	0,89
	<b>Choque Cardiogénico</b>	99,70	0,6	96,00	4,00	<b>0,04</b>
	<b>ACV</b>	94,40	5,60	93,10	6,90	0,66
	<b>Tratamiento Farmacológico</b>	<b>IECA ARA 2</b>	3,40	96,6	5,90	94,1
<b>ASA</b>		1,10	98,9	3,00	97,0	0,26
<b>Tienopiridina</b>		0,60	99,4	5,00	95,0	<b>0,02</b>
<b>Beta Bloqueador</b>		1,10	98,9	1,00	99,0	0,92
<b>Espironolactona</b>		75,80	24,2	58,40	41,6	<b>0,02</b>
<b>Digoxina</b>		97,80	2,20	93,10	6,90	<b>0,05</b>
<b>Gp IIb IIIa</b>		74,20	25,8	70,00	30,0	0,46
<b>Heparina</b>		1,70	98,7	1,00	99,0	0,64
<b>Estatina</b>		1,10	98,9	1,00	99,0	0,92
<b>Fibrinólisis</b>		83,10	16,9	90,10	9,90	0,11
<b>Warfarina</b>		93,90	6,70	86,10	13,9	<b>0,05</b>
<b>Nuevo anticoagulante</b>		98,30	1,70	100,00	0,00	0,64
<b>Levotiroxina</b>		82,00	18,0	87,00	13,0	0,26
<b>Desenlaces</b>		<b>Muerte intrahospitalaria</b>	98,90	1,10	96,00	4,00
	<b>Rehospitalización SCA</b>	98,9	1,10	97,00	3,00	0,26

A partir de la documentación de la anemia adquirida en el hospital, se buscaron factores relacionados clínicos y paraclínicos de acuerdo a lo reportado en la literatura científica, encontrando asociaciones estadísticamente significativas (dado por un valor de  $p < 0,05$ ) con el aumento de la edad ( $p 0,02$ ), la menor Hb inicial ( $p 0$ ), con el mayor volumen obtenido a partir de las flebotomías diagnósticas ( $p 0$ ), con la mayor duración de la estancia hospitalaria ( $p 0$ ), con el antecedente de ERC ( $p 0$ ), la presencia de DM (0,04), choque cardiogénico ( $p 0,04$ ), uso de tienopiridinas ( $p 0,02$  siendo significativa la menor frecuencia de uso en el grupo de pacientes que desarrollaron A.A.H.), Warfarina ( $p 0,05$ , siendo el único medicamento antitrombótico asociado con una mayor incidencia de A.A.H.), espironolactona ( $p 0,02$ ) y Digoxina (0,05).

A la hora de evaluar la mortalidad documentada de manera intrahospitalaria, se vio que ésta era mayor en los pacientes con A.A.H. (3,6% vs 1,1% en los pacientes que no presentaron A.A.H.) sin lograr ser estadísticamente significativa. De los pacientes fallecidos entre el grupo de A.A.H., todos presentaban anemia moderada a severa. Durante el seguimiento hecho en el año 2013, se vio que la tasa de Rehospitalización debida a recurrencia de eventos coronarios (y que llevó a reconsultar a la Shaio) fue de 2,9% entre los pacientes con A.A.H. y de 1,1% en aquellos sin ésta, sin encontrarse diferencias en lo concerniente a la severidad de la A.A.H. Aunque no exista asociación estadísticamente significativa, es importante tener en mente que esto no descarta que clínicamente no tenga un impacto y es fundamental mencionar que la A.A.H. podría tener relevancia en el manejo de estos pacientes, lo cual se debe tener en mente.

La incidencia calculada de sangrado menor fue de 45,6% en la población global y la frecuencia por sitio de sangrado se muestra en la siguiente gráfica y tabla:





<b>Sangrado Menor</b>	
<b>Sitio</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Punción</b>	37,60%
<b>Gingival</b>	1,80%
<b>HVDA</b>	1,60%
<b>Epistaxis</b>	1,10%
<b>Sitio Qx</b>	0,70%
<b>Epistaxis punción</b>	0,70%
<b>Gingival punción</b>	0,70%
<b>MCP</b>	0,40%
<b>Pared abdominal</b>	0,40%
<b>Hematuria punción</b>	0,40%
<b>HUA</b>	0,40%
<b>Total</b>	45,80%

HUA: hemorragia uterina anormal. HVDA: hemorragia de vías digestivas altas. MCP: bolsillo de marcapaso. Sitio Qx: Sitio quirúrgico.

Aunque la incidencia global de sangrado menor fue del 45,8%, se calculó en 49% entre los pacientes que desarrollaron anemia y de 41% en el grupo que no la desarrolló. Al analizar de manera individual cada uno de los sitios de punción arterial usados en el momento de la realización de la coronariografía, se encontró que la punción femoral se asoció con mayor incidencia de sangrado local (46,4% vs 31,03% en la punción radial) y con mayor riesgo de A.A.H. (79% de los que fueron sometidos a esta intervención desarrollaron A.A.H. vs 21% al compararla con la punción radial).

Otra de las variables que mostró significación estadística fue la cantidad de sangre tomada en flebotomías diagnósticas, encontrando un volumen extraído en promedio más alto en el grupo de pacientes con A.A.H. en comparación con los que no.



La medición de hematínicos (niveles de hierro, vitamina B12 y ácido fólico) se dio en un único paciente, por lo que no fue posible obtener conclusiones de dichos datos.

Otra de las variables que se quiso estudiar fue la relación con la administración de cristaloides endovenosos con la presencia de A.A.H. Sin embargo, a la hora de revisar las historias clínicas no se obtuvo un adecuado registro por lo que no fue posible incluirse la variable durante el análisis final.

## Discusión

La incidencia de A.A.H. encontrada en los pacientes con Infarto agudo del miocardio, tratados en la UCC de la clínica Shaio (institución de cuarto nivel especializada en la atención cardiovascular) fue elevada, mostrando consistencia con lo observado en otras latitudes, lo cual debe encender las alarmas entre los profesionales de la salud que se ocupan de la atención en salud de este tipo de pacientes; sobre todo teniendo en cuenta el valor pronóstico a corto y largo plazo que ésta puede acarrear. Se encontraron además diferentes factores asociados, que potencialmente podrían corresponder a factores de riesgo fisiopatológico, algunos modificables y otros no modificables, los cuales se mencionan a continuación:

- El sangrado, ya que, aunque se excluyeron los pacientes con sangrado mayor, la incidencia de sangrado menor, usualmente subestimado (e incluso considerado “inocente” o “molesto”), es alta y, aún mayor, en el subgrupo de pacientes con A.A.H. (40% de A.A.H. entre los que sangraron vs 32% entre los que no sangraron). Es importante mencionar que la pérdida hemática a través de las flebotomías diagnósticas es una importante fuente de sangrado, ya que dicha pérdida fue mayor en el grupo que desarrolló anemia en comparación con el que no. Por otro lado, dado que la incidencia de A.A.H. también es elevada en los pacientes que no presentaron sangrado, no es posible establecer que la A.A.H. sea simplemente secundaria a los sangrados durante la hospitalización, por lo que cobran vigencia otras hipótesis fisiopatológicas que deben ser tenidas en cuenta.
- La respuesta inflamatoria que se desencadena frente a los procesos isquémicos, la cual tiene la capacidad de modificar la eficacia de la eritropoyesis, acelerar la destrucción de eritrocitos o inducir resistencia a la eritropoyetina. Es importante resaltar que aunque la media de fracción de eyección fue similar entre los pacientes con anemia y sin ésta, la proporción de pacientes con función sistólica disminuida fue mayor entre quienes desarrollaron anemia (59,4% de los pacientes con A.A.H. tienen una Fracción de eyección menor o igual al 50%, en comparación con el 46% de los que no desarrollaron A.A.H.). Asimismo, la concentración de troponina medida en sangre fue mayor entre los pacientes con anemia (El valor de la troponina también tuvo una media de 4,84 ng/mL entre los pacientes con A.A.H., comparada con 4,28 ng/mL en los pacientes sin esta entidad). El choque

cardiogénico, también fue más frecuente entre los pacientes con A.A.H. en comparación los que no la desarrollaron. Otro punto que refuerza esta hipótesis son las diferencias estadísticas encontradas con el uso de Espironolactona y digoxina, probablemente se deban al mayor compromiso sistólico en el subgrupo de A.A.H. La estancia hospitalaria fue más prolongada en los pacientes en los que se documentó A.A.H. lo cual también podría ser secundario a una mayor severidad del cuadro y a una mayor propensión para ser llevado a flebotomías diagnósticas adicionales con la correspondiente pérdida hemática que ésta implica. A partir de estos fenómenos identificados, es importante tener en cuenta que pueden corresponder a subgrupos de mayor severidad y, de manera subsecuente favorecer una mayor respuesta inflamatoria con sus consecuencias a nivel del sistema hematopoyético.

- Factores que contribuyen con la Disminución en la capacidad de reserva en hematopoyesis como la mayor edad, el sexo femenino, la disminución de niveles en la concentración de hematínicos o de estimulantes como la eritropoyetina en los pacientes con enfermedad renal crónica, o una combinación multicausal de estos y otros factores.
- Dentro de los diferentes grupos farmacológicos antitrombóticos usados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes a quienes se les administró Warfarina, la cual cuenta con particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas que predispone al desarrollo de episodios de sangrado.

A propósito de estas hipótesis, valdría la pena evaluar de manera prospectiva si la intervención de los factores modificables podría eventualmente reducir la incidencia de A.A.H. Bajo estas consideraciones y dado que es potencialmente prevenible y con implicaciones pronósticas tanto intra como extrahospitalarias, deben aumentarse las estrategias disponibles para reducir su incidencia. Algunas estrategias que podrían emplearse son las siguientes:

- La disminución del volumen extraído con flebotomías (usando tubos pediátricos, guardando muestras para algunos análisis posteriores, disminuyendo la toma de muestras “de rutina”, solicitándolos de manera crítica y a partir de árboles de decisiones diagnósticas y/o terapéuticas al individualizar con cada paciente la pertinencia o no de estas muestras).

- Respecto a la prevención del sangrado, ha habido diferentes estrategias planteadas para reducirlo, sin embargo, los resultados reportados en la literatura han sido disímiles, por lo que de momento, no es posible definir directrices de manejo específicas para emplear de manera rutinaria (cierre de vaso con dispositivos de sellamiento, uso de otros medicamentos antitrombóticos como la Bivalirudina, la cual hasta la fecha no está disponible en el país, o la realización preferente de una punción arterial por abordaje radial). No obstante, estas altas tasas de sangrado deben alertar respecto a la necesidad de una acuciosa estimación del riesgo de sangrado, dada la naturaleza antitrombótica de los medicamentos empleados y al riesgo que implican los procedimientos efectuados en el contexto del manejo de los síndromes coronarios agudos (por ejemplo usando la escala Crusade de estimación de riesgo y la cual ha sido validada en la institución).

El estudio presenta algunas debilidades que vale la pena resaltar. La naturaleza retrospectiva del mismo, *per se*, puede exponer a la presencia de un sesgo de clasificación, dado que los datos tomados dependen del registro no protocolizado de datos en la historia clínica de los pacientes. Este mismo argumento no permitió evaluar algunas variables de interés y que podrían eventualmente contribuir al desarrollo de la A.A.H. como el volumen de cristaloides administrados por vía parenteral. En tercer lugar, el diseño del estudio permite encontrar medidas de asociación, pero no de causalidad entre la A.A.H. y las diferentes variables encontradas. Un punto a favor es que la medida tomada para definir la A.A.H. fue la hemoglobina nadir, la cual puede reflejar de manera más acertada el comportamiento de la A.A.H. durante la estancia hospitalaria.

## Conclusiones

- La A.A.H. tiene una alta incidencia en la población estudiada, similar a la reportada en otros estudios y tiene una alta probabilidad de persistir incluso en el momento del alta hospitalaria. Su fisiopatología es multifactorial y su potencial prevención requiere también de una adecuada estrategia multimodal.
- Usualmente es un diagnóstico subestimado en el contexto clínico, lo cual debería cambiar dadas las implicaciones en la morbilidad y mortalidad intra y extra hospitalaria en los pacientes que padecen de un infarto agudo del miocardio.
- Se identificaron factores asociados con la incidencia de la A.A.H., los cuales se encuentran relacionados con el paciente y los tratamientos empleados. Algunos de estos son modificables por lo que su intervención requiere de una evaluación prospectiva para ver si es posible reducir la incidencia de A.A.H. Los factores de riesgo modificables pueden clasificarse entre aquellos que aumentan el riesgo de sangrado o los que disminuyen la capacidad de la reserva hematopoyética. Se sugiere prestar especial atención a la población de mayor riesgo que podría corresponder a los pacientes ancianos, al sexo femenino o a aquellos con antecedente de Diabetes, enfermedad renal crónica o uso previo de Warfarina.
- El sangrado menor es una de las principales complicaciones relacionadas con la atención con síndromes coronarios, por lo que debe estratificarse de manera adecuada el riesgo y emplear medidas que tiendan a reducir su incidencia.
- La decisión de realizar flebotomías diagnósticas requiere de una evaluación crítica respecto a la pertinencia de las mismas, pues el volumen hemático extraído es uno de los factores que puede contribuir con el desarrollo de A.A.H. A partir de estos hallazgos (y otros consistentes de otras fuentes bibliográficas) sugerimos dirigir la toma de muestras de manera concienzuda y no sólo de “rutina”.
- Variables como la cantidad de cristaloides infundidos deben ser tenidos en cuenta en futuros estudios dado que podría constituir otro factor relacionado.
- Se requieren estudios prospectivos y eventualmente experimentales para establecer de mejor manera la fuerza de asociación y la potencial causalidad.



## Agradecimientos

Aprovechamos el espacio para agradecer de una manera muy especial a la señora Patricia Corredor cuya contribución a la investigación fue supremamente valiosa. Asimismo al Doctor Guillermo Mora por su contribución crítica y académica en lo concerniente a la discusión del trabajo.

## Referencias bibliográficas.

1. Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Masoudi FA, Rathore SS, Wang TY, et al. Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2010 07;3(4):337-346.
2. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, Wang TY, Masoudi FA, Chan PS, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *The American Heart Journal* 2011 08;162(2):300-309.
3. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai S, Chan PS, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2011 Oct 10;171(18):1646-1653.
4. Salisbury, Adam C,M.D., M.Sc, Amin AP, M.D., Reid KJ, M.S., Wang, Tracy Y, MD,M.H.S., M.Sc, Alexander KP, M.D., Chan, Paul S,M.D., M.Sc, et al. Red Blood Cell Indices and Development of Hospital-Acquired Anemia During Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012 Apr 15;109(8):1104.
5. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ben-Assa E, Roth A, Steinvil A. Lower Admission Hemoglobin Levels Are Associated With Longer Symptom Duration in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Clin Cardiol* 2014 02;37(2):73-7.
6. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2013 08;19(4):308-314.
7. Leshem-Rubinow E, Steinvil A, Rogowski O, Zeltser D, Berliner S, Weitzman D, et al. Hemoglobin nonrecovery following acute myocardial infarction is a biomarker of poor outcome: a retrospective database study. *Int J Cardiol* 2013 Nov 20;169(5):349-353.
8. Salisbury AC, Reid KJ, Amin AP, Spertus JA, Kosiborod M. Variation in the Incidence of Hospital-Acquired Anemia During Hospitalization With Acute Myocardial Infarction (Data from 57 US Hospitals). *Am J Cardiol* 2014 Apr 01;113(7):1130-1136.
9. Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, al e. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *The Lancet* 2007 Mar;369(9565):907-19.
10. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction

- (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9696):1149–59.
11. Rao SV, Ou F, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC. Cardiovascular interventions* 2008 08;1(4):379-386.
  12. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F. Reduction of Blood Loss From Laboratory Testing in Hospitalized Adult Patients Using Small-Volume (Pediatric) Tubes. *Arch Pathol Lab Med* 2008 12;132(12):1916-9.
  13. Kitai Y, Ozasa N, Morimoto T, Bao B, Furukawa Y, Nakagawa Y, et al. Prognostic implications of anemia with or without chronic kidney disease in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2013 Oct 15;168(6):5221-5228.
  14. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D, et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif* 2004;22(3):277-284.
  15. Choi JS, Kim YA, Kang YU, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Clinical Impact of Hospital-Acquired Anemia in Association with Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease in Patients with Acute Myocardial Infarction. *PLoS One* 2013 09;8(9).
  16. Salisbury AC, Kosiborod M. Diagnostic blood sampling: how much is too much? *Expert Review of Hematology* 2012 02;5(1):05-07.
  17. Salisbury AC, Kosiborod M, Amin AP, Reid KJ, Alexander KP, Spertus JA, et al. Recovery from hospital-acquired anemia after acute myocardial infarction and effect on outcomes. *Am J Cardiol* 2011 Oct 01;108(7):949-954.
  18. Steinvil A, Banai S, Leshem-Rubinow E, Rogowski O, Halkin A, Keren G, et al. The development of anemia of inflammation during acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2012 Apr 19;156(2):160-164.
  19. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, et al. Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores. pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(08):742–8.



20. Kurniali PC, Curry S, Brennan KW, Velletri K, Shaik M, Schwartz KA, et al. A retrospective study investigating the incidence and predisposing factors of hospital-acquired anemia. *Anemia* 2014;2014:634582.

21. Ahmed, A.H. Prevention and Management of Hospital-Acquired Anemia, *Hospital Medicine Clinics* 2014;3(1),71-84.

22. Fischer DP, Zacharowski KD, Meybohm P. Savoring every drop - vampire or mosquito? *Crit Care* 2014;18(3):306.

23. Thakkar RN, M.D., Kim D, M.D., Knight AM, M.D., Riedel S, M.D., Vaidya, Dhananjay, MBBS,PhD., M.P.H., Wright SM, M.D. Impact of an Educational Intervention on the Frequency of Daily Blood Test Orders for Hospitalized Patients. *Am J Clin Pathol* 2015 03;143(3):393-397,460.