



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE LOS
INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, INSUFICIENCIA RENAL Y
ANEMIA SECUNDARIA.**

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor por
Teresa Chouciño Fernández**

A Coruña Octubre 2010



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Escuela Universitaria de la Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública como Director.

Don Francisco Javier Juega Puig, Profesor Asociado de Ciencias da Saúde de la Universidad de Santiago de Compostela, del Área de Medicina como codirector.

Certifican que el trabajo titulado:

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA, INSUFICIENCIA RENAL Y ANEMIA SECUNDARIA”.

realizado por Dña. Teresa Chouciño Fernández, ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña, lo que firmo a los efectos oportunos en A Coruña, a 15 de Octubre del 2010.

A Nicolás y Alejandro, mis amados hijos.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto no hubiese sido posible sin la colaboración y esfuerzo de otras muchas personas. Mi más profundo y personal agradecimiento al Doctor Salvador Pita Fernández, director de esta tesis, conocedor de cada una de las vicisitudes de este trabajo, partícipe y artífice con su constante apoyo y resolución. Han sido muchas las horas en común invertidas para engranar las piezas de este ensayo, que no habría sido posible sin la seguridad de su inteligencia, su análisis científico y buen juicio. Gracias de nuevo, por aceptar el desafío de este proyecto y por tu contribución al desarrollo del mismo, sin el cual este trabajo no hubiese visto la luz.

Mi agradecimiento sincero al Dr Javier Juega Puig, codirector de esta tesis, por haber creído en mí y haberme apoyado de forma entusiasta para la realización de este trabajo. La idea no se hubiese materializado sin su ilusión y confianza. Sus sugerencias han sido fundamentales para la consecución de este estudio.

Quiero extender mi agradecimiento a los miembros de mi servicio, a la Dra Carmen Montero Teijeiro que con su crítica útil y franca me ha ayudado a apelar al juicio intuitivo, a pensar ideas propias e independientes y a confesarlas en público con infantil osadía; a la Dra. Mar Martínez Quintanilla y al Dr Ramón Freire Martínez, por su apoyo y su aceptación de un nuevo punto de vista para el manejo de la patología expuesta en este estudio.

Hay otros nombres de personas que conforman el servicio de Medicina Interna A, a los que debo mi mayor agradecimiento: a Xoán, a María, a Bea, a Begoña, a Carmen...Todos ellos en un momento inspirado dijeron palabras de gran sabiduría y con ellas expresan también mis sentimientos. Puede ocurrir que no se cite algún nombre en este libro, pero de todos modos están en él.

Gracias a Carmen Boado Losada quien gestionó eficazmente los detalles administrativos y a todo el personal del servicio de Epidemiología y Bioestadística y en especial a Teresa Seoane Pillado, por su gran amabilidad.

Mi mayor admiración y gratitud a mis maestros, a quien debo mi formación y que me han transmitido que “cuándo entiendes la raíz, comprendes también cómo florece todo”: al Dr. Fernando Diz Lois, por su carácter humanista y haber compartido con nosotros su gran legado de saber; al Dr. Carlos García Martín por entender mis inquietudes y cuya sabiduría parece haber surgido enteramente sin esfuerzo, porque se ha hecho completamente natural ; al Dr. Luis Dominguez Juncal por su entrega personal y cuyo sentido común admiro y respeto; Al Dr. Andrés del Río Fuentes que con sus conocimientos clínicos y su espíritu libre ha sabido motivarme. Y finalmente, al Dr. Pedreira Andrade por su ejemplarizante labor científica y su apoyo. Gracias a todos ellos.

Quiero expresar mi gratitud a todos los compañeros y residentes que han compartido conmigo estos años de vida profesional “sazonados con sabor a tesis”. Una mención especial para Sonia Ruanova, Covadonga Martínez, Claudia Volkmer, Manuel López, Ana G.Pelayo, Angel López e Iván Astola. La pequeñez de esta selecta compañía ha hecho tanto más valiosa su presencia.

Y finalmente quiero dar mi especial agradecimiento a mi familia.

A mi madre Gloria, a la que debo todo y a la que quiero tanto, por su generosidad desmedida, su total entrega, su dar sin esperar, su esperar siempre, gracias. A mis abuelos, Luís y Teresa, que a través de su amor crearon mi mundo y me mostraron con su ejemplo que “la medida y el medio son la culminación de todas las cosas”. A mi admirado cuñado Carlos, a mi querido sobrino y a mi hermana Ana, por compartir nuestros días y haberme querido siempre de forma tan profunda. A Lola, por su ayuda tan valiosa.

A mi marido Manuel, “el que camina siempre a mi lado “ que ha sufrido y saboreado cada revés y cada logro también como suyos, y al que debo tantos instantes de vida, de simple y pura dicha. Y a nuestros hijos Nicolás y Alejandro, nuestro mejor legado, el motor de nuestra vida, y a los que he robado un tiempo para escribir estas páginas que ya no volverá. Son mi historia. Para todos ellos.

“Lo único que perdura es el cambio”

«*Panta rei*» (πάντα ρει), todo fluye.

Heráclito de Éfeso.

535 a C-484 a C

ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
1-RESUMEN DEL ESTUDIO.....	11
2-LISTADO DE ABREVIATURAS.....	19
3-INTRODUCCIÓN.....	23
3.1. PREÁMBULO: SÍNDROME ANEMIA CARDIORRENAL	25
3.2. LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIORRENAL	
MAGNITUD DEL PROBLEMA	27
3.2.1. Epidemiología	28
3.2.2. Definición.....	28
3.2.3. Etiopatogenia de la anemia.....	29
3.2.4. Consecuencias fisiopatológicas de la anemia.....	32
3.2.5. Implicaciones pronósticas de la anemia.....	33
3.3. ERITROPOYETINA Y SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA	
ALDOSTERONA (SRAA): Una dualidad necesaria.....	36
3.3.1. Producción de eritropoyetina.....	36
3.3.2. Papel de la angiotensina II.....	39
3.3.3. Inhibidores del SRAA y EPO	40
3.3.4. Fármacos inhibidores del SRAA.....	41

3.4. INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL.....	43
3.5. MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL.....	45
4-JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	49
5-OBJETIVOS.....	53
6-HIPÓTESIS.....	57
7-MATERIAL Y MÉTODOS:.....	61
7.1. Ámbito de estudio.....	63
7.2. Período de estudio.....	63
7.3. Tipo de estudio.....	63
7.4. Criterios de inclusión.....	63
7.5. Criterios de exclusión.....	64
7.6. Selección de los pacientes.....	64
7.7. Proceso de aleatorización.....	64
7.8. Justificación del tamaño muestral.....	65
7.9. Mediciones /intervenciones.....	66
7.10. Descripción de la intervención.....	67
7.11. Medición de la eficacia.....	67
7.12. Análisis estadístico.....	67

8-SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS.....	69
9-ASPECTOS ÉTICO LEGALES.....	79
10-MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	85
11-AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO.....	97
12-MEMORIA ECONÓMICA.....	101
13-CONFLICTOS DE INTERÉS.....	101
14-COMPROMISO DEL INVESTIGADOR.....	105
15-COMPROMISO DE PUBLICACIÓN.....	109
16-CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	113
17-RESULTADOS.....	119
17.1. Características de la muestra estudiada.....	121
17.2. Impacto sobre los resultados analíticos.....	122
17.3. Supervivencia.....	126
17.4. Relevancia clínica.....	129
18-DISCUSIÓN.....	131
18.1. Características clínicas y comorbilidad.....	133
18.2. Resultados en relación a la anemia.....	135
18.2.1. Etiopatogenia de la anemia.....	135
18.2.2. Eficacia tras la reducción de los ISRAA en la anemia.....	139

18.3. Resultados en relación a la función renal.....	141
18.3.1. Evaluación de la función renal en la práctica clínica.....	141
18.3.2. Eficacia tras la reducción de los ISRAA en la IR.....	145
18.4. Resultados en relación a marcadores proinflamatorios.....	146
18.5. Efecto dosis respuesta.....	149
18.6. Resultados en relación a la supervivencia.....	149
19-LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	151
20-APORTACIONES DEL ESTUDIO.....	157
21-CONCLUSIONES.....	161
22-BIBLIOGRAFÍA.....	165

1. RESUMEN DEL ESTUDIO

1. RESUMEN DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto, para determinar la eficacia y seguridad de la reducción de la dosis de los inhibidores del sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA), en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, con insuficiencia renal y anemia secundaria.

Introducción y Justificación

La corrección de la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, está asociada con mejoría de la clase funcional y calidad de vida, así como, con una reducción de las hospitalizaciones.

Es por ello, que la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para corregir la anemia, es un tema que ha despertado gran interés en los últimos años, y es la idea central que nos ocupa en este estudio.

El fundamento teórico del ensayo clínico a realizar, está basado en la premisa de que el eje productor de eritropoyetina y el sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) son ejes que pueden frenarse o estimularse de forma paralela. Los fármacos que inhiben el SRAA producen una disminución del hematocrito que en pacientes con normofunción renal es despreciable, pero puede ser notable en pacientes con insuficiencia renal, siendo máxima a los 90 días de tratamiento. Con filtrados glomerulares por debajo de 40, los niveles de eritropoyetina no alcanzan los niveles esperados para compensar un descenso del hematocrito.

Basándonos en este planteamiento, la intervención a realizar en este estudio consiste en reducir la dosis de los Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca (con anemia e insuficiencia renal), y comprobar si con ello, mejora la anemia, la función renal, y secundariamente, su efecto sobre la supervivencia.

Este ensayo se realiza con fármacos ya comercializados y autorizados

indicados en las patologías presentadas por los pacientes y la única intervención es reducir la dosis del fármaco en función del filtrado glomerular, como ya se aconseja en las guías de práctica clínica. Asimismo, en la ficha técnica de los fármacos de este estudio, se puede objetivar como se recomienda un descenso de las dosis según el filtrado glomerular (lo que no constituye una nueva indicación).

Objetivos

Determinar la eficacia y seguridad de la reducción de la dosis de los inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) para mejorar la anemia, función renal y marcadores proinflamatorios en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, con insuficiencia renal y anemia. Secundariamente se estudiará la supervivencia.

Material y Métodos

- **Ámbito de Estudio:** Servicio de Medicina Interna del CHUAC
- **Período de Estudio:** Enero a Diciembre del 2009.
- **Tipo de Estudio:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes de 50 o más años de edad, con diagnóstico de Insuficiencia cardíaca, hb<12 e insuficiencia renal (aclaramiento <60ml/min) que requieren ingreso hospitalario y den su consentimiento para participar, y que recibían previamente tratamiento con ISRAA (IECAS y/o ARA II y/o beta-bloqueantes)
- **Criterios de exclusión:** Sangrado digestivo activo, anemia secundaria a procesos neoplásicos, reumatológicos, hematológicos, déficit de hormonas tiroideas o vitamina B12, pacientes con enfermedades hepáticas, en programa de hemodiálisis, mujeres embarazada/lactancia.
- **Proceso de aleatorización:** Muestreo aleatorio simple a través de un programa informático desde la unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.

- **Justificación del tamaño muestral:** *Documentada en la función renal.*

En este estudio todos los pacientes tienen insuficiencia renal en al menos grado III (aclaramiento < 60). Si esperamos que la intervención mejore dicha insuficiencia renal en un 28% (100% vs 72) para una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%, precisamos 24 pacientes en el grupo de intervención y 12 en el grupo control para un planteamiento unilateral, y para el bilateral, precisamos 30 en el grupo de intervención y 15 en el control.

Se han asignado el doble de pacientes en el grupo de intervención en relación al de control dado que se esperaba un beneficio probable en el grupo de intervención.

- **Mediciones y/o intervenciones:**

a) Variables de Identificación b) Antecedentes médicos c) Variables de función cardíaca d) Variables de la Función Renal e) Variables de la Anemia f) Variables proinflamatorias.

- **Descripción de la intervención:** A los pacientes en el grupo de intervención se le reduce la dosis de IECAS o de ARAll o de beta-bloqueantes a la mitad de dosis que tomaban al ingreso. Al grupo control se les mantiene la misma dosis.

- **Medición de la eficacia:** En cuanto al *grado de anemia* se cuantifica la hemoglobina al ingreso y tras el alta, entendiéndose por mejoría el aumento de 1 gr/dl. En cuanto a la *función renal*, se mide el aclaramiento de creatinina de 24 horas al ingreso y tras el alta, considerándose mejoría con incrementos de un 15%. La eficacia en cuanto a las variables proinflamatorias se determina con la medición de la proteína C, la insulina basal y la homocisteína (de 1 a 3 meses tras el alta).

- **Análisis estadístico:** Se realiza un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Para comparar las características de los diferentes grupos entre sí, se utilizaron los test estadísticos T de Student o test Mann Whitney. La asociación de variables cualitativas entre sí, se estimó mediante el estadístico Chi Cuadrado. Tras comprobación de normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov, se utilizó la T de Student de datos pareados o el test de Wilcoxon para comparar los valores basales con los

posteriores al alta. Para ajustar por el efecto de diferentes variables sobre el descenso o ascenso de los ítems de interés, se aplicaron modelos multivariados de regresión. La supervivencia se estimó según la metodología Kaplan-Meier y se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox.

Medición de la seguridad

Se define como acontecimiento adverso al que ocurre durante el estudio clínico (enfermedad intercurrente o accidente) y altera el bienestar del enfermo.

Aspectos ético legales

Solicitud del Consentimiento informado y autorización por el CEIC de la Comunidad Autónoma. Código-CEIC Galiza: 2008/327

Código del European Clinical Trials database. EudraCT: 2008-008480-10.

Resultados del Estudio

Respecto a las ***Características de la muestra estudiada*** los pacientes son comparables en edad (*media* 78,2 grupo intervención vs 74,2 grupo control) IMC (27,5 vs 29,1) hemoglobina (10,6 vs 10,7 control) y hematocrito basales, albuminuria (0,39 vs 0,86 control) fracción de eyección (48,20 vs 47,41) y años de evolución de la insuficiencia cardíaca (5,03 años media intervención vs 4,29 control).

Los pacientes del grupo de intervención, presentan valores de aclaramiento de creatinina basales más reducidos que los pacientes del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (31,97 vs 47,5). Los pacientes presentan características similares a otros estudios de anemia e insuficiencia cardíaca, aunque existe una menor proporción de mujeres.

Asimismo en esta serie, existe una similar representación de la cardiopatía isquémica y un mayor grupo de pacientes con función ventricular preservada, con un claro predominio de la cardiopatía hipertensiva.

En cuanto a la comorbilidad, tan sólo un 10% de los pacientes presentaban dislipemia, siendo sin embargo mayor el número de pacientes diabéticos e hipertensos.

En relación al **Impacto sobre los resultados analíticos** tras la reducción de los ISRAA, objetivamos que en el grupo de intervención se produce un incremento significativo ($p < 0.05$) de los valores de hemoglobina (10,62 g/dL a 11,47 g/dL) del hematocrito (31,7 a 34,4) y del aclaramiento de creatinina (32,5 a 42,9) y un descenso significativo ($p < 0.05$) de los valores de creatinina (1,98 a 1,68) en suero y además un descenso de la proteína C (3,23 a 1,37). En el grupo control, no se produjeron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, objetivándose incluso un descenso de los valores de hemoglobina, hematocrito y aclaramiento de creatinina, y un incremento en los valores de Proteína C.

En relación a la **Supervivencia** objetivamos que es superior en el grupo de intervención que el en el grupo control (supervivencia grupo control a los 6 meses: 75% y a los 12 meses del 50%; en grupo de intervención a los 6 meses del 86.7% y a los 12 meses del 69.3%). Si tenemos en cuenta las variables: grupo de tratamiento, edad, aclaramiento de creatinina basal, hemoglobina basal y fracción de eyección, observamos que la única variable que modifica significativamente el pronóstico es el grupo de tratamiento. El estar en el grupo de intervención, muestra un claro efecto protector ($RR = 0,22$) con 4.35 ($1/0,22=4,54$) veces menos probabilidades de morir.

En relación a la **Relevancia clínica** la RAR a los 6 y 12 meses es de 0.10 y 0.17 respectivamente (a los seis meses de cada 100 personas tratadas con el nuevo tratamiento podemos evitar 10 casos de muerte, a los 12 meses podemos evitar 17 casos de muerte). RRR es de 0.46 a los 6 meses y de 0.36 a los 12 meses. La intervención reduce el riesgo de muerte en un 43% relativo al que ha ocurrido en el grupo control (a los 6 meses). El NNT a los 6 meses es de de 10 y a los 12 meses de 6.

Limitaciones del Estudio

Para controlar el efecto confusor de las diferentes variables entre sí, se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox. Aunque los grupos eran comparables en la mayoría de las variables de interés, el grupo de intervención tenía valores de aclaramiento de creatinina más bajos que el grupo control. Esta diferencia la hemos tenido en consideración al ajustar en los modelos de regresión de Cox por las variables siguientes: grupo de tratamiento (intervención vs. control) edad, aclaramiento de creatinina basal, hemoglobina basal y fracción de eyección al ingreso.

Conclusiones del Estudio

Tras la reducción de la dosis de los ISRAA en el grupo de intervención, se produce una mejoría en la anemia, la función renal, una disminución de la proteína C y una mayor supervivencia.

En el grupo control, no se objetiva una mejoría en los parámetros estudiados, e incluso se objetiva un empeoramiento de su grado de anemia y función renal, con un incremento de la proteína C.

Esta diferencia no es sólo estadísticamente significativa, sino clínicamente relevante, como lo muestra la mejoría del aclaramiento de creatinina en un 32%, de la anemia en un 8% y una disminución de la proteína C de un 57%.

La magnitud de la diferencia de los parámetros estudiados se incrementa con la mayor reducción de la dosis de los fármacos estudiados (ISRAA).

Tras el seguimiento a los 6 y 12 meses, se objetiva una disminución de la mortalidad en el grupo de intervención respecto al grupo control, y tras ajustar por diferentes covariables en un modelo de regresión de Cox, se observa que la única variable con un efecto independiente para predecir la mortalidad es la reducción de la dosis de los ISRAA.

No hemos encontrado en la literatura médica otros estudios que muestren los hallazgos de este trabajo, por lo que sería necesario la realización de otros estudios para confirmar estos resultados.

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
<i>ARA II</i>	<i>Antagonistas de los receptores de angiotensina II</i>
<i>Ang II</i>	<i>Angiotensina II</i>
<i>AT1</i>	<i>Receptores de Angiotensina II tipo1</i>
<i>Ca</i>	<i>Calcio</i>
<i>Cr</i>	<i>creatinina</i>
<i>EPO</i>	<i>Eritropoyetina</i>
<i>ERC</i>	<i>Enfermedad renal crónica</i>
<i>ECA</i>	<i>Enzima convertidora angiotensina</i>
<i>FE</i>	<i>Fracción de eyección</i>
<i>Fe</i>	<i>Hierro</i>
<i>FG</i>	<i>Filtrado glomerular</i>
<i>Hb</i>	<i>Hemoglobina</i>
<i>Hcto</i>	<i>hematocrito</i>
<i>HCM</i>	<i>Hemoglobina corpuscular media</i>
<i>HIF</i>	<i>Factor inducido por hipoxia</i>
<i>IC</i>	<i>Insuficiencia cardíaca</i>
<i>ICR</i>	<i>Insuficiencia cardiorrenal</i>
<i>IR</i>	<i>Insuficiencia renal</i>
<i>IRC</i>	<i>Insuficiencia renal crónica</i>
<i>IECAS</i>	<i>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</i>
<i>ISRAA</i>	<i>Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona</i>
<i>IL</i>	<i>Interleukina</i>
<i>Kd</i>	<i>kilodaltons</i>
<i>NYHA</i>	<i>New York Heartt Association</i>
<i>NKF</i>	<i>National Kidney Foundation</i>
<i>NOS</i>	<i>Sintetasa de óxido nítrico</i>
<i>SAC</i>	<i>Síndrome anemia cardiorrenal</i>
<i>SRAA</i>	<i>Sistema renina angiotensina Aldosterona</i>
<i>PTH</i>	<i>Hormona paratiroidea</i>
<i>T4</i>	<i>Hormona tiroidea T4</i>
<i>TSH</i>	<i>Hormona estimulante de tiroides</i>
<i>TNF</i>	<i>Factor de necrosis tumoral</i>
<i>TIBC</i>	<i>Globulina transportadora de hierro</i>
<i>VCM</i>	<i>Volumen corpuscular medio</i>
<i>VEGF</i>	<i>Factor del crecimiento del endotelio vascular</i>

3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1. PREAMBULO: **SÍNDROME ANEMIA CARDIORRENAL**

La insuficiencia renal crónica es un hecho consustancial al envejecimiento, dado el descenso progresivo del filtrado glomerular con la edad (a razón de 0,8ml/min/1,73m²/por año).

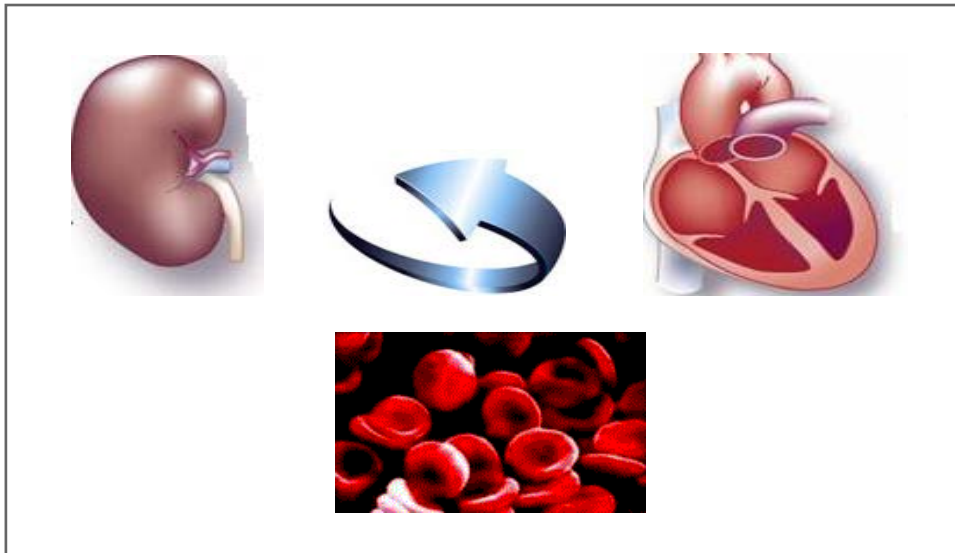
Durante los últimos años, se ha enfatizado sobre el papel relevante que juega la insuficiencia renal crónica en el pronóstico global de las enfermedades cardiovasculares, y en concreto, sobre la insuficiencia cardíaca^{1, 2, 3}.

Sabemos que la insuficiencia renal, en grados diferentes de severidad, acompaña de forma extremadamente frecuente a la insuficiencia cardíaca, y tanto es así, que se ha acuñado el término de *insuficiencia cardiorrenal* para referirse al fallo conjunto de ambos órganos⁴.

El síndrome anémico cardiorrenal (SAC)^{5, 6, 7, 8} se basa en el supuesto teórico de que los fallos crónicos del corazón y el riñón tienen una influencia desfavorable mutua, y además, se ha comenzado a dar un protagonismo hasta ahora inexistente a la anemia^{9, 10, 11} como hecho claramente condicionante en el pronóstico y mantenimiento del círculo vicioso generado entre ambos sistemas, haciéndose por ello extensivo el uso del término *Síndrome anémico cardiorrenal* (Figura 1).

Se sabe que la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica juega un papel importante en su propia progresión hacia la situación terminal, y se ha definido también su influencia en la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en la práctica, persisten dudas sobre hasta qué punto la anemia es un marcador de IRC o IC más intensa, o si es por sí misma, un factor de riesgo cardiovascular⁹.

Figura 1. Síndrome anemia Cardiorrenal



A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, según el estudio Framingham, la supervivencia de estos pacientes se ha estancado en los últimos cincuenta años (del 30% en 1950 al 28% en 1999) y las posibles razones son la infrutilización de ciertos fármacos, y la alta prevalencia de anemia en estos pacientes^{10, 11}.

Por lo general, la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca es ignorada, infravalorada, no estudiada y apenas tratada^{32, 33, 34}.

Existen varios estudios publicados que demuestran que la corrección de la anemia en la insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, está asociada con mejoría de la clase funcional y calidad de vida, así como con una reducción de las hospitalizaciones^{12, 13}.

La importancia del *síndrome anemia cardiorrenal* radica, en que si la anemia asociada a la insuficiencia cardiorrenal no se corrige, condicionará que la IC se haga resistente a su tratamiento habitual, perpetuándose así los reingresos del paciente y ocasionando un mayor gasto sanitario.

Es por ello, que la necesidad de realizar un tratamiento dirigido a corregir la anemia, es un tema que ha despertado gran interés en los últimos años, y es la idea central que nos ocupa en este estudio.

3.2. LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIORRENAL: *MAGNITUD DEL PROBLEMA*

La prevalencia de anemia y su importancia clínica en la población con IC son muy elevadas. La anemia asociada con la insuficiencia cardiaca es poco considerada en la práctica clínica, y todavía no se han establecido con certeza los objetivos para su tratamiento. Algunos trabajos precursores¹⁴ que señalaron el papel de la anemia como factor de riesgo dentro del complejo de la IC, tuvieron notables dificultades de aceptación.

Actualmente, la situación ha dado un giro notable, y la anemia ha pasado a ocupar un plano más relevante en el manejo de la IC. Tanto es así, que la anemia no se mencionaba en las guías clínicas¹⁵ de IC de Estados Unidos entre 1999 y 2001, y sin embargo, en las de 2005 se la reconoce como frecuente y asociada como factor causal de morbilidad^{16, 17, 18}.

Este reconocimiento ha generado una notable expectativa respecto al posible papel beneficioso del tratamiento de la anemia en la historia natural de la IC, sin embargo, esta expectativa, no se ha acompañado de una sistematización del estudio y del tratamiento.

A pesar de los esfuerzos realizados por la comunidad científica para acercarse a su conocimiento, la anemia de la IC está aún rodeada de incógnitas, constituyendo un ámbito en el que la especulación suele predominar sobre las pruebas científicas.

3.2.1. EPIDEMIOLOGIA

En las series publicadas, el porcentaje de pacientes en los que la IC se acompaña de anemia difiere ampliamente^{19, 20}. Estos porcentajes van desde el 9,9%^{21, 22} hasta más del 50%. Habitualmente los pacientes con anemia e IC tienden a ser ancianos, mujeres, con clase funcional III-IV de la NYHA y FE severamente deprimida, con más tratamiento farmacológico y comorbilidad (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial), así como mayor tiempo de hospitalización y número de reingresos^{23, 24}.

3.2.2. DEFINICIÓN DE ANEMIA

La definición de anemia más utilizada es la recomendada por el panel de expertos de la World Health Organization (WHO) en 1968. Se han propuesto nuevas definiciones de anemia en los últimos años, basándose en estudios poblacionales más amplios, aunque con límites de definición muy similares a los de la WHO, como la de la NKF (National Kidney Foundation) que en sus guías del 2000, definía la anemia como una hb < 12,0 g/dl en varones y mujeres posmenopáusicas²⁵. En una nueva versión de esas guías (Tabla 1) estos límites se elevaron a < 13,5 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres²⁶.

Tabla 1. Niveles de hemoglobina propuestos para la *Definición de anemia*²⁶.

Población	WHO 1968	NHANES III 1994	SCRIPP-KAISER 2006	MAYO CLINIC 2007
Varones blancos	13 (g/dL)	13,8 (g/dL)	13,7(g/dL)	13,5 (g/dL)
Varones negros	No especificada	12,8 (g/dL)	12,9 (g/dL)	No especificada
Mujeres blancas	12 (g/dL)	12,2 (g/dL)	12,2 (g/dL)	12 (g/dL)
Mujeres negras	No especificada	11,3 (g/dL)	11,5 (g/dL)	No especificada

Hay que tener en cuenta que un cambio en el punto de corte en 1 gr/dl de hemoglobina, o un 1% de hematocrito, varía sustancialmente la tasa de prevalencia. En una revisión sobre la prevalencia de anemia en la IC, se observa que el punto de corte más usado es una hemoglobina < 12 g/dl.

3.2.3. ETIOPATOGENIA DE LA ANEMIA

En algunas series donde se intenta realizar una clasificación etiopatogénica de la anemia en la IC, la mayoría de los casos corresponde al patrón descrito en la anemia de proceso crónico²⁷ (58%). El perfil de laboratorio característico de esta situación es la presencia de un volumen corpuscular medio (VCM) normal o disminuido, una hemoglobina corpuscular media (HCM) y una concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) normales, con una ferritina sérica normal o aumentada, un índice de saturación de la transferrina normal y unos niveles de transferrina en suero disminuidos.

Con menos frecuencia, se relaciona con deficiencia de hierro (21%)²⁸ deficiencias nutricionales (8%) y otras causas incluido el sangrado crónico en pacientes a tratamiento antiagregante o anticoagulante (13%)^{29, 30}.

En otras series más recientes, se concede un papel de mayor importancia al déficit de hierro, que llega a ser una causa principal de anemia en el 80% de los casos. En cualquier caso, puede considerarse que se trata de una anemia de tipo multifactorial y que siempre requiere un estudio y un tratamiento altamente individualizados.

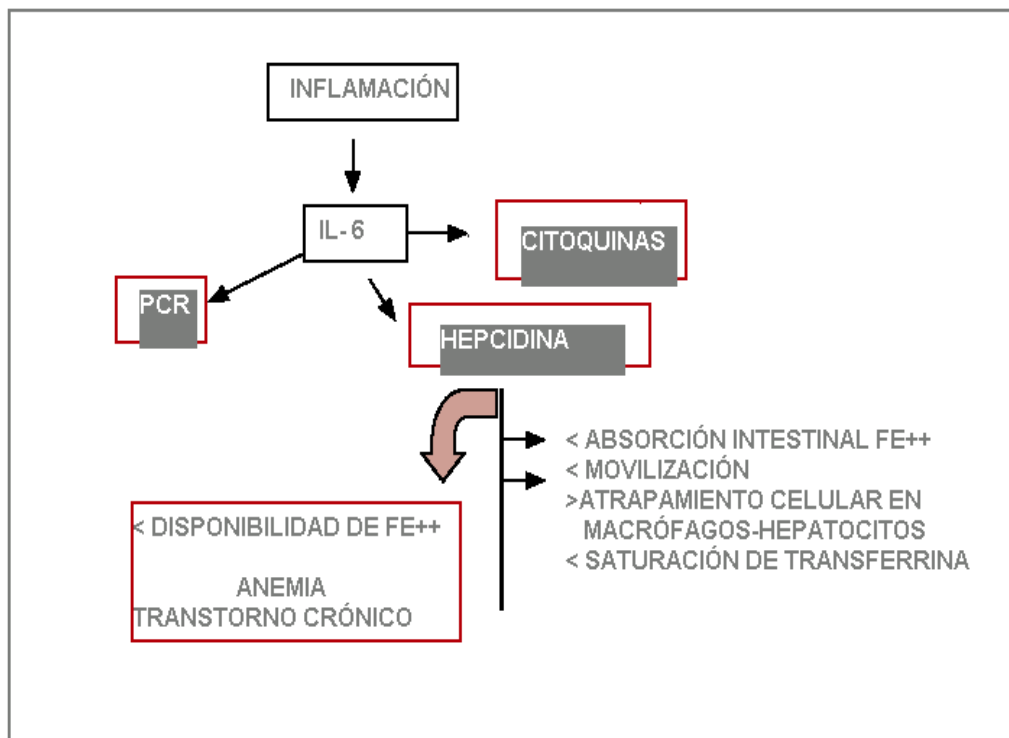
Existen una serie de características clínicas que se asocian a mayor riesgo de anemia³¹ en pacientes con IC:

- Edad avanzada, género femenino.
- La insuficiencia renal crónica, con la consecuente disminución de eritropoyetina (la prevalencia de IRC moderada en pacientes con IC es del 20 al 40%) siendo este un factor de riesgo independiente.

- El uso de inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, se asocia a una menor producción de Epo y reducción de los niveles de hemoglobina³².
- Índice de masa corporal (IMC) bajo: los pacientes con ICC y caquexia tienen elevados niveles de citoquinas proinflamatorias^{32, 66} que contribuyen al desarrollo de anemia por diferentes mecanismos. El propio miocardio en fallo, a través de secreción de citoquinas tipo factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), puede ser a su vez causa de más anemia, completando *un círculo de retroalimentación* con resultados extremadamente negativos¹⁰². Los datos que apoyan una relación inversa entre las citoquinas, como por ejemplo el TNF, y los valores de hemoglobina, son consistentes. Las citoquinas⁶⁶ actúan sobre la eritropoyesis de varias maneras: inhiben la producción transcripcional y trasduccional de EPO y, sobre todo, interfieren con la acción de EPO sobre los precursores eritroides. Sin embargo, si se revisan las pruebas científicas disponibles, se constata la falta de datos contrastados y obtenidos con técnicas actuales sobre aspectos críticos de la secuencia anemizante. Una razón importante para estas carencias radica en la ausencia de estudios sobre el tema en modelos experimentales de IC.
- Niveles de hepcidina: Es probable asimismo que la hepcidina tenga un papel relevante en un elevado porcentaje de pacientes con anemia e insuficiencia cardiaca. El descubrimiento de la hepcidina ha dado una nueva dimensión funcional al metabolismo del hierro. La hepcidina es un péptido pequeño, sintetizado en el hígado, liberado al plasma y excretado por la orina que tiene un papel clave en la orquestación del metabolismo del hierro y en la vinculación entre este metabolismo, la inflamación y la inmunidad innata^{103, 104}. En la actualidad se considera que la hepcidina es el regulador homeostático del hierro, en su absorción intestinal, su reciclado por los macrófagos y su movilización desde los depósitos hepáticos. Su transcripción se induce marcadamente en los procesos inflamatorios, y por citoquinas como la IL-6, en lo que coincide con la PCR y la proteína amiloide^{103, 104}.

Como mecanismo principal, la hepcidina inhibe el flujo celular de hierro, (Figura 2) bloqueando el efecto de la proteína exportadora ferroportina. En estas condiciones, macrófagos, hepatocitos y enterocitos retienen hierro, con probables fines de defensa contra microorganismos. Al no liberarse hierro a la circulación disminuye la oferta a los precursores eritroides. Altas concentraciones de hepcidina condicionan el patrón típico de la anemia de trastornos crónicos.

Figura 2. Papel de la HEPCIDINA en la inflamación y en el metabolismo del hierro.



- La hemodilución, relacionada con una mayor activación de los sistemas de retención hidrosalina (SRAA y vasopresina) ^{30, 31, 33}.

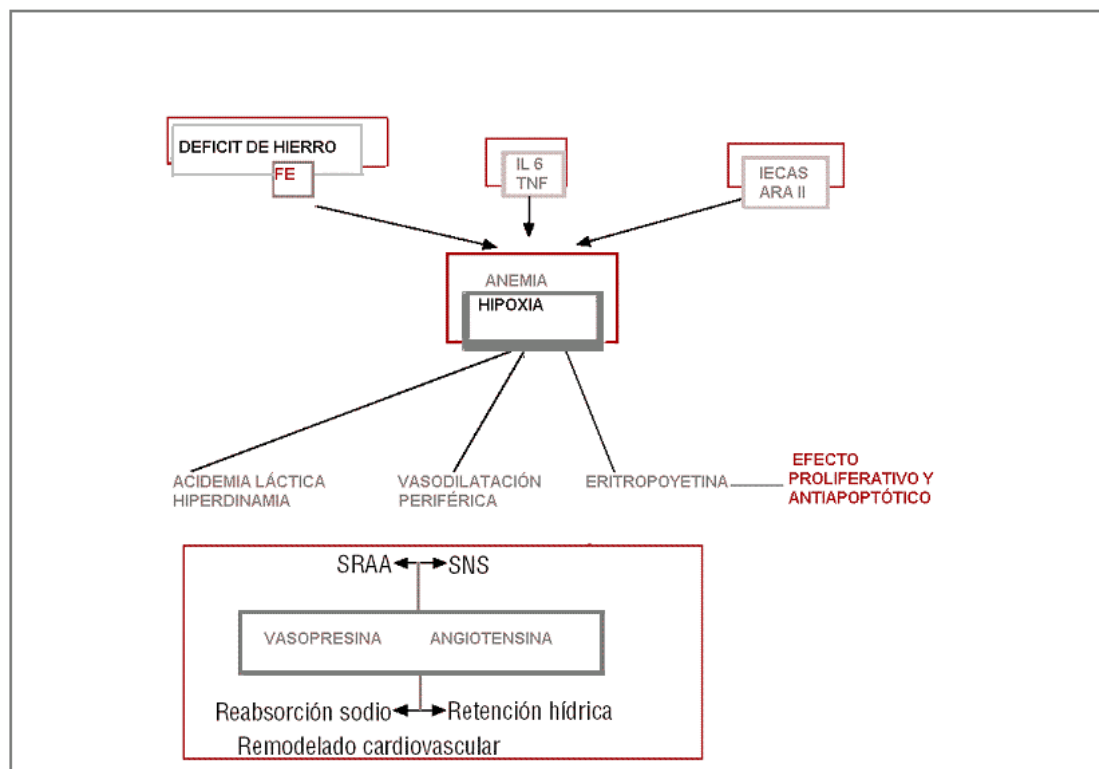
3.2.4. CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La anemia puede causar hipoxia tisular, que se acompaña de acidemia láctica, vasodilatación e hiperdinamia circulatoria. En la IC, la vasodilatación anémica puede estar ausente debido al predominio de la respuesta vasoconstrictora sobre el bajo gasto.

En condiciones anémicas, se induce la activación de mecanismos adaptativos dirigidos a mantener la perfusión a los tejidos, pero también destinados a la conservación de volumen.

Estos mecanismos adaptativos mediados en su mayor parte por el sistema Renina Angiotensina Aldosterona, (SRAA) incluyen vasoconstricción, retención salina, estímulo de la eritropoyesis y reparación de vasos y remodelamiento cardíaco^{32, 33, 66}. (Figura 3)

Figura 3. Esquema de mecanismos patogénicos y los efectos de la anemia en la insuficiencia cardíaca⁶⁶.



Es de interés observar que el principal sistema competente para inducir vasoconstricción sostenida, el eje Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) capaz de producir cambios deletéreos en el organismo como la fibrosis vascular, es por contrapartida, el principal mecanismo estimulador de eritropoyesis, ya que participa de forma directa en la liberación de EPO.

Las consecuencias de esto, son que tanto el sistema nervioso simpático como el SRAA, contribuyen al remodelado cardíaco. En este sentido, dado el recientemente descubierto papel trófico de la EPO en la prevención de la apoptosis de los miocardiocitos³⁵, así como en la revascularización miocárdica, un déficit de EPO puede determinar defectos importantes de remodelado. En otras palabras, la EPO puede ser necesaria, o al menos útil, en el mantenimiento de la viabilidad del miocardio durante la anemia y otras circunstancias.

3.2.5. IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La anemia en pacientes con IC es un factor de riesgo de mortalidad^{34, 36}, hospitalización y gravedad³⁷ y dobla el riesgo de otros factores, como la diabetes mellitus, la edad, el tabaco y la disminución de la fracción de eyección.

La mortalidad^{36, 37} en la insuficiencia cardíaca, está en relación lineal con la hemoglobina/hematocrito. Varios autores otorgan valores de incremento del riesgo de muerte o evento mayor, incluida la hospitalización, por cada reducción del 1% del hematocrito^{37, 38}. Otros autores^{39, 40}, refieren que un aumento de 1 g/dl de hemoglobina descende el riesgo de muerte al año un 40%, con una disminución del riesgo de ingresar por IC del 21%.

Las menores concentraciones de hemoglobina se asocian con una peor hemodinámica, un aumento del nitrógeno ureico sérico y de la creatinina, una disminución de la albúmina, el colesterol y el índice de masa corporal, una peor clase funcional y un menor VO₂ (consumo pico de oxígeno)⁴¹.

Existe relación entre anemia y peor evolución en pacientes con ERC⁴², disfunción asintomática del ventrículo izquierdo e IC avanzada^{36, 37, 40, 41}.

En pacientes con función ventricular conservada, el estado hiperdinámico puede condicionar hipertrofia ventricular (Tabla 2), que a su vez favorece el desajuste entre la oferta del oxígeno al miocardio y la masa ventricular incrementada, lo que es crítico en presencia de enfermedad coronaria significativa. Se ha encontrado que el gasto cardiaco está aumentado con una hemoglobina < 10 (hematocrito 30-33%)³⁴.

Tabla 2. Consecuencias de la anemia en la insuficiencia cardiaca^{36, 37, 41, 42}.

Cardiovasculares:
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventrículo izquierdo • Factor precipitante de insuficiencia cardiaca • Factor precipitante de insuficiencia cardiorenal • Exacerbaciones de cardiopatía isquémica
Reducción de:
<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad aeróbica • Tolerancia al ejercicio • Bienestar subjetivo: calidad de vida • Funciones mentales superiores
Aceleración evolutiva de la IC e IR

Varios estudios que a continuación mencionamos, reflejan el papel pronóstico que juega la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el **estudio SOLVD**⁴³ (Studies of Left Ventricular Dysfunction) la caída de un punto de hematocrito se asoció a un 2-3 % en la mortalidad (rama placebo/enalapril). En el **estudio PRAISE**³⁴ (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) se demuestra un aumento de la mortalidad del 3% por cada punto de caída en el hematocrito.

En un análisis retrospectivo del **Val HeFT**⁴⁷, los anémicos son más añosos, con peor función renal y signos de retención hídrica. Su peso es menor y sus valores de BNP y PCR mayores.

Conclusiones similares se pueden extraer de un subestudio del **REINAISSANCE**⁴⁸ que evaluó el tratamiento con etanercept en el tratamiento de la IC. La caída de hb en un seguimiento de 24 semanas, se asoció a un incremento de la masa ventricular, medida con resonancia magnética y a peor evolución, mientras que la corrección de la anemia se tradujo en mejor pronóstico. En un estudio **OPTIMIZE HF**⁴⁹ (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure) en más de 48000 pacientes internados con IC y considerando la hb de ingreso en cuartiles, se observa que los cuartiles más bajos tienen mayor prevalencia de sexo femenino, peor función renal, ingreso más prolongado y peor evolución hospitalaria. En una población del 1.063.495 pacientes del **MEDICARE**, se determina en 1999 una prevalencia de anemia del 5% y de IC de casi el 10%. Entre los anémicos, la incidencia de IC es del 12% frente al 6% en los no anémicos (HR ajustado de 1,29).

El estudio **CREATE**⁴⁴ (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) basándose en otros estudios donde la mejoría de la anemia se relacionaba con mejoría en la evolución clínica, muestra sin embargo que en pacientes con un FG entre 15 a 35 ml, la corrección completa de la anemia con eritropoyetina, hasta niveles de 13 a 15, no disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares comparado con la corrección parcial de la anemia (para obtener una hb en torno a 10,5-11).

En el estudio de **Formiga** et al⁴⁵, se ha corroborado que los pacientes con IC y anemia tienen niveles superiores de creatinina o tasas menores de FG y el efecto perjudicial de la anemia parece estar claramente relacionado con el deterioro de la función renal. Los niveles de anemia más grave en pacientes que toman IECAS, que se ha observado en este estudio, parece ser debido al efecto nocivo de estos fármacos sobre la función renal.

La anemia puede favorecer la progresión de la ERC en pacientes con IC⁴⁹ y ser, por sí misma, un factor de riesgo y un predictor del desarrollo de IC en pacientes con ERC terminal^{46, 47, 48, 50}.

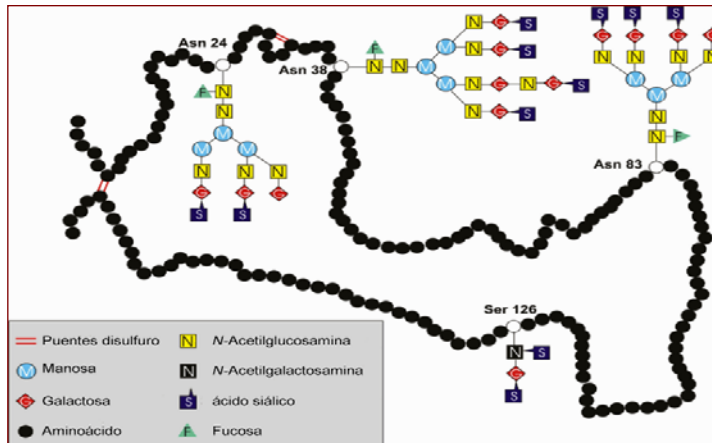
3.3. ERITROPOYETINA Y SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA): UNA DUALIDAD NECESARIA

La anemia es un hecho clínico multifactorial consustancial a la insuficiencia renal crónica. Para ejemplificar la magnitud del problema, en el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), realizado en 800.000 pacientes con ERC, la hemoglobina media fue de 11 g/dl, con una proporción de anemia linealmente inversa con el filtrado glomerular. En otros estudios se objetiva que la insuficiencia renal crónica conlleva a una anemia arregenerativa debido a la deficiencia de eritropoyetina, que es más evidente cuando la FG se sitúa por debajo de 40⁵¹.

3.3.1. Producción de eritropoyetina

La regulación humoral de la eritropoyesis fue demostrada por primera vez en 1950 (Reissman) pero la EPO no fue purificada hasta 1977(Mykaye).

Figura 4: Composición de la Eritropoyetina



La eritropoyetina es una hormona glicoproteica que activa la eritropoyesis y mantiene el nivel óptimo de la masa eritroide (Krantz, 1991).

La cadena proteica de la EPO contiene 193 aminoácidos con un peso de aproximadamente 18 Kd, pero la glicoproteína con elevado contenido de carbohidratos puede alcanzar valores de 34 Kd (*Robert et al, 1994*). La EPO consiste en una mezcla heterogénea de isoformas que difieren principalmente en la gran variedad de glicanos asociados a la cadena proteica. Contiene cuatro cadenas de carbohidratos, tres unidas a N-asparraginas y una, unida a O-serina (Figura 4).

La eritropoyetina se produce en las células intersticiales que rodean al túbulo contorneado distal, y también en el hígado, que es responsable de una 7ª parte de su producción. No existen reservas de EPO, su producción es instantánea en respuesta a la hipoxia y su catabolismo es renal.

El gen de la EPO pertenece a un conjunto de genes sensibles a la hipoxia que se sobreexpresan cuando hay disminución de la presión parcial de oxígeno (pO_2) celular⁵². La producción de EPO tiene fluctuaciones circadianas y en su catabolismo interviene el riñón. La hipoxia puede determinar un aumento de EPO del orden de centenares de veces.

Ante una situación de anemia, existe una relación inversa y proporcional entre los niveles de EPO y de hemoglobina (cuya barrera se sitúa en los 10,5gr de hemoglobina)⁵¹. Con valores de anemia mayores al parecer se pierde esta relación. Se han postulado efectos antiapoptóticos, neurotróficos, antioxidantes y proangiogénicos para la eritropoyetina.

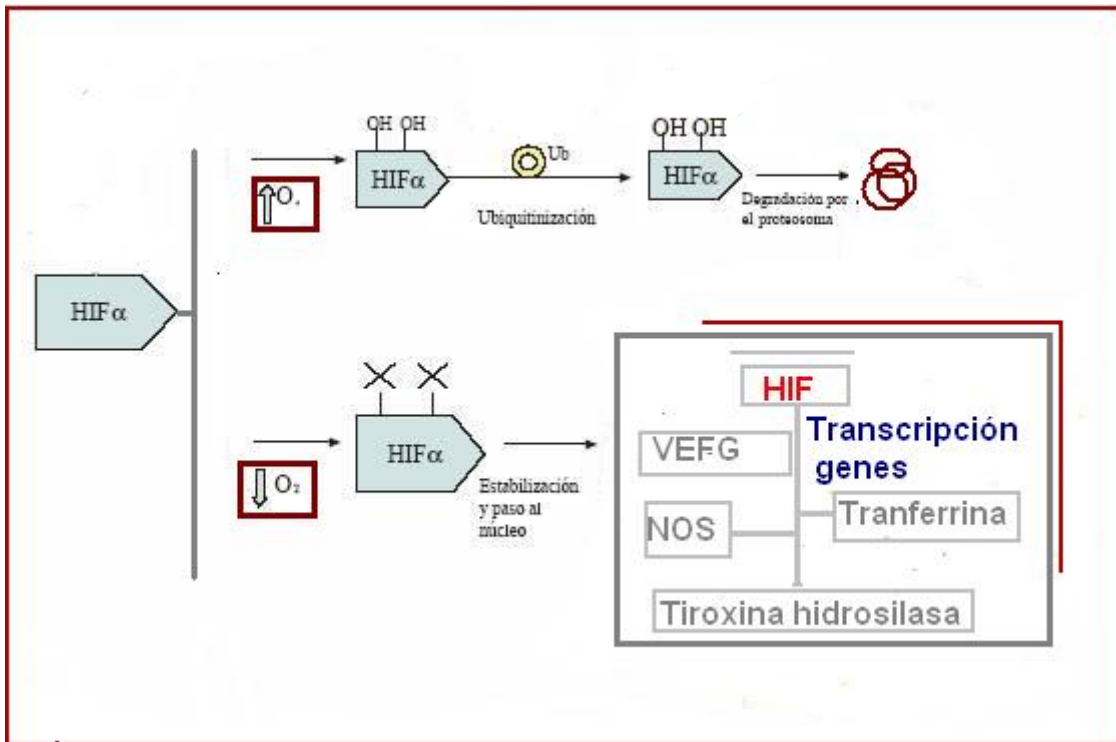
Las posibles razones y consecuencias fisiológicas de la localización de la producción de EPO en el riñón son un interrogante que no está completamente resuelto. Los mecanismos específicos de esta coordinación son relativamente desconocidos, aunque se supone la presencia de una conexión intrarrenal entre las vías que sensan y manejan el volumen líquido y las que controlan la masa eritroide.

El riñón recibe un flujo sanguíneo elevado (aproximadamente el 20% del gasto cardiaco). En la médula renal, la pO_2 se sitúa de manera permanente por debajo de 10 mmHg, y en la corteza es más variable, alcanzando valores cercanos al umbral de estimulación de HIF (30 mmHg).

El HIF-1 (factor inducido por la hipoxia) actúa transactivando más de 70

genes, de los que al menos 4 son muy relevantes para el efecto final de la EPO (Figura 5): el de la transferrina, el del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) , el de la tirosina hidroxilasa , y el de la óxido nítrico sintasa (NOS)^{52, 53}.

Figura 5. HIF-1 y transcripción genética relacionada con la hipoxia⁵⁴.



Así, se supone que en los pacientes con IC más grave, clase funcional III-IV de la NYHA, al reducirse el flujo renal, la tensión de oxígeno peritubular disminuida sería el estímulo principal para poner en marcha la producción de EPO⁵⁴. La presencia de valores elevados de EPO en pacientes con IC puede tomarse como señal indirecta de que hay una estimulación de HIF, pero no se dispone aún de pruebas científicas directas en este sentido.

3.3.2. Papel de la angiotensina II

En la insuficiencia cardíaca, el bajo gasto renal, estimula la producción de renina, y ésta, a su vez, la de angiotensina II (Ang II). La Ang II aumentada, determina una mayor reabsorción de sodio y, por lo tanto, un mayor consumo de adenosintrifosfato y oxígeno, secundarios al incremento del trabajo reabsortivo tubular. En sujetos sanos, las concentraciones de EPO se correlacionan con la tasa de reabsorción proximal de sodio⁵⁵.

Una pregunta relevante es, si los cambios observados con la Ang II, se deben a una estimulación directa sobre los fibroblastos peritubulares que sintetizan EPO o a efectos hemodinámicos inducidos por la Ang II. In vitro, en células tumorales HepG2, que expresan receptores AT1, la Ang II o el antagonista AT1, losartán, carecen de efectos sobre la producción de EPO, lo que favorece el punto de vista de que los efectos de la Ang II in vivo se deberían principalmente a alteraciones hemodinámicas⁵⁶.

Sin embargo, hay datos indicativos de que la Ang II es capaz de activar el HIF-1 a niveles más elevados que los que se generan en la hipoxia.

La administración exógena de Ang II, que aumentan el HIF-1 y su gen diana, *VEGF*, incrementa también las concentraciones de EPO de manera dependiente de la dosis. En el mismo sentido, ratones transgénicos para renina y angiotensinógeno humanos tienen eritrocitosis persistente, vía receptor AT1^{57, 58}.

Estos resultados encuentran una explicación en estudios in vitro que establecen que la Ang II no sólo actúa en la producción de EPO, sino que estimula los precursores eritroides mediante la activación AT1 en las unidades formadoras de eritroblastos. A pesar de que contamos con toda esta información, puede decirse que, en conjunto, el efecto de la Ang II sobre la anemia aún no está completamente definido.

3.3.3. Inhibidores del SRAA y EPO

Mecanismo de actuación de los Inhibidores del SRAA

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona se pone en marcha cuando la renina actúa sobre el angiotensinógeno^{59, 60}. Este es una alfa2 globulina circulante en plasma y constituye el sustrato principal de la renina, que no es el único. La síntesis y secreción del angiotensinógeno se produce a nivel hepático fundamentalmente. Su circulación se ve incrementada por la acción de diversas hormonas, entre las que destacamos los glucocorticoides, estrógenos y hormonas tiroideas.

La renina humana es una aspartil-proteasa que se sintetiza en forma de preprohormona de gran tamaño en las células del aparato yuxtaglomerular, situado en la pared de las arteriolas aferentes del riñón.

Su vida media es de quince a sesenta minutos. Al parecer la secreción de renina puede ser debida a tres factores:

- Descenso de la tensión arterial sistémica por cualquier causa, que es detectada por los receptores situados en las arteriolas renales aferentes.
- Hiponatremia detectada por las células de la mácula densa de los túbulos renales
- Estimulación simpática de las células del aparato yuxtaglomerular debida al ejercicio físico, o a reflejos cardiovasculares

La renina plasmática convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que por sí misma no tiene actividad. En el endotelio vascular de algunos órganos (pulmón, riñón, corazón, sistema vascular, células musculares lisas) y en el plasma, la angiotensina I es convertida en angiotensina II gracias a la enzima convertidora de angiotensina (Figura 6).

Esta es una dicarbopeptidasa que contiene Zn²⁺ en su molécula (muy importante en el mecanismo de acción de los IECAS) y que es producida por diferentes tejidos (SNC, epitelio túbulo proximal, endotelio vascular, epitelio pulmonar), lo que nos da una idea de la importancia de su actividad en el mantenimiento de la presión sanguínea, la volemia y el contenido electrolítico.

La angiotensina II es un potente agente vasoconstrictor capaz de aumentar la resistencia vascular periférica y como consecuencia aumentar la tensión arterial y la postcarga. Actúa de forma específica sobre las arteriolas, aunque tiene acción también sobre las vénulas. La contracción es más elevada en el territorio esplácnico y renal que en el músculo esquelético o el cerebro. En la glándula suprarrenal, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona, que actúa a nivel renal produciendo una reabsorción de sodio y agua, con incremento de la excreción de potasio. En consecuencia, hay un aumento de la volemia, la presión arterial y la precarga. Por último, la angiotensina II es degradada a angiotensina III gracias a las angiotensinasas, para ser metabolizada posteriormente.

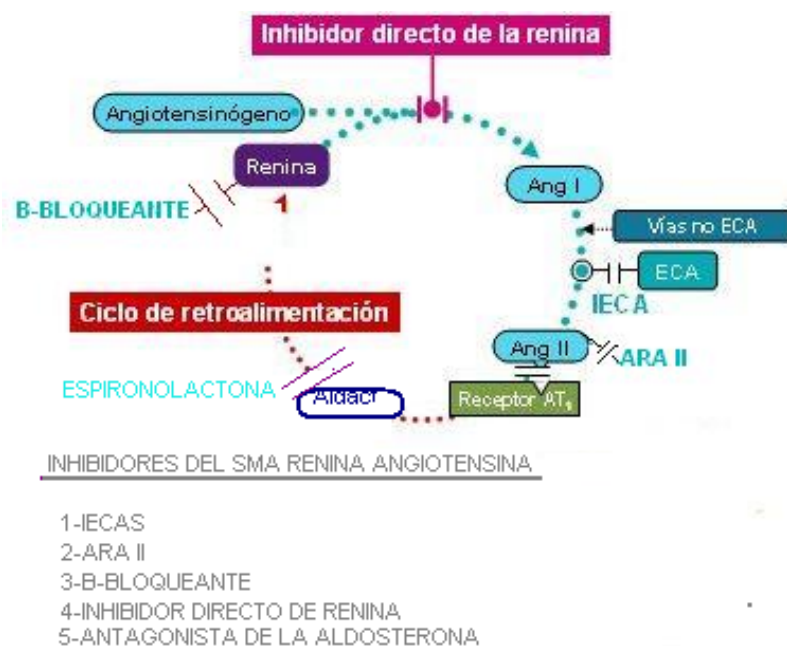
3.3.4. Fármacos que inhiben el SRAA

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona puede inhibirse a diferentes niveles por distintos tipos de fármacos:

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).**

Son los fármacos que actúan a este nivel con mayor eficacia y que han tenido hasta ahora, una mayor repercusión clínica. De forma genérica, podemos decir que los IECAS⁶⁰ actúan sobre el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible, la enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II, el principal agente vasopresor (Figura 6). La inhibición se materializa mediante la unión de un grupo químico, característico en cada caso, con el átomo de Zn²⁺ de la convertasa⁶¹. Por otra parte, la enzima de conversión es también la kininasa II^{62, 63} la cual degrada la bradikidina a productos inactivos, por lo que su inhibición favorece la liberación de prostaglandinas y la acción vasodilatadora.

Figura 6: Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona



La inhibición enzimática hace que queden disponibles más kininas. Por tanto, los IECAS actúan a través de un doble mecanismo: reduciendo los agentes presores y aumentando los vasodilatadores.

- **Antagonistas de la angiotensina II.**

Destacamos la saralasin, que no tuvo el éxito terapéutico deseado debido a una vida media corta y a que no es activa por vía oral (administración intravenosa). Por otro lado, posee una actividad farmacológica breve y además posee cierto grado de actividad intrínseca (actúa como un agonista parcial). Sin embargo el losartán, parece que viene a corregir todas estas carencias.

La angiotensina II, cuyos niveles se encuentran crónicamente elevados en la IC crónica, ejerce sus efectos a través de los receptores tisulares específicos (AT 1 y AT 2). La estimulación de los receptores AT 1 tiene un efecto vasoconstrictor y proliferativo (estimula el crecimiento y la proliferación del músculo liso), por lo que su bloqueo, es un objetivo prioritario en el tratamiento de la IC.

Los ARA II (Figura 6), actúan selectivamente sobre receptores AT1 y han sido ampliamente evaluados en la hipertensión arterial^{63, 64}.

- **Bloqueantes de la secreción de renina.**

Principalmente betabloqueantes, que actúan en la inervación beta-adrenérgica del sistema yuxtaglomerular.

- **Inhibidores directos de la renina.**

Con posibles resultados futuros prometedores.

- **Antagonista de la aldosterona⁷¹.**

Como la espironolactona, que actúa reteniendo potasio (diurético ahorrador de potasio) y secretando sodio en el túbulo distal.

3.4. INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL

Es fundamental recordar que la ERC suele ser clínicamente silente, como lo atestiguan los datos que indican que sólo uno de cada 4 sujetos con una tasa de filtración glomerular de 15-59 ml/min sabe que presenta ERC. En series recientes⁶⁵, se ha constatado que un 30-50% de los pacientes con IC tienen un aclaramiento de creatinina (CCr) < 60 ml/min⁶⁶, aún con cifras de creatinina plasmática (Cr_P) < 2 mg/dl, que favorecen la falta de apreciación del verdadero descenso de la función renal^{67, 68}.

Dos aspectos de la nueva epidemiología de la ERC tienen consecuencias directas sobre los enfermos de IC:

- El gran incremento del número de pacientes con ERC, incluidas sus formas más graves.
- El cambio significativo en las causas, con un creciente predominio de las enfermedades vasculares, dentro del complejo arteriosclerosis-hipertensión-diabetes^{67, 68}.

Las condiciones que llevan a la insuficiencia renal en estas personas, son básicamente superponibles a las que favorecen la IC y la cardiopatía isquémica, de manera que se obtiene un marco en el que pueden coincidir las 3 enfermedades: ERC, IC y cardiopatía isquémica.

Aunque se han sugerido diversos mecanismos, el proceso fisiopatológico que explicaría la asociación de la IR con el desarrollo de insuficiencia cardíaca es complejo. En resumen, cabe decir que existe una *relación bidireccional* entre la disfunción cardíaca y renal:

- Por un lado tenemos la hipoperfusión renal asociada al síndrome de IC con deterioro de la función sistólica, activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y del sistema simpático, además de un estado inflamatorio sistémico.

- Por otro lado, tenemos las relaciones con la disfunción de la médula ósea y la anemia, que completan un círculo vicioso que deteriora de forma progresiva la función cardíaca y renal^{69, 70, 71, 72, 73}.

La presencia de IR en pacientes con IC identifica a un grupo con mayor riesgo de complicaciones CV, en particular, empeoramiento de la IC, lo que obliga a hospitalizaciones repetidas, e implica menor supervivencia^{74, 75}.

Además de la asociación entre la IR y el riesgo cardiovascular en pacientes con IC, la disfunción renal se ha identificado como un importante factor determinante de inestabilización de pacientes con IC con función sistólica preservada. En un análisis reciente, se constató que un deterioro progresivo de la función renal incrementaba de forma proporcional el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, siendo el deterioro de la función renal el determinante decisivo para predecir la necesidad de hospitalizaciones durante el seguimiento⁷⁶.

Según algunas series, la IR, incluso en grados ligeros, se asocia con mayor número de ingresos por IC, tanto en pacientes con IC con fracción de eyección deprimida como conservada y puede predecir la mortalidad con mayor exactitud que la fracción de eyección o el grado funcional según la New York Heart Association^{77, 78}.

Diversos estudios han confirmado la relación directa entre disfunción

renal y mortalidad en pacientes con IC.

En el estudio **CHARM**⁷³, se deduce una relación entre diferentes niveles de FG y la mortalidad así como la necesidad de hospitalización por empeoramiento de la IC (tanto en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida FEV1<40% como preservada FEV1>40%) aunque la relación era más estrecha en los pacientes con función deprimida. En este estudio, se observó una relación lineal entre la necesidad de hospitalización por IC / mortalidad CV y quintiles de FG, con un incremento de la mortalidad desde el grupo con FG>90 hasta el grupo con un FG < 45. Dichos quintiles de FG mostraban relación con el pronóstico, de la misma magnitud que los quintiles de FEV1, aunque la relación entre ambas variables y el pronóstico era independiente.⁷³

3.5. MANEJO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL

La ICC debe tratarse con los criterios similares a un paciente sin IRC⁷⁹, según las normas del ACC (American Collage of Cardiology) y la AHA (American Heart Association), con la advertencia de que IECAS, ARA II y diuréticos ponen más en peligro la función renal.

La presencia de disfunción renal puede dificultar claramente la instauración de medidas terapéuticas que han demostrado un impacto favorable sobre la evolución y pronóstico de pacientes con IC, en particular los fármacos que bloquean el SRAA (IECAS y ARAII) y beta-bloqueantes. El bloqueo del SRAA podría empeorar la función renal de pacientes con IC y cierto grado de IR; existen datos epidemiológicos que indican que el empleo de IECAS o ARA II es menor en pacientes con IC e IR, probable reflejo de una peor tolerancia a dichos fármacos y en relación con una situación clínica más evolucionada que se acompaña de elevada labilidad hemodinámica.

Numerosos estudios apoyan que los IECAS son anemizantes. En el estudio **SOLVD**⁴³ (Studies of Left Ventricular Dysfunction) en el que se incluyó a 6.000 pacientes, se observó que el tratamiento con enalapril, aunque protege contra la mortalidad global, se asocia con un descenso en el hematocrito y un incremento del riesgo de anemia de novo. Se excluyó a pacientes con creatinina > 2, por lo que la limitación de este trabajo es que no se contempló todo el espectro de disfunción renal. El 32% de los pacientes tenía un filtrado menor a 60ml, siendo más ancianos, con FE más baja, más prevalencia de diabetes, hipertensión, clase funcional III-IV y más consumidores de múltiples fármacos. La prevalencia de anemia con hcto < 39 en hombres y < 36 en mujeres fue del 18%. El 22% de los pacientes tenían hcto < a 39 y un 4% < a 35. La incidencia de anemia al año siguiente fue del 11,3 en la rama de enalapril y del 7,9% en la rama placebo. Llamativamente, en este estudio, los pacientes que desarrollaban anemia de novo tenían una tasa de mortalidad global aumentada en un 108%. En el análisis multivariado, una caída de 10ml en el filtrado se asocia a un RR de 1,064 (IC 95%) y una caída de un punto en el hematocrito a un RR de 1,027 (IC 95%) para mortalidad. Otros autores han comprobado un descenso de los valores de EPO circulante en pacientes tratados con IECAS^{80, 81, 82}.

El Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study muestra que de un 20% a un 30% de los pacientes mostraban una disminución del filtrado glomerular tras la introducción de enalapril (que suele estabilizarse tras un período de 20 a 30 días), aunque otros estudios, han demostrado mayor deterioro de la filtración glomerular⁸⁵.

El descenso del hematocrito como consecuencia del uso de IECAS llega a su nadir en los 3 primeros meses de tratamiento, pero tiende a permanecer estable a largo plazo. La suspensión de estos fármacos lleva a la normalización del hematocrito en 3-4 meses^{83, 84}.

Con el uso de IECAS y ARA II⁸⁵ se debe vigilar la función renal, pues es frecuente un deterioro inicial de la FG en los primeros meses de tratamiento. Si el aumento de creatinina es > 1mg/dl o más de un 20-30% por encima del valor basal (Tabla3), se debe monitorizar estrechamente el FG y el potasio sérico, y considerar suspender el tratamiento⁶⁶.

Tabla 3: Titulación de fármacos en pacientes con Insuficiencia cardiaca y renal.

INFLUENCIA DE LA FUNCION RENAL SOBRE LOS TRATAMIENTOS APLICABLES A LA INSUFICIENCIA CARDIACA.	
Inhibidores del SRAA: <i>IECAS</i> <i>ARA II</i>	Indicación preferente (Precaución o retirar si Cr aumenta más del 30% o > 1mg/dl)
Calcio antagonistas	Efecto nefroprotector DHP (No cambia indicación)
Diuréticos	Evitar tiazidas y espironolactona si FG <35 y/o empeoramiento de la función renal
B-bloqueantes	Titulación según tolerancia. No cambia indicación.
Digoxina	Ajuste según función renal, con monitorización de niveles de digoxina

4. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

4. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El fundamento teórico del ensayo clínico a realizar, está basado en la premisa de que el eje productor de eritropoyetina y el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)^{85, 86, 87, 88} son ejes que pueden frenarse o estimularse de forma paralela, de hecho existen evidencias in vitro de que la angiotensina II estimula las células progenitoras de los eritrocitos en humanos.

Walter en 1993⁸⁷ hizo la primera publicación sugestiva de la inhibición de la eritropoyesis por los IECAS. Uno de los mecanismos invocados por Walter es que la mejoría del flujo plasmático renal, como consecuencia del tratamiento con IECAS u ARA II, contribuiría a la mayor llegada de oxígeno a las células renales y este hecho inhibiría la producción de EPO.

Los fármacos que inhiben el SRAA producen una disminución del hematocrito que en pacientes con normofunción renal es despreciable, pero puede ser notable en pacientes con insuficiencia renal, siendo máxima a los 90 días de tratamiento⁸⁸. La intensidad de este fenómeno está probablemente relacionada con la dosis de IECAS administrado (Macdougall 1999). Por todo ello, algunos autores como McDougall, aconsejan administrar hipotensores que no bloqueen el SRAA en pacientes con insuficiencia renal y anemia.

Con un aclaramiento renal por encima de 40, la producción y liberación de eritropoyetina no se ve ostensiblemente afectada y existe una correlación inversa entre los niveles de hemoglobina y los niveles de eritropoyetina en sangre. Con aclaramientos < de 40, los niveles de eritropoyetina no alcanzan los niveles esperados para compensar un descenso en el hematocrito⁵¹.

Es de interés observar, que el eje renina angiotensina aldosterona, capaz de producir cambios deletéreos en el organismo como la fibrosis vascular, es por contrapartida el principal mecanismo estimulador de eritropoyesis, ya que participa de forma directa en la liberación de EPO^{32, 33, 89, 90}.

Este estudio se realiza con fármacos ya comercializados y autorizados indicados en las patologías presentadas por los pacientes, y la única intervención que se realiza es reducir la dosis del fármaco en función del filtrado glomerular, como se aconseja en las guías de práctica clínica para el manejo habitual de estos pacientes. Asimismo, en la ficha técnica de los fármacos de este estudio se puede objetivar como se recomienda un descenso de las dosis de IECAS/ARAII o beta-bloqueantes según el filtrado glomerular (lo que no constituye una nueva indicación).

5. OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

- **Objetivos principales**

1. *Determinar la eficacia* de la reducción de los inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) para:
 - a. Mejorar la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.
 - b. Mejorar la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.
 - c. Disminuir los valores de Proteína C (marcadores inflamatorios proaterogénicos-factores de riesgo no convencionales) en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.
2. *Determinar la seguridad* en la reducción de los inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

- **Objetivos secundarios:**

Determinar la supervivencia de estos pacientes tras el seguimiento

6. HIPÓTESIS

6. HIPÓTESIS

H_0 : Los pacientes a los que no se les ajusta la medicación (inhibidores del SRAA) cuando tienen insuficiencia renal y cardíaca, no mejoran su grado de anemia, función renal ni los valores de los marcadores proinflamatorios.

H_a : Los pacientes a los que se les ajusta la medicación (inhibidores del SRAA) cuando tienen insuficiencia renal y cardíaca, mejoran su grado de anemia, mejoran su función renal y disminuyen los valores de los marcadores proinflamatorios.

7. MATERIAL Y METODOS

7. MATERIAL Y METODOS

7.1. Ámbito de estudio: Servicio de Medicina interna del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

7.2. Período de estudio: Octubre 2008- Julio 2009.

7.3. Tipo de estudio: Ensayo clínico en Fase IV aleatorizado controlado y abierto.

7.4. Criterios de inclusión:

Pacientes con las siguientes características:

- Pacientes de 50 o más años
- Con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca
- Con anemia: Hb < 12 mg/dl
- Con insuficiencia renal con aclaramiento < 60 ml/minuto
- Pacientes que requieren ingreso hospitalario durante el período de estudio
- Pacientes que den su consentimiento para participar en el estudio
- Pacientes a tratamiento con IECAS o ARA II o B-bloqueantes

7.5. Criterios de exclusión:

- Sangrado digestivo activo
- Hipotiroidismo
- Malabsorción de vitamina B12 y/o ácido fólico
- Anemia secundaria a procesos neoplásicos
- Anemia secundaria a patología reumatológica
- Enfermedades hematológicas
- Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de diálisis y/o a tratamiento sustitutivo con eritropoyetina
- Pacientes que no tomen IECAS /ARAII/Betabloqueantes
- Pacientes que no den su consentimiento para participar.

7.6. Selección de los pacientes:

Tras su ingreso en el servicio de Medicina interna del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, y comprobar que cumple los criterios de inclusión y exclusión, y tras aceptar el consentimiento informado, se procede al proceso de aleatorización.

7.7. Proceso de aleatorización

Se realizará por medio de un muestreo aleatorio simple a través de un programa informático generado desde la unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.

7.8. Justificación del tamaño muestral

- Documentada en la función renal:

En la literatura se objetiva una elevada prevalencia de Insuficiencia renal crónica en pacientes con insuficiencia cardiaca que está alrededor de un 40% (Tang-Yi Da.Circ. 2006)³¹. En nuestro estudio, se requiere como criterio de inclusión que los pacientes tengan todos insuficiencia renal al menos en grado III de la K/DOQ I (aclaramiento < 60). Si esperamos que la intervención mejorase dicha insuficiencia renal en un 28% (100% vs 72%), para una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%, precisaríamos 24 pacientes en el grupo de intervención y 12 en el grupo control, para un planteamiento unilateral. Si el planteamiento es bilateral, el tamaño muestral requerido es de 30 en el grupo de intervención y 15 en el control. Se han asignado al grupo de intervención el doble de pacientes que al grupo control, dado que se esperaba un beneficio probable en el grupo de intervención.

- Documentada en la anemia:

Si consideramos este tamaño muestral para el estudio de la anemia que presentan los pacientes, podemos afirmar que para detectar un diferencia de 1.5gr/dl (12 gr/dl vs 10.5 gr/dl) con una desviación típica de 1.4 (obtenida de una muestra de pacientes) para una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%, asumiendo un 5% de pérdidas de información con un planteamiento unilateral, el tamaño muestral requerido es de 13 pacientes por grupo. Si el planteamiento es bilateral el tamaño muestral requerido por grupo sería de 16 pacientes.

7.9. Mediciones y/o intervenciones

De cada paciente incluido en el estudio se determinarán las siguientes variables:

Variables de identificación:

Nombre y apellidos, fecha de nacimiento, sexo.

Antecedentes médicos:

Peso, talla y cálculo de índice de masa corporal (IMC)
Fármacos al ingreso (diuréticos, betabloqueantes, Ca antagonistas, IECAS/ARA II)
Diabetes (HbA1c), hábito tabáquico, HTA (TAS/TAD al ingreso)
Lípidos (Colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos)
EPOC

Variables de la Función Cardíaca:

Año de diagnóstico de Insuficiencia cardíaca.
Cardiopatía de base: hipertensiva, valvular, isquémica, etílica, u otras.
Fracción de eyección (FE)

Variables de la Función Renal (al ingreso y tras intervención):*

Creatinina en suero* / Aclaramiento de creatinina en 24 horas*.
Urea en suero* / Ácido úrico
Albumina / Proteinuria de 24 horas*.
Ca,P,Pth.

Variables de la Anemia (al ingreso y tras intervención):*

Hemoglobina*, hematocrito*, reticulocitos y plaquetas
Fe, TIBC, Índice de saturación de Fe, Ferritina
Eritropoyetina basal
Ac fólico, Vitamina B12
Proteinograma
Frotis sanguíneo
Hormonas tiroideas (T4, TSH)

Variables proinflamatorias (al ingreso y tras intervención):*

Proteína C *
Homocisteína*
Insulina* y Péptido C

7.10. Descripción de la intervención

Grupo de intervención:

- Se les reduce la dosis de IECA / ARAII / beta-bloqueantes a la mitad de dosis que tenían en el momento del ingreso.

Grupo control:

- Se les mantiene la misma dosis de IECA / ARAII / beta-bloqueantes que tenían en el momento del ingreso.

7.11. Medición de la eficacia:

La eficacia en cuanto al *grado de anemia* se determina:

- Cuantificado la Hb al ingreso y tras el alta (de 1 a 3 meses tras el alta).

La eficacia en cuanto a la *función renal* se mide:

- Cuantificando el filtrado glomerular determinado por el aclaramiento de creatinina de 24 horas al ingreso y tras el alta (de 1 a 3 meses tras el alta).

La eficacia en cuanto a las *variables proinflamatorias* se determina:

- Cuantificando la proteína C, la homocisteína y la insulina basal al ingreso y tras el alta (de 1 a 3 meses tras el alta).

7. 12. Análisis estadístico:

Se realiza un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje, con la estimación de su 95% de intervalo de confianza. Para comparar las características de los diferentes grupos entre sí, (intervención versus control) se utilizaron los test estadísticos T de Student o test Mann Whitney según procediese.

La asociación de variables cualitativas entre sí, se estima mediante el estadístico Chi Cuadrado. Tras comprobación de normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov, se utiliza la T de Student de datos pareados o test de Wilcoxon según proceda, con el fin de comparar los valores basales con los posteriores al alta. Para determinar la correlación entre variables cuantitativas entre sí, se calculó el coeficiente de correlación Rho de Spearman.

Para el estudio del objetivo secundario, se efectúa un análisis de supervivencia según la metodología Kaplan-Meier. Para ajustar por el efecto de diferentes variables sobre la supervivencia, se utiliza un análisis multivariado de regresión de Cox. A su vez se calcula la relevancia clínica, estimando la RAR (reducción absoluta del riesgo) la RRR (reducción relativa del riesgo) y el NNT (número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento).

8. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

8. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

- **Definición de Acontecimiento Adverso:**

Se define acontecimiento adverso todo aquel que ocurre durante el estudio clínico, ya se trate bien de una enfermedad intercurrente o accidente, y que altere el bienestar del enfermo. El acontecimiento podrá adoptar también la forma de una anomalía de laboratorio.

El término acontecimiento adverso no implica ninguna relación causal con el tratamiento del estudio. Todos los acontecimientos adversos, incluidas las enfermedades intercurrentes, serán notificados y documentados según se describe más adelante.

- **Clasificación de los Acontecimientos Adversos:**

Los acontecimientos adversos serán divididos en las categorías de graves y no graves, que determinen el procedimiento a seguir para la notificación y documentación de los mismos.

a) Acontecimientos adversos graves:

Se define como acontecimiento adverso grave a todo aquel que amenace la vida del enfermo o cause la muerte y también aquel que provoque una invalidez, incapacidad permanente o prolongue la hospitalización. También es grave todo acontecimiento que implique malformaciones congénitas o suponga cáncer.

b) Acontecimientos adversos no graves

Los acontecimientos adversos que no pertenecen a ninguna de las categorías citadas anteriormente se calificarán como no graves.

- **Clasificación de la Gravedad y relación con el tratamiento:**

- *En relación a su intensidad:* el acontecimiento adverso grave o no grave, será evaluada como leve, moderada o severa de acuerdo con criterios exclusivamente médicos:

Leve: No impide las actividades rutinarias

Moderado: Interfiere las actividades rutinarias

Severo: Imposibilita las actividades rutinarias

Un acontecimiento adverso severo no necesariamente debe ser grave y un acontecimiento adverso grave no siempre es, por definición, severo. Todos los acontecimientos adversos graves, con independencia de su severidad, se notificarán según se describe anteriormente.

- *En relación al tratamiento:* El investigador debe intentar explicar cada acontecimiento adverso y valorar su relación con el tratamiento de prueba (probable, posible, sin relación). Los criterios para establecer la relación entre las reacciones adversas clínicas y la medicación del estudio comprenden:

a) Probable: Si reúne los tres criterios siguientes:

Existe una relación temporal razonable entre la administración del medicamento y el acontecimiento adverso

El acontecimiento adverso es un ejemplo típico de reacción adversa al fármaco conocida (si se continúa el tratamiento, persiste el acontecimiento adverso; si cesa la administración del fármaco, desaparece el acontecimiento adverso; si se produce una reexposición, reaparece el acontecimiento adverso)

En caso de que exista otra explicación del acontecimiento adverso (tratamiento concomitante, intercurrente) esta explicación es menos probable como causa del acontecimiento adverso.

b) Posible: Se considera como reacción adversa posiblemente relacionada con la medicación, aquella que cumpla los dos criterios siguientes:

Existe una relación temporal razonable entre la administración del fármaco y el acontecimiento adverso.

No se cumple ninguno de los criterios establecidos en el punto 2 anterior (probable) o existe otra explicación más verosímil del acontecimiento adverso.

c) Sin relación: Se catalogará el acontecimiento adverso como hecho sin relación con la medicación cuando cumpla alguno de los siguientes requisitos:

No se observa una relación temporal razonable entre la administración del medicamento y el inicio de la reacción adversa.

No resulte plausible desde el punto de vista biológico la relación causal entre la medicación y el acontecimiento adverso.

Existe otra explicación alternativa más verosímil del acontecimiento adverso.

- **Monitorización, notificación, y documentación de los acontecimientos adversos**

- *Acontecimientos adversos no graves*

Se recogerán en la hoja dedicada a tal fin en el CRD de cada paciente, y no es preciso seguir ningún procedimiento especial de notificación.

- *Acontecimientos adversos graves*

Todos los acontecimientos adversos graves, independientemente de su relación con el tratamiento del estudio, se deberán notificar lo antes posible, pero no más tarde de dos días laborables. Se deberá enviar el formulario de notificación de acontecimientos adversos graves (anexo 1b) al promotor del estudio por teléfono/fax...

Los fallecimientos y los acontecimientos que supongan una amenaza para la vida se deben notificar inmediatamente por teléfono al promotor del ensayo. Posteriormente se enviará por fax el formulario de notificación de AAG.

Las notificaciones preliminares de AAG, deben seguirse lo antes posible mediante descripciones detalladas, incluyendo copias de informes clínicos, informes de autopsia y otros documentos solicitados por el promotor. En ambos casos, se ha de completar un seguimiento de los AAG (hasta su resolución) tan pronto como sea posible, y enviar un nuevo formulario de AAG completo por fax al promotor.

Es muy importante que los formularios de notificación de AAG estén lo más completos posible desde el momento de la notificación inicial, incluyendo la valoración del investigador de la causalidad. Si la información de seguimiento cambia la valoración del investigador de la causalidad, se debe advertir en el formulario de seguimiento. Todo acontecimiento adverso que el investigador crea que esté relacionado con el tratamiento del estudio, se debe notificar al promotor, independientemente del tiempo que haya transcurrido desde la finalización del estudio. Será obligación del promotor la notificación de los AAG en los plazos y formas según la legislación vigente a las autoridades competentes, AEMPS, CC.AA y CEICs implicados.

Direcciones de contacto para la notificación de AAG al promotor

Dr. Teresa Chouciño Fernández

Hospital Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Teléfono: 981178000 (291942)

Fax: 981176378

e-mail: Teresa.Chouciño.Fernandez@sergas.es

(Se adjunta Formulario de Notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España)

Anexo 1B

Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).					8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE /O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO					

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO/FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)				

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO

INSTRUCCIONES GENERALES

Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.

Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.

Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación.

En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.

La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).

Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.

Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

9. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

9. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El ensayo se realizará:

Respetando el Real decreto 223/2004 del 6 de febrero por el que se regulan los ensayo clínicos de los medicamentos.

Respetando la ley 29/2006 del 26 de Julio sobre garantías y uso racional de medicamentos de uso sanitario.

Se garantizará la ley de protección de datos ley orgánica 15/1999.

Se realizará según la Declaración de Helsinki.

Se precisa:

Aceptación de participación en el estudio y firma de consentimiento informado por el paciente.

Compromiso del investigador a garantizar la ley de protección de datos del RD 15/1999.

Aprobación por el Comité Etico de Investigación Clínica de la Comunidad Autonómica. Código-CEIC Galiza: 2008/327

Código del European Clinical Trials database. EudraCT: 2008-008480-10.

Póliza de seguros:

Dado que este estudio se realiza con fármacos comercializados y autorizados para la indicación de las patologías presentadas por los pacientes y que la única intervención es reducir la dosis del fármaco en función del filtrado glomerular (que no es una nueva indicación), como se recoge en las guías de práctica clínica y ficha técnica para el manejo de estos pacientes, consideramos que no se requiere póliza de seguros.

En la *ficha técnica* de los fármacos de este estudio, se puede objetivar como se recomienda un descenso de las dosis de IECAS/ARAII o beta-bloqueantes según el filtrado glomerular.

Se adjunta copia de dicha ficha técnica obtenida del VADEMECUM para los fármacos: ENALAPRIL, LOSARTÁN y CARVEDILOL.

ENALAPRIL

Indicaciones terapéuticas y Posología:

Oral: - HTA: inicial: 5-20 mg/día; con sistema renina angiotensina-aldosterona muy activo: 5 mg o <. Mantenimiento: 20 mg/día, máx.: 40 mg/día. - Insuf. cardiaca sintomática y prevención de la misma con disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección $\leq 35\%$): se usa con diuréticos y si es apropiado con digitálicos o β -bloqueante. Inicial: 2,5 mg, si no hay hipotensión sintomática o la hay y se corrige, aumentar gradualmente (2 a 4 semanas) hasta mantenimiento: 20 mg, en 1 ó 2 tomas. Máx.: 40 mg/día en 2 tomas. I.R. $30 < \text{Clcr} (\text{ml/min}) < 80$: 5-10 mg/día; $10 < \text{Clcr} \leq 30$: 2,5 mg/día; $\text{Clcr} \leq 10$: 2,5 mg días de diálisis. Niños: limitada experiencia en hipertensos pediátricos, $20 < 50 \text{ kg}$: inicial recomendada: 2,5 mg/día y $\geq 50 \text{ kg}$: 5 mg/día, ajustar según necesidad hasta 20 mg/día ($20 < 50 \text{ kg}$) y 40 mg/día ($\leq 50 \text{ kg}$). No recomendado en recién nacidos y niños con $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$. IV: - HTA: inicial: 1 mg en no $< 5 \text{ min}$; si a la hora la respuesta es insuficiente, 1 ó 2 mg en 5 min. En I.R: inicial: 0,5 mg en no $< 5 \text{ min}$, si a la hora no hay respuesta administrar 0,5 ó 1 mg en 5 min. Con tratamiento diurético y con HTA renovascular: inicial: 0,5 mg en no $< 5 \text{ min}$, si a la hora la respuesta es insuficiente administrar 0,5 mg en 5 min. Cambio de IV a oral: iniciar oral con 5-10 mg 1 ó 2 veces/día; si $\text{Clcr} \leq 30 \text{ ml/min}$ con 2,5 mg y $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$ con 5 mg 1 vez/día. - ICC: inicial: 0,5 mg en no $< 5 \text{ min}$ y de preferencia en 1 h y control de presión, si a la hora respuesta insuficiente administrar 0,5 ó 1 mg de la misma manera. Cambio de IV a oral: iniciar oral con 2,5-5 mg 1 ó 2 veces/día. Dosis posteriores de ajuste o mantenimiento, a intervalos de 6 h.

LOSARTÁN

Indicaciones terapéuticas y Posología:

Oral. - HTA: *inicial y mantenimiento: 50 mg/día, máx.: 100 mg/día. Mayores de 75 años, I.R. con Clcr <20 ml/min, diálisis y depleción de volumen intravascular: inicial: 25 mg/día.* - Tratamiento adyuvante en insuficiencia cardiaca (con diuréticos y/o digitálicos): inicial: 12,5 mg/día. Aumentar a intervalos semanales hasta mantenimiento: 50 mg/día, según tolerabilidad. - Prevención ACV en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.: inicial: 50 mg/día. Dependiendo de la respuesta añadir una dosis baja de hidroclorotiazida y/o incrementar a 100 mg una vez/día. – Enfermedad renal con diabetes tipo 2 con proteinuria e HTA: 50 mg/día, incrementar hasta 100 mg/día, según respuesta.

CARVEDILOL

Advertencias y precauciones:

ICC controlada con digitálicos, diuréticos y/o IECA, diabetes mellitus (enmascara síntomas de hipoglucemia), vasculopatía periférica, trastornos circulatorios periféricos (enfermedad de Raynaud), cirugía general, bloqueo cardiaco de 1^{er} grado, con historial de reacciones graves de hipersensibilidad así como sometidos a terapia de desensibilización, hipertensión lábil o 2^{aria}, si se sospecha de feocromocitoma o angina vasoespástica de Prinzmetal, si fuera necesario tratar una ICC clase IV de la NYHA. Valorar beneficio/riesgo en: historial de psoriasis asociada a terapia con betabloqueantes y EPOC con componente broncoespástico y sin recibir tratamiento farmacológico. En pacientes con tendencia al broncoespasmo, estrecha vigilancia al comenzar tratamiento y al ajustar dosis. Enmascara los síntomas de tirotoxicosis. Concomitante con antagonistas del calcio, tipo verapamilo o diltiazem, u otros antiarrítmicos, monitorización del ECG y presión arterial. Con ICC y presión arterial baja (PA sistólica <100 mmHg), cardiopatía isquémica y enfermedad vascular difusa y/o I.R subyacente, controlar la función renal al aumentar la dosis y suspender o reducirla si empeora. Retirada gradual del tratamiento.

10. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

10. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA E INSUFICIENCIA RENAL Y ANEMIA SECUNDARIA”

CÓDIGO DEL PROMOTOR:

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

Teresa Chouciño Fernández. Servicio de Medicina Interna.

CHUAC teléfono 981-178192

Salvador Pita Fernández. Unidad de investigación

CHUAC teléfono 981-178217

Javier Juega Puig. Servicio de Medicina Interna.

CHUAC teléfono 981-178192

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se trata de un ensayo clínico para determinar la eficacia y seguridad de la reducción de los medicamentos llamados Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) que usted toma y se pretende valorar si dicha reducción mejora la anemia, la función renal y otros valores llamados marcadores proinflamatorios en pacientes que como usted presentan insuficiencia cardiaca y renal con anemia secundaria.

Los pacientes serán distribuidos en dos grupos, en unos se disminuirá el tratamiento con Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) a la mitad y en el otro grupo se mantendrá la misma dosis de medicamento. El estar en uno u otro grupo se realizará aleatoriamente, que es como tirar una moneda al aire. El número de pacientes que participarán en este estudio serán de unos 16 a 24 por grupo.

Los pacientes deberán comunicar cualquier acontecimiento o síntoma que ocurra durante el estudio, que altere el bienestar del enfermo.

Se realizará un seguimiento en consultas externas en un período comprendido entre 1 a 3 meses posteriormente al alta. Para su seguimiento se realizará analítica de control con parámetros bioquímicos de anemia, función renal, y marcadores inflamatorios, y análisis de orina de 24 horas.

Las visitas que comparta la participación son tres en seis meses (al mes del alta, a los 3 meses y a los 6 meses del alta, que coinciden con las que habitualmente se realizan en este servicio tras el alta en esta enfermedad).

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Este estudio se realiza con fármacos comercializados y autorizados para la indicación de las patologías presentadas por los pacientes con insuficiencia cardiaca y la única intervención es reducir la dosis del fármaco según la función renal, como se indica en las guías de práctica clínica para el manejo habitual de estos pacientes.

Se podría esperar que la disminución de esos fármacos mejorase la anemia y la función del riñón que es el objetivo de este estudio.

No se espera que dicha intervención implique riesgos adicionales en el control de su enfermedad. En cualquier caso el seguimiento de su situación clínica permitiría detectar efectos no deseados como aumento de su tensión arterial o aumento de la fatiga.

CONFIDENCIALIDAD

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica, siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y sus colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

De acuerdo a lo que establece la legislación vigente, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Los investigadores no cobrarán en ningún concepto por la ejecución del estudio. Tampoco se realizará ninguna compensación económica a los pacientes por el hecho de participar en el mismo.

Los fármacos son los del tratamiento habitual para su manejo terapéutico, con reducción de dosis en el grupo de intervención. No se añade ningún fármaco por el hecho de participar en este estudio.

El seguimiento no implica ningún desplazamiento adicional al hospital para su control clínico habitual

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos del estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación, recibirá el mejor tratamiento disponible y el que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

Código del Estudio:

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio).

SI NO

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO FOLLA DE INFORMACIÓN AO PACIENTE

TÍTULO DO ESTUDIO:

*“EFICACIA E SEGURIDADE DA REDUCIÓN DA DOSE DOS
INHIBIDORES DO SISTEMA RENINA ANXIOTENSINA ALDOSTERONA NO
TRATAMENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA E
INSUFICIENCIA RENAL CON ANEMIA SECUNDARIA.”*

INTRODUCCIÓN

Dirixímonos a vostede para informarlle sobre un estudo de investigación no que se lle invita a participar. O estudo foi aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica correspondente de acordo á lexislación vixente, o Real Decreto 223/2004, de 6 de febreiro, polo que se regulan os ensaios clínicos con medicamentos.

A nosa intención é tan só que vostede reciba a información correcta e suficiente para que poida avaliar e xulgar se quere ou non participar neste estudo. Para iso, lea esta follla informativa con atención e nós aclararémolle as dúbidas que lle poidan xurdir logo da explicación. Ademais, pode consultar coas persoas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que a súa participación neste estudo é voluntaria e que pode decidir non participar ou cambiar a súa decisión e retirar o consentimento en calquera momento, sen que por iso altérese a relación co seu médico nin se produza prexuízo algún no seu tratamento.

DESCRIPCIÓN XERAL DO ESTUDO:

Trátase dun ensaio clínico para determinar a eficacia e seguridade da redución dos medicamentos chamados Inhibidores do Sistema Renina Anxiotensina Aldosterona (ISRAA) que vostede toma e preténdese valorar se devandita redución mellora a anemia, a función renal e outros valores chamados marcadores proinflamatorios en pacientes que como vostede presentan insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal con anemia secundaria. Os doentes serán distribuídos en dous grupos, nuns diminuírase o tratamento de Inhibidores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (ISRAA) á metade e no outro grupo manterase a mesma dose de medicamento. O estar nun ou outro grupo realizarase aletoriamente que é como tirar unha moeda ao aire.

O número de pacientes que participarán neste estudo serían duns 16 a 24 por grupo. Os pacientes deberán comunicar calquera acontecemento ou síntoma que ocorra durante o estudo que altere o benestar do enfermo. Realizarase un seguimento en consultas externas nun período comprendido entre 1 a 3 meses posteriormente ao alta. Para o seu seguimento realizarase analítica de control con parámetros bioquímicos de anemia, función renal, e marcadores inflamatorios, e análises de ouriños de 24 horas. As visitas que implica a participación no estudo son tres en seis meses (ó mes do alta, ós 3 meses e os 6 meses do alta que coinciden coas que habitualmente se fan neste servizo tras alta nesta doenza)

BENEFICIOS E RISCOS DERIVADOS DA SUA PARTICIPACIÓN NO ESTUDO

Este estudo realízase con fármacos comercializados e autorizados para a indicación das patoloxías presentadas polos pacientes con insuficiencia cardíaca e a única intervención é reducir a dose do fármaco segundo función renal, como se indica nas guías de práctica clínica para o manexo habitual destes pacientes.

Poderíase esperar que a diminución deses fármacos mellorase a anemia e a función do ril que é o obxectivo deste estudo.

Non se espera que dita intervención implique riscos adicionais no control da súa enfermidade. En calquera caso, o seguimento da súa situación clínica permitiría detectar efectos non desexados como aumento da súa tensión arterial ou aumento de fatíga.

CONFIDENCIALIDADE

O acceso á súa información persoal quedará restrinxido ao médico do estudo/colaboradores, autoridades sanitarias (Axencia Española do Medicamento e Produtos Sanitarios), ao Comité Ético de Investigación Clínica, sempre mantendo a confidencialidade dos mesmos de acordo á lexislación vixente disposto na Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro de protección de datos de carácter persoal

Os datos recollidos para o estudo estarán identificados mediante un código e só o seu médico do estudo/colaboradores poderán relacionar devanditos datos con vostede e a súa historia clínica. De acordo ao que establece a lexislación vixente, vostede pode exercer os dereitos de acceso, modificación, oposición e cancelación de datos, para o que deberá dirixirse ao seu médico do estudo.

COMPENSACIÓN-ECONÓMICA

Os investigadores non cobrarán en ningún concepto pola execución do estudo. Tampouco se realizará ningunha compensación económica aos pacientes polo feito de participar no mesmo. Os fármacos son os do tratamento habitual para o seu manexo terapéutico, con redución de dose no grupo de intervención . Non se engade ningún fármaco polo feito de participar neste estudo. O seguimento non implica ningún desprazamento adicional ao hospital para o seu control clínico habitual.

OUTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Calquera nova información referente aos fármacos utilizados no estudo e que poida afectar á súa disposición para participar no estudo, que se descubra durante a súa participación, seralle comunicada polo seu médico canto antes.

Se decide retirar o consentimento para participar neste estudo, ningún dato novo será engadido á base de datos, e pode esixir a destrución das mostras identificables previamente retidas para evitar a realización de novas análises.

Tamén debe saber que pode ser excluído do estudo se o promotor os investigadores do estudo considéranlo oportuno, xa sexa por motivos de seguridade, por calquera acontecemento adverso que se produza pola medicación en estudo ou porque consideren que non está cumprindo cos procedementos establecidos. En calquera dos casos, vostede recibirá unha explicación adecuada do motivo que ocasionou a súa retirada do estudo. Ao asinar a folla de consentimento adxunta, comprométese a cumprir cós procedementos do estudo que se lle expuseron. Cando acabe a súa participación recibirá o mellor tratamento dispoñible e que o seu médico considere o máis adecuado para a súa enfermidade.

Código do Estudo:

Eu (nome e apelidos)

.....

lin a folla de información que se me entregou.

puiden facer preguntas sobre o estudo.

recibín suficiente información sobre o estudo.

falei con:

.....

(nome do investigador)

Comprendo que a miña participación é voluntaria.

Comprendo que podo retirarme do estudo:

1º Cando queira

2º Sen ter que dar explicacións.

3º Sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.

- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo e dou o meu consentimento para o acceso e utilización dos meus datos nas condicións detalladas na folla de información.

- Accedo a que as mostras de sangue ou tecidos obtidas para o estudo poidan ser utilizadas no futuro para novas análises relacionadas coa enfermidade ou fármacos do estudo non previstos no protocolo actual (quedando excluídos as análises xenéticas, a condición de que non formen parte dos obxetivos do estudo).

SI NO

**11. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA**

11. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881 54 28 13 - Fax: 881 54 03 07
www.sergas.es



DITAME DO COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALIZA

D. Xoán X. Casas Rodríguez, secretario do Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza,

CERTIFICA

Que este Comité, actuando en calidade de CEIC de referencia, avaliou na súa reunión do día 23/12/2008 a proposta do promotor para que se realice o estudo:

Nº EudraCT: 2008-008480-10

Código do promotor:

Versión/data do protocolo e Folla de Información ao Paciente: versión 12 de setembro de 2008

Título: Eficacia y seguridad de la reducción de los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en pacientes con insuficiencia renal y cardiaca

Promotor: Teresa Choucino Fernández

Código CEIC Galiza: 2008/327

E, tomando en consideración as seguintes cuestións:

- A pertinencia do estudo, tendo en conta o coñecemento dispoñíbel, así como os requisitos legais vixentes
- A idoneidade do protocolo en relación cos obxectivos do estudo, xustificación dos riscos e molestias previsíbeis para o suxeito, así como os beneficios esperados.
- O seguro ou a garantía financeira previstos.
- O procedemento para obter o consentimento informado, incluíndo a folla de información para os suxeitos, o plan de recrutamento dos mesmos e as compensacións previstas para eles por danos que puideran derivarse da súa participación no ensaio.
- O alcance das compensacións económicas previstas e a súa posíbel interferencia co respecto aos postulados éticos.

Este Comité emite un ditame FAVORÁBEL para a realización de dito ensaio nos centros e polos investigadores principais seguintes:

Centros	Investigadores Principais
C.H. Juan Canalejo	Teresa Choucino Fernández

Santiago de Compostela, 05 de xaneiro de 2009

O Secretario

Xoán X. Casas Rodríguez



- 12. MEMORIA ECONÓMICA***
- 13. CONFLICTO DE INTERESES***

12. MEMORIA ECONÓMICA

Los investigadores no cobrarán en ningún concepto por la ejecución del estudio. Los fármacos son los del tratamiento habitual que los pacientes ya venían realizando para su manejo terapéutico y que en el grupo de intervención se reducirá la dosis. A los pacientes no se les añade ningún fármaco ni ningún tratamiento por el hecho de participar en este estudio.

13. CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores declaran no existir ningún conflicto de interés.

14. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

14. COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

COMPROMISO DO INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. TERESA CHOUCIÑO FERNÁNDEZ

Servizo MEDICINA INTERNA

Centro: COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA

Fai constar:

Que coñece o protocolo do estudo

Título:

**“EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE LOS
INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA E INSUFICIENCIA RENAL
CON ANEMIA 2ª”**

Código do promotor:

Versión: 12 de Septiembre del 2008

Promotor: Teresa Chouciño Fernández

Que o devandito estudo respecta as normas éticas aplicábeis a este tipo de estudos de investigación.

Que participará como investigador principal no mesmo.

- Que conta cos recursos materiais e humanos necesarios para levar acabo o estudo, sen que isto interfira coa realización doutros estudos nin con outras tarefas profesionais asignadas.

- Que se compromete a cumprir o protocolo presentado polo promotor e aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza en todos os seus puntos, así como as sucesivas modificacións autorizadas por este último.

- Que respectará as normas éticas e legais aplicábeis, en particular a Declaración de Helsinki e o Convenio de Oviedo e seguirá as Normas de Boa Práctica en investigación en seres humanos na súa realización.

- Que notificará ao CEIC que aprobou o estudo, datos sobre o estado do mesmo cunha periodicidade mínima anual até a súa finalización.

- Que os investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En A Coruña a Septiembre del 2008

Asdo.

15. COMPROMISO DE PUBLICACIÓN

15. COMPROMISO DE PUBLICACIÓN

Código del protocolo: EudraCT 2008-008480-10

Título del protocolo :

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA E INSUFICIENCIA RENAL CON ANEMIA SECUNDARIA”.

SE HACE CONSTAR QUE:

Los investigadores principales se comprometen a cumplir las normas de buena práctica clínica en lo que se refiere a publicaciones, según las estipulaciones del artículo 38 del RD223/04 del 6 de Febrero del 2004, por lo que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos entre los que se incluyen que :

- El promotor está obligado a publicar los resultados de los ensayos clínicos autorizados en revistas científicas y con mención al comité ético de Investigación clínica que aprobó el estudio.
- Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.
- Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.
- Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.

A 1 de Septiembre del 2008

Teresa Chouciño Fernández Salvador Pita Fernández Javier Juega Puig

16. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

16. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

- a) **Grupo:** - Intervención
- Control
-

b) Variables de identificación :

Nº de Identificación:

Nº de Historia clínica:

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

c) Antecedentes médicos:

Peso:

Talla:

IMC:

TAS/TAD al ingreso:

Antecedentes de diabetes:

- Si/No

:HbA1c:

Antecedentes de HTA:

- Si/No

Antecedentes de EPOC:

- Si /No

Hábito tabáquico:

Fumador actual:

-Si/No

Exfumador:

-Si/No

Lípidos: Colesterol total:

HDL:

LDL:

Triglicéridos:

Fármacos que toma actualmente:

Frecuencia

Dosis

Diuréticos:

Betabloqueantes:

IECAS/ARAII

d) Variables de la función cardíaca.

Año de diagnóstico de Insuficiencia cardíaca:

Fracción de eyección (FE):

Grado funcional según NYHA:

Cardiopatía de base: - hipertensiva – valvular- isquémica - etílica-

e) Medición de función renal, anemia basal, variables proinflamatorias y otras variables

Variables *Basal (ingreso)* *1-3 meses tras alta**
Fecha

- ***Variables de la Función Renal***

Creatinina en suero*

Urea*

Ácido úrico

Acl creatinina en 24 horas*

Proteinuria en 24 horas*

Ca, P, PTH

- ***Variables de la Anemia***

Hemoglobina*

Hematocrito*

Plaquetas*

Reticulocitos

Frotis

VCM, HCM

Estudio ferrocinético: Fe, TIBC

Indice de saturación

Ferritina

Acido fólico

Vitamina B12

Hormonas tiroideas: T4, TSH

Eritropoyetina

Proteinograma.: Presencia de Banda monoclonal o no

Albúmina

- ***Variables proinflamatorias***

Proteína C*

Homocisteína*

Insulina*

Péptido C*

17. RESULTADOS DEL ESTUDIO

17. RESULTADOS DEL ESTUDIO

17.1. Características de la muestra estudiada

Las características de los pacientes del grupo de intervención y control se muestran en la Tabla 1. Los pacientes son comparables en edad, IMC, hemoglobina y hematocrito basales, albuminuria, fracción de eyección y años de evolución de la insuficiencia cardíaca. A su vez, no existen diferencias en sexo, ni grado de disnea según la NYHA, ni en la prevalencia de diabetes. Los pacientes del grupo de intervención presentan valores de aclaramiento de creatinina basales más reducidos que los pacientes del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos según el grupo de tratamiento.

Variables	Grupo de intervención		Grupo control		p
	n	Media ±DT	n	Media ±DT	
Edad	30	78.2±7.8	17	74.2±5.9	0.079
IMC	29	27.5±4.9	16	29.1±4.5	0.316
Hb	30	10.6±0.87	17	10.7±1.02	0.735
Hto%	30	31.7±2.65	17	32.16±2.85	0.547
Cr en suero	30	1.97±0.73	17	1.61±0.36	0.068
Creatinina orina 24 horas	30	31.97±13.34	17	47.5±8.74	0.000
Albuminuria	28	0.39±0.58	16	0.86±1.23	0.130
Fracción de eyección	29	48.20±16.28	17	47.41±11.7	0.862
Años evolución IC	30	5.03±3.95	17	4.29±3.98	0.542
	n	%	n	%	p
Sexo					0.449
Hombre	16	59.3%	11	40.7%	
Mujer	14	70%	6	30%	
NYHA					0.736
I	5	62.5%	3	37.5%	
II	19	67.9%	9	32.1%	
III	6	54.5%	5	45.5%	
IV	-	-	-	-	
Diabetes					0.391
No	18	69.2%	8	30.8%	
Si	12	57.1%	9	42.9%	

17.2. Impacto sobre resultados analíticos.

Tras la reducción de los ISRAA, objetivamos que en el grupo de intervención, se produce un incremento significativo de los valores de hemoglobina (10,62 g/dL a 11,47 g/dL) hematocrito (31,7 a 34,4) y aclaramiento de creatinina (32,5 a 42,9) y un descenso significativo de los valores de creatinina (1,98 a 1,68) en suero y un descenso de la proteína C (3,23 a 1,37).

En el grupo control, no se produjeron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, objetivándose incluso un descenso de los valores de hemoglobina, hematocrito y aclaramiento de creatinina, y un incremento en los valores de Proteína C (Tabla 2).

Tabla 2: Diferencias entre el antes y el después según diferentes variables y según grupo de intervención o control.

Variables	Grupo de intervención			Grupo control		
	Antes Media±DT	Después Media±DT	p	Antes Media±DT	Después Media±DT	p
Hb	10.62±0.92	11.47±1.07	0.000	10.64±1.02	10.11±1.58	0.198
Hto%	31.69±2.78	34.41±3.08	0.000	32.02±2.87	30.44±4.68	0.212
Cr suero	1.98±0.75	1.68±0.45	0.004	1.59±0.36	1.49±0.37	0.269
Cr orina 24h	32.50±13.87	42.91±20.66	0.001	48.27±8.83	41.74±11.9	0.056
Proteína C	3.23±2.89	1.37±1.89	0.008	1.93±2.98	3.13±5.97	0.560
Homocisteína	23.38±9.03	25.15±17.67	0.454	22.25±5.36	17.98±8.60	0.208
Albuminuria	0.435±0.65	0.69±1.25	0.231	0.64±0.92	0.70±1.16	0.537
Insulina	13.40±18.44	9.51±3.94	0.286	12.32±8.67	10.05±10.8	0.132

La magnitud de las diferencias entre el antes y el después del grupo control y de intervención se muestran en la Tabla 3. En dicha tabla objetivamos que existen diferencias significativas en la magnitud de la diferencia en las variables previamente comentadas de hemoglobina, hematocrito, aclaramiento de creatinina y proteína C. En el grupo de intervención, se produjo un ascenso de la hemoglobina, hematocrito y aclaramiento de creatinina y un descenso de los valores de proteína C. En el grupo control, por el contrario, descendió la hemoglobina, hematocrito y aclaramiento de creatinina, y aumentaron los valores de proteína C.

Tabla 3: Magnitud de la diferencia entre el antes y el después según diferentes variables y según grupo de intervención o control.

Variables	Grupo de intervención		Grupo control		p
	n	Diferencia antes-después Media \pm DT	n	Diferencia antes-después Media \pm DT	
Hto%	27	-2.71 \pm 2.16	16	1.58 \pm 4.85	0.003
Hb	27	-0.85 \pm 0.66	16	0.53 \pm 1.57	0.004
Cr suero	27	0.29 \pm 0.48	16	0.09 \pm 0.34	0.171
Cr orina 24h	26	-10.40 \pm 14.27	15	6.53 \pm 12.11	0.000
Proteína C	20	1.85 \pm 2.81	12	-1.20 \pm 6.93	0.04
Homocisteína	24	1.76 \pm 11.36	12	4.26 \pm 11.05	0.139

La magnitud relativa de los cambios tanto en el grupo de intervención como del control, se muestra en la Tabla 4. En el grupo de intervención la hemoglobina mejoró un 8%, el hematocrito un 8,6% y el aclaramiento de creatinina un 32%. A su vez, los valores de proteína C reactiva disminuyeron en un valor de 57,5%. Con respecto al grupo control, no solo no mejoraron dichos parámetros, sino que incluso se produjo un empeoramiento analítico, objetivándose una reducción en los valores de hemoglobina y hematocrito de un 4,9%, un descenso del aclaramiento de un 13,5% y un aumento de los valores de proteína C de un 6,22%.

Tabla 4: Cambio relativo entre la magnitud de las diferencias entre el antes y el después según diferentes variables y según el grupo de intervención o control.

Variables	Grupo de intervención			Grupo control		
	Antes	Después	Cambio %	Antes	Después	Cambio %
	Media±DT	Media±DT		Media±DT	Media±DT	
Hb	10.62±0.92	11.47±1.07	8%	10.64±1.02	10.11±1.58	-4.9%
Hto%	31.69±2.78	34.41±3.08	8.6%	32.02±2.87	30.44±4.68	-4.9%
Cr suero	1.98±0.75	1.68±0.45	-15.1%	1.59±0.36	1.49±0.37	-6.3%
Cr orina 24h	32.50±13.87	42.91±20.66	32%	48.27±8.83	41.74±11.9	-13.5%
Proteína C	3.23±2.89	1.37±1.89	-57.5%	1.93±2.98	3.13±5.97	6.2%
Homocisteína	23.38±9.03	25.15±17.67	7,6%	22.25±5.36	17.98±8.60	-19,2%
Albuminuria	0.435±0.65	0.69±1.25	5,9%	0.64±0.92	0.70±1.16	9,4%
Insulina	13.40±18.44	9.51±3.94	- 29%	12.32±8.67	10.05±10.8	18,4%

La magnitud de la reducción de la mediación ISRAA se relaciona positivamente con la magnitud de la diferencia experimentada entre el antes y el después de los parámetros analizados como se muestra en la Tabla 5.

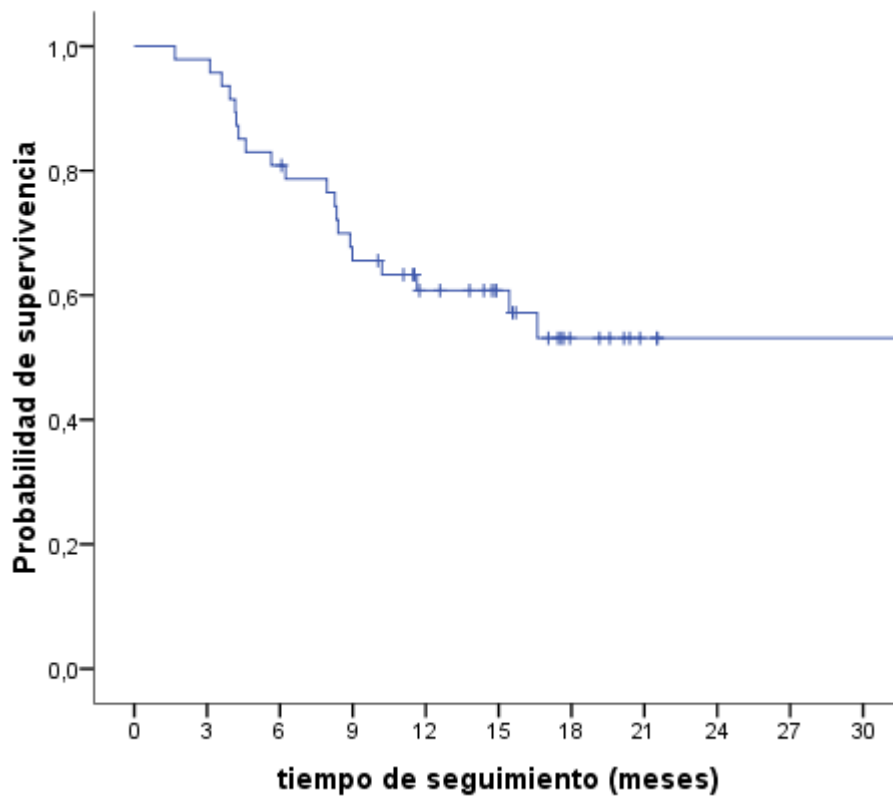
Tabla 5 Correlación entre la dosis reducida de los ISRAA y la magnitud de la diferencia (antes-después) de los parámetros estudiados.

	Diferencia de Hb antes y después	Diferencia de aclaramiento antes y después	Diferencia de Hematocrito antes y después	Diferencia proteína C antes y después	Diferencia de creatinina antes y después
Rho de Spearman	,289	,104	,166	,149	-,280
Sig (bilateral)	,144	,614	,407	,544	,157
n	27	26	27	19	27

17.3. Supervivencia

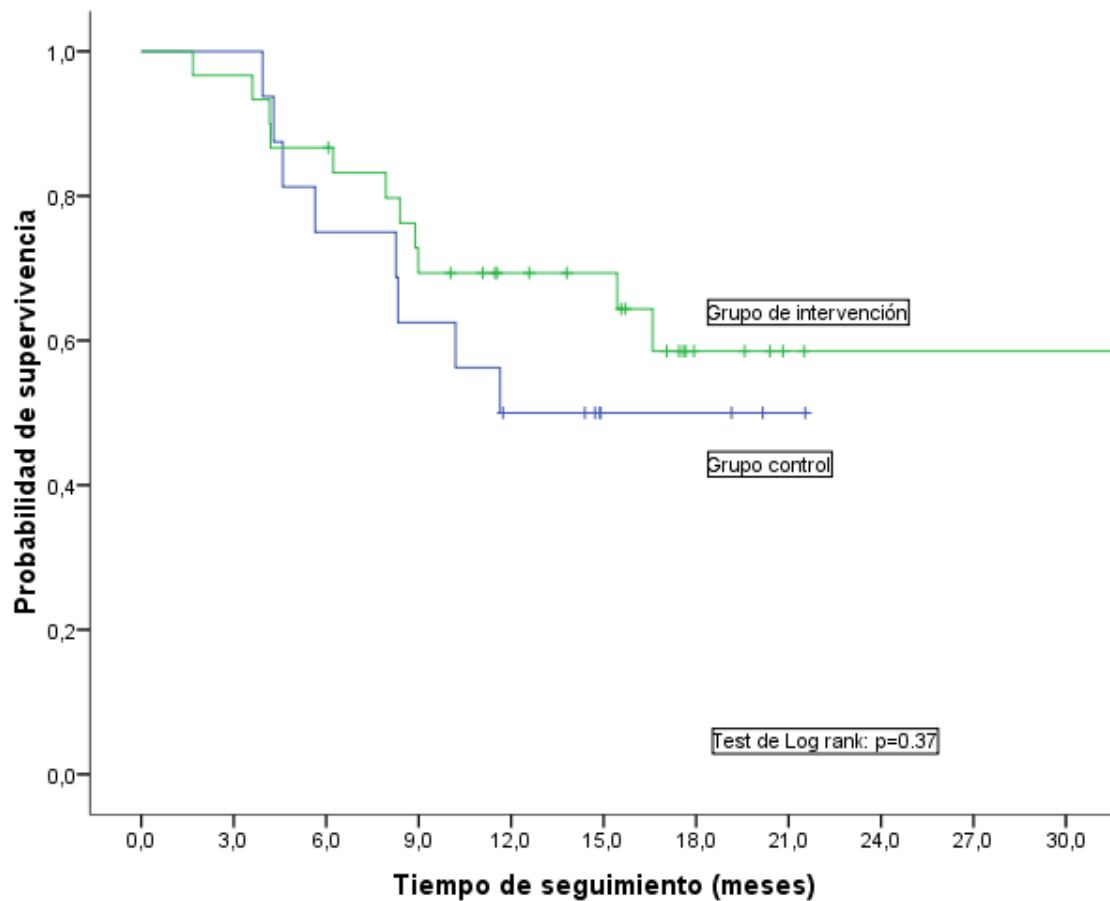
La supervivencia global de los pacientes estudiados se muestra en la Figura 1. A los 3 meses la supervivencia global es del 97.9%, a las 6 meses del 80.9% y a los 12 meses del 60.8%.

Figura 1. Supervivencia global de los pacientes estudiados.



Si tenemos en cuenta el grupo de tratamiento, objetivamos como la supervivencia es superior en el grupo de intervención que el en el grupo control (Figura 2). En el grupo control, a los 6 meses la supervivencia es del 75% y a los 12 meses del 50%. En el grupo de intervención esta supervivencia es a los 6 meses del 86.7% y a los 12 meses del 69.3% respectivamente.

Figura 2. Supervivencia global de los pacientes estudiados según grupo de intervención o control



La supervivencia según el grupo de tratamiento se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Supervivencia a lo largo del seguimiento según grupo de tratamiento.

Meses seguimiento	Intervención	Control
1	100%	100%
2	96.7%	100%
3	96.7%	100%
4	93.3%	93.8%
5	86.7%	81.3%
6	86.7%	75%
7	83.3%	75.0%
8	79.7%	75.0%
9	69.3%	62.5%
10	69.3%	62.5%
11	69.3%	56.3%
12	69.3%	50.0%
18	58.5%	50.0%

Si tenemos en cuenta las variables: grupo de tratamiento, edad, aclaramiento de creatinina basal, hemoglobina basal y fracción de eyección, objetivamos que la única variable que modifica significativamente el pronóstico es el grupo de tratamiento (Tabla 7).

Tabla 7. Modelo de regresión de Cox para predecir Mortalidad en pacientes con Insuficiencia cardíaca ajustando por diferentes covariables.

	B	SE	p	RR	95,0% CI RR	
					Lower	Upper
Grupo de tratamiento (intervención vs control)	-1,534	,699	,028	,216	,055	,849
Edad	,080	,060	,186	1,083	,962	1,219
Aclaramiento creatinina basal	-,038	,027	,150	,963	,914	1,014
Hb basal	,063	,284	,824	1,065	,610	1,859
Fracción eyección al ingreso	-,025	,017	,152	,975	,942	1,009

El estar en el grupo de intervención muestra un claro efecto protector (RR =0,22) lo que significa que si perteneces al grupo de intervención tienes 4.35 (1/0,22=4,54) veces menos probabilidades de morir.

17.4 Relevancia clínica:

La relevancia clínica estimada por medio del cálculo de RAR (reducción absoluta del riesgo) RRR (reducción relativa del riesgo) y NNT (número necesario de pacientes a tratar para prevenir un evento) a los 6 a y a los 12 meses de seguimiento se muestra en la tabla 8 y 9. En dichas tablas se objetiva como el impacto clínico se incrementa a mayor seguimiento.

Tabla 8 .Estimación de la relevancia clínica a los 6 meses de seguimiento.

	Grupo intervención	Grupo control	
Letalidad a los 6 meses	4/30 (13.3%)	4/17 (23.53%)	
			(95% IC)
RR			0.57 (0.16;1.98)
RRR			0.43 (-.98;0.84)
RAR			0.10 (-.13;0.34)
NNT			9.81 (2.96; -.49)

RR (Riesgo relativo)= $0.13/0.23 = 0.57$ ($1/0.57=1.75$)

RRR (reducción relativa del riesgo): $(0.23- 0.13)/0.23 = 0.43$

La intervención reduce el riesgo de muerte en un 43% relativo al que ha ocurrido en el grupo control.

RAR (reducción absoluta del riesgo): $0.2353-0.133= 0.1023$ (10%).

Podemos decir por tanto, que de cada 100 personas tratadas con el nuevo tratamiento, podemos evitar 10 casos de muerte.

NNT (número necesario de pacientes a tratar para disminuir un evento):

$1/ RAR = 9.81$. Cada 10 pacientes tratados con la intervención propuesta se evita 1 caso de muerte.

Tabla 9 .Estimación de la relevancia clínica a los 12 meses de seguimiento.

	Grupo intervención	Grupo control	
Letalidad a los 12 meses	9/30 (30.0%)	8/17 (47.06%)	
			(95% IC)
RR			0.64 (0.30;1.34)
RRR			0.36 (-.34;0.70)
RAR			0.17 (-.12;0.46)
NNT			5.86 (2.18;-.49)

RR (riesgo relativo) = $0.30/0.47 = 0.64$ ($1/0.64=1.56$)

RRR (reducción relativa del riesgo) : $(0.47- 0.30)/0.47 = 0.36$ La intervención reduce el riesgo de muerte en un 36% relativo al que ha ocurrido en el grupo control.

RAR sería (reducción absoluta de riesgo): $0.47-0.30= 0.17$ (17%). Podemos decir por tanto que de cada 100 personas tratadas con el nuevo tratamiento podemos evitar 17 casos de muerte.

NNT (número necesario de pacientes a tratar para disminuir un evento): $1/ RAR = 1/0.17= 5.88$ Cada 6 pacientes tratados con la intervención propuesta se evita 1 caso de muerte.

La RAR a los 6 y 12 meses es de 0.10 y 0.17 respectivamente, lo que quiere decir que a los seis meses de cada 100 personas tratadas con el nuevo tratamiento podemos evitar 10 casos de muerte. A los 12 meses, de cada 100 personas tratadas con el nuevo tratamiento, podemos evitar 17 casos de muerte.

RRR es de 0.46 a los 6 meses y de 0.36 a los 12 meses. La intervención reduce el riesgo de muerte en un 43% relativo al que ha ocurrido en el grupo control (a los 6 meses). El NNT a los 6 meses es de 10 y a los 12 meses de 6.

18. DISCUSIÓN

18. DISCUSIÓN

18.1. Características clínicas y comorbilidad

Los pacientes de este estudio, como señalábamos previamente, son comparables en edad, IMC, hemoglobina y hematocrito basales, albuminuria, fracción de eyección y años de evolución de la insuficiencia cardiaca. A su vez, no existen diferencias en sexo, ni grado de disnea según la NYHA, ni en la prevalencia de diabetes. Los pacientes del grupo de intervención presentan valores de aclaramiento de creatinina basales más reducidos que los pacientes del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto a la validez externa, los pacientes con insuficiencia cardiaca que han participado en este ensayo, cumpliendo los criterios de anemia y aclaramiento de creatinina, son similares a otros estudios de pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca⁹¹, aunque habría que destacar una menor proporción de mujeres (42,5% vs 61% en el GESAIC)⁹¹.

Asimismo en nuestra serie, existe una similar representación de la cardiopatía isquémica y un mayor grupo de pacientes con función ventricular preservada (57,44% preservada vs 42,55% deprimida), con un claro predominio de la cardiopatía hipertensiva (70%) como cardiopatía de base (Tabla 10).

En cuanto a la comorbilidad, tan sólo un 10% de los pacientes presentaban dislipemia (que difiere de forma ostensible de la media publicada en otras series)⁹¹ donde presentan dislipemia un 47%, siendo sin embargo mayor el número de pacientes diabéticos en nuestro estudio (40% respecto a un 32%) y de pacientes hipertensos (91% respecto a un 54%).

TABLA 10. Tabla comparativa de las características clínicas y comorbilidad de los pacientes con otros estudios

Variables	Ensayo actual	GESAIC ⁽⁹¹⁾	19 estudios ⁽⁹¹⁾
	%	%	%
MUJERES	42,5	61	45
DISLIPEMIA	10	35	47
DIABETES	40	49	32
HTA	91	80	54
EPOC	27,6	25	23
C.HIPERTENSIVA	70	32	19
C.ISQUEMICA	34	33	47
C.DILATADA	4	6	23
C.VALVULAR	48	16	13

Con respecto al tratamiento que realizaban, un 97% de los pacientes recibían ISRAA, un 80% de pacientes tratamiento diurético, un 55% beta-bloqueantes y un 21% calcio antagonistas. Es de destacar que en nuestra serie el número de pacientes con Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y beta-bloqueantes, era ostensiblemente mayor que el de otras medias publicadas (Tabla 11).

En el estudio GESAIC⁹¹ recibían tratamiento con ISRAA un 56% y b-bloqueante un 25% de los pacientes.

Tabla 11. Tipo de tratamiento que recibían los pacientes a su ingreso.

FÁRMACOS	Ensayo actual n =47	Serie GESAIC ⁽⁹⁷⁾ n =269
<i>Ca antagonistas</i>	21%	19%
<i>B-bloqueantes</i>	55%	25%
<i>Diuréticos</i>	80%	66%
<i>Bloqueo SRAA</i>	97%	56%
• IECAS	55%	
• ARA II	42%	

18.2. Resultados en relación a la anemia

18.2.1. Etiopatogenia de la anemia

En algunas series donde se intenta realizar una clasificación etiopatogénica de la anemia en la IC, la mayoría de los casos corresponde al patrón descrito en la anemia de proceso crónico (58%)⁹⁵ y, con menos frecuencia, se relaciona con deficiencia de hierro (21%), deficiencias nutricionales (8%) y causas variadas, incluido el sangrado crónico en pacientes en tratamiento antiagregante o anticoagulante (13%)⁹⁶.

En otras series más recientes, sin embargo, se concede un papel de mayor importancia al déficit de hierro, que llega a ser una causa principal de anemia en cerca del 80% de los casos^{96, 97, 98}. En cualquier caso, puede considerarse que se trata de una anemia de tipo multifactorial y que siempre requiere un estudio y un tratamiento altamente individualizados.

En individuos con IC coexiste con frecuencia un componente inflamatorio crónico, con la producción de un repertorio de citoquinas (TNF- α) interleucinas (IL 1, 6 y 10) e interferón gamma, que contribuyen a la patogenia de la anemia por distintos mecanismos^{99, 101}. Por otra parte, la proteína C reactiva puede ser tanto un marcador bioquímico, como un mediador de inflamación cardiovascular.

Los datos que apoyan una relación inversa entre las citoquinas, como por ejemplo el TNF y los valores de hemoglobina son consistentes⁹⁹. Las citoquinas actúan sobre la eritropoyesis de varias maneras: inhiben la producción transcripcional y trasduccional de EPO y, sobre todo, interfieren con la acción de EPO sobre los precursores eritroides. En estudios provenientes del campo de la nefrología, se correlacionan los valores elevados de IL-6 y TNF- α con mayores necesidades de EPO exógena en pacientes sometidos a hemodiálisis¹⁰⁰, lo que pone de manifiesto que la inflamación afecta también al posible éxito del tratamiento.

Además, el propio miocardio en fallo, a través de secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), puede ser a su vez causa de más anemia, completando un círculo de retroalimentación con resultados extremadamente negativos¹⁰². Sin embargo, si se revisan las pruebas científicas disponibles, se constata la falta de datos contrastados y obtenidos con técnicas actuales sobre aspectos críticos de la secuencia anemizante. Una razón importante para estas carencias radica en la ausencia de estudios sobre el tema en modelos experimentales de IC.

Es probable asimismo que la hepcidina tenga un papel relevante en un elevado porcentaje de la anemia de la IC. El descubrimiento de la hepcidina ha dado una nueva dimensión funcional al metabolismo del hierro. La hepcidina es un péptido pequeño, sintetizado en el hígado, liberado al plasma y excretado por la orina que tiene un papel clave en la orquestación del metabolismo del hierro y en la vinculación entre este metabolismo, la inflamación y la inmunidad innata^{103, 104}.

En la actualidad se considera que la hepcidina es el regulador homeostático del hierro, en su absorción intestinal, su reciclado por los macrófagos y su movilización desde los depósitos hepáticos. Su transcripción se induce marcadamente en los procesos inflamatorios, por citoquinas como la IL-6, en lo que coincide con la PCR y la proteína amiloide^{103, 104}.

Como mecanismo principal, la hepcidina inhibe el flujo celular de hierro, bloqueando el efecto de la proteína exportadora ferroportina; en estas condiciones, macrófagos, hepatocitos y enterocitos retienen hierro, con probables fines de defensa contra microorganismos. Al no liberarse hierro a la circulación disminuye la oferta a los precursores eritroides.

Altas concentraciones de hepcidina causan sobrecarga celular de hierro, como ocurre en la hemocromatosis, y condicionan el patrón típico de la anemia de proceso crónico. Por el momento no se dispone de datos acerca de los valores de hepcidina en pacientes con IC, pero la reciente aparición de métodos comerciales de medida hace prever que en breve se contará con alguna información. No se dispone aún de intervenciones farmacológicas aplicables a la hepcidina.

En este ensayo se evaluaron 47 pacientes, y según el volumen corpuscular medio, el patrón normocítico fue el más frecuente (89,36%) y la mayor parte correspondía al patrón de anemia de trastorno crónico (al igual que la mayoría de las series) representando un 48,98%.

En la Tabla 12 mostramos los diagnósticos etiológicos de la anemia en el total de la serie y en subgrupos de pacientes en situación clínica distinta. El más frecuente, como decíamos antes, fue el de anemia de trastorno crónico (48,98%) seguida de la anemia ferropénica (27,6%).

En un 19,14% de los pacientes no existían criterios clínicos suficientes para un diagnóstico etiológico, y un 4,2% tenían anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico.

Tabla 12. Diagnóstico etiológico de la Anemia.

	Nuestra serie	GESAIC⁽⁹¹⁾	NANAS⁽²⁹⁾	Formiga⁽⁴⁵⁾
	n 47	n 269	n 37	N 103
Trastorno crónico	48,98	30,3	18,9	2
Ferropénica	27,68	36,8	73	21
Indefinida	19,14	12,7	-	-
Megaloblástica	4,2	4,4	-	2

En el estudio **GESAIC⁹¹** el 36,8% tenía anemia ferropénica y el 30,3% anemia de enfermedad crónica. En el 12,7% de los casos no se llegó a ningún diagnóstico etiológico. La variable con mayor potencia asociada a anemia ferropénica fue el tratamiento previo con antiagregantes (odds ratio [OR]=1,99; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,13 3,53) y para anemia de enfermedad crónica, los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) (OR=3,29; IC del 95%, 1,36 7,94).

Diferenciando en subgrupos de interés clínico (Tabla 13) en esta serie un 29,78% de los pacientes tenían un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min; y la distribución porcentual de la etiología de la anemia mostraba un discreto aumento de anemias de origen indefinido respecto al grupo total y seguía existiendo una mayoría de pacientes con anemia de trastorno crónico.

Tabla 13. Etiología de la anemia según grado de Filtrado Glomerular

Total serie n=47	FG<60	FG< 30 n=14
	%	%
Trastorno crónico	48,98	42,85%
Ferropénica	27,6	28,57
Sin diagnóstico	19,14	28,57
Megaloblástica	4,2	-

18.2.2. Eficacia tras la reducción de los ISRAA en la anemia

La insuficiencia cardiaca, como otras enfermedades crónicas, prácticamente no existe fuera de la especie humana. La anemia en la naturaleza induce la activación de mecanismos adaptativos dirigidos a mantener la perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos, pero también destinados a la conservación de volumen. Estos mecanismos adaptativos mediados en su mayor parte por el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, (SRAA) incluyen vasoconstricción, retención de líquidos, estímulo de la eritropoyesis y reparación de vasos. Este sistema actúa sinérgicamente con el sistema nervioso simpático en la vasoconstricción periférica y produce retención salina renal⁹², angiotensina II proximal, aldosterona distal y favorece la liberación de vasopresina, a su vez también presora, sinérgica y causante de la retención hídrica. En grados más severos se produce disminución del flujo renal y del filtrado glomerular.

Es de interés observar que el principal sistema competente para inducir vasoconstricción sostenida, el eje Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), capaz también de producir cambios deletéreos en el organismo como la fibrosis vascular es por contrapartida el principal mecanismo estimulador de eritropoyesis, ya que participa de forma directa en la liberación de EPO⁹³.

Se supone que en los pacientes con IC más grave, clase funcional III-IV de la NYHA, al reducirse el flujo renal, la tensión de oxígeno peritubular disminuida sería el estímulo principal para poner en marcha la producción de EPO⁹⁴. La presencia de valores elevados de EPO en pacientes con IC puede tomarse como señal indirecta de que hay una estimulación de HIF, pero no se dispone aún de pruebas científicas directas en este sentido.

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico demuestran como la anemia que mejora con la reducción de la dosis de los ISRAA en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, son consistentes con los mecanismos fisiopatológicos previamente comentados y con otros estudios de la literatura donde ya se menciona el posible papel anemizante de estos fármacos.

En el estudio **SOLVD**⁴³ (Studies of Left Ventricular Dysfunction) en el que se incluyó a 6.000 pacientes, se observó que el tratamiento con enalapril, aunque protege contra la mortalidad global, se asocia con un descenso en el hematocrito y un incremento del riesgo de anemia de novo. La incidencia de anemia al año siguiente fue del 11,3 en la rama de enalapril y del 7,9% en la rama placebo. Llamativamente, en este estudio, los pacientes que desarrollaban anemia de novo tenían una tasa de mortalidad global aumentada en un 108%. En el análisis multivariado una caída de un punto en el hematocrito se asocia a un RR de 1,027 (IC 95%) para mortalidad⁴³.

Como comentaremos posteriormente, en el estudio **GESAIC**⁹¹ la variable con mayor potencia asociada a la anemia de enfermedad crónica fueron los bloqueadores del sistema renina angiotensina (ISRAA) (OR=3,29; IC del 95%, 1,36 7,94).

Asimismo en este ensayo, tras la reducción de los ISRAA objetivamos que en el grupo de intervención se produce un incremento significativo de los valores de hemoglobina (10,62 g/dL a 11,47 g/dL) y de hematocrito (31,7 a 34,4).

En el grupo control no se produjeron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, objetivándose incluso un descenso de los valores de hemoglobina y de hematocrito.

18.3. RESULTADOS EN RELACIÓN A LA FUNCIÓN RENAL

18.3.1. Evaluación de la función renal en la práctica clínica

La National Kidney Foundation publicó en el año 2002 la iniciativa *Kidney Disease outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* una serie de guías para la evaluación, clasificación y estratificación de la ERC¹⁰⁵.

Según las guías NKF la insuficiencia renal se define:

- a) Cuando existe un daño renal por un período superior a 3 meses (anomalías estructurales o funcionales acompañadas o no de disminución del FG; dichas anomalías se ponen de manifiesto mediante biopsia renal o indirectamente mediante la determinación de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o técnicas de imagen)
- b) FG <60ml/min/1,73 m² superior a 3 meses con o sin daño renal

La combinación de ambos criterios diagnósticos determina la clasificación de la ERC en 5 estadios, aceptada por la comunidad nefrológica.

Tabla 14. Categorización de la ERC según la K/DOQI (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION).

Estadio	Descripción	Filtrado glomerular
1	Lesión renal con FG No aumentado	>90
2	Disminución leve del FG	60-89
3	Disminución moderada FG	30-59
4	Disminución severa FG	15-29
5	Fallo renal o diálisis	<15

A) Fórmula MDRD^{106, 107}.

Se desarrolló a partir de una población de 1628 pacientes afectos de ERC, con una FG media de 40ml/min/1,73 (medido mediante el aclaramiento de Iotalamato).

La fórmula MDRD-7 incluye 6 variables: nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, albúmina, edad, el sexo y la raza. (Tabla 15). Posteriormente el mismo grupo publicó una versión abreviada de la fórmula con 4 variables (no necesario BUN ni albúmina) de más fácil implementación en el laboratorio: fórmula MDRD abreviada de Lever.

B) Fórmula de Cockcroft-Gault¹⁰⁸.

Esta fórmula estima el aclaramiento de creatinina a partir de la Cr, edad, peso, sexo, y se necesita conocer la altura para calcular la superficie corporal y ajustarse a 1,73m². Se realizó un factor de corrección para las mujeres basado en una teórica masa muscular inferior en un 15% (Tabla 15).

La fórmula sobreestima el aclaramiento en pacientes obesos o edematosos. Se desarrolló a partir de un estudio de 289 pacientes con creatinina estable con edades entre 18-92, y aclaramiento medio de 72,7ml/min.

Tabla 15. Ecuaciones recomendadas para estimar la GFR a partir de una concentración plasmática de creatinina (P_{Cr}) validada por el laboratorio.

Ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) abreviada	
GFR estimada (ml/min por 1.73 m ²) = 1.86 x (P _{Cr}) ^{-1.154} x (edad) ^{-0.203}	
<ul style="list-style-type: none">• Multiplicar por 0.742 en el caso de las mujeres• Multiplicar por 1.21 en el caso de los afroestadounidenses	
Ecuación de Cockcroft-Gault.	
<u>140-edadx peso (x 0,85 si mujer)</u> mujeres	Multiplicar por 0,85 en e caso de
72 x creatinina	

Estas fórmulas tienen sus limitaciones, ya que para valores de FG inferiores a 15 ml/min/1,73 sobreestiman el FG (sobre todo Cockcroft-Gault). Para valores de FG entre 15-60 ambas muestran mayor exactitud diagnóstica, sobre todo MDRD. Entre 60-90 la estimación es variable.

En pacientes con neuropatía diabética e hiperfiltración o con FG >90 las ecuaciones infraestiman el valor real, y no es aconsejable su utilización; sobre todo MDRD.

La reciente guía K/DOQI ha propuesto la definición y clasificación de la enfermedad renal crónica en base a las cifras del FG estimadas mediante las fórmulas citadas¹¹⁰.

Tabla 16. Condiciones en que es aconsejable medir el aclaramiento de creatinina mediante recogida de orina de 24 horas¹⁰⁹.

1	Edades extremas de la vida (< 18 o > 70 años)
2	Índice de masa corporal bajo < 18 u obesidad
3	Dieta vegetariana
4	Embarazo
5	Enfermedades músculo esqueléticas
6	Paraplejia o cuadraplejia
7	Amputación de extremidades
8	Cambios rápidos en la función renal
9	Ajuste de dosis de fármacos nefrotóxicos y que son eliminados por vía renal
10	Hepatopatía grave
11	Potencial donante de riñón

Debido a las limitaciones comentadas en la utilización de estas fórmulas, en este estudio debido a que en su mayor parte los pacientes tenían más de 70 años (media en grupo intervención $78,2\pm 7,8$ y media grupo control de $74,2\pm 5,9$) decidimos utilizar el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas.

Sabemos que el filtrado glomerular es considerado el mejor indicador de la función renal ya que equivale a la suma de la tasa de la filtración en todas las nefronas funcionantes, por lo que su estimación es una medida aproximada de la masa renal funcionante.

El FG no se puede medir directamente y se evalúa mediante el cálculo del aclaramiento de sustancias que únicamente se eliminan por FG y que no tengan reabsorción ni secreción tubular. El método de referencia para medir el FG es el aclaramiento de inulina. Posteriormente se han desarrollado otros métodos basados en la utilización de radioisótopos (Cr-EDTA), sin embargo estos métodos tienen la limitación de que el agente de estudio debe ser administrado por vía parenteral, consumen mucho tiempo y son costosos, y además requieren un aparataje no disponible en todos los centros, lo que dificulta su uso en la práctica clínica habitual.

La creatinina sérica se usa habitualmente como medida de función renal. Deriva del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético y de la ingesta de carne en la dieta, teniendo por tanto relación directa con la masa muscular, edad, sexo, y raza.

La creatinina se libera a la circulación a un ritmo relativamente constante y mantiene niveles plasmáticos estables; es filtrada libremente a través del glomérulo y no se reabsorbe ni metaboliza por el riñón. Aproximadamente un 15% deriva de la secreción tubular por el túbulo proximal. La determinación de creatinina presenta interferencias analíticas por cromógenos que pueden aumentar falsamente su valor y por dificultades de estandarización.

El FG debe reducirse al menos en un 50% para que la creatinina empiece a elevarse por encima del rango de normalidad, por lo que es un marcador poco sensible de disfunción renal. Por lo tanto tiene la importante limitación de infravalorar la disfunción renal en estadios iniciales o moderados.

Así pues, la evidencia científica disponible coincide en señalar que la evaluación de la función renal no debe basarse únicamente en los resultados de la concentración sérica de creatinina.

El aclaramiento de creatinina de 24 horas ha sido el método más usado para estimar el filtrado glomerular. Dado que la creatinina se produce a una tasa relativamente constante y se filtra libremente por el glomérulo, conociendo la concentración de creatinina plasmática y urinaria, así como el volumen urinario de 24 horas, corregido por la superficie corporal del paciente y ajustándose a 1,73m², se puede estimar el FG.

18.3.2. Eficacia tras la reducción de los ISRAA en la IR

En nuestro estudio, en los pacientes del grupo de intervención en que se ha reducido las dosis de ISRAA hemos observado una clara mejoría de su función renal y paralelamente de la supervivencia, que ya se deduce de otros estudios.

El **Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study**⁸⁵ muestra que de un 20% a un 30% de los pacientes mostraban una disminución del filtrado glomerular tras la introducción de enalapril (que suele estabilizarse tras un período de 20 a 30 días), aunque otros estudios han demostrado mayor deterioro de la filtración glomerular.

También en el estudio **SOLVD**⁴³ (Studies of Left Ventricular Dysfunction) en el que se incluyó a 6.000 pacientes, se observó que el tratamiento con enalapril, aunque protege contra la mortalidad global, en el análisis Multivariado una caída de 10ml en el filtrado se asocia a un RR de 1,064 (IC 95%) para mortalidad.

En el estudio **CHARM**⁷³, se deduce una relación entre diferentes niveles de FG y la mortalidad, así como la necesidad de hospitalización por empeoramiento de la IC (tanto en el grupo de pacientes con IC con función sistólica deprimida FEV1<40% como preservada FEV1>40%) y la relación era más estrecha en los pacientes con función deprimida.

En este estudio, se observó una relación lineal entre la necesidad de hospitalización por IC / mortalidad CV y quintiles de FG, con un incremento de la mortalidad desde el grupo con FG>90 hasta el grupo con un FG < 45. Dichos quintiles de FG mostraban relación con el pronóstico de la misma magnitud que los quintiles de FEV1, aunque la relación entre ambas variables y el pronóstico era independiente.

En este estudio, como ya describíamos previamente en el capítulo de resultados, tras reducir la dosis de ISRAA en el grupo de intervención los valores de aclaramiento de creatinina aumentaron ostensiblemente (32,5 a 42,9) y se produjo un descenso significativo de los valores de creatinina (1,98 a 1,68) en suero. En el grupo control no se produjeron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, objetivándose incluso un descenso de los valores de aclaramiento de creatinina.

18.4. Resultados respecto a los marcadores proinflamatorios

La inflamación es sin duda uno de los mecanismos más implicados en el desarrollo de la insuficiencia renal y se asocia con todos los factores de riesgo mayores modificables de disfunción renal.

La PCR elevada es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular; del 20 al 65% de los pacientes con IR avanzada muestran niveles elevados de PCR por condiciones dependientes de la uremia que predispone a la liberación de citoquinas proinflamatorias que generan disfunción endotelial, así como respuestas inflamatorias sistémicas a largo plazo.

La fisiopatología de la IRC implica mecanismos iniciadores específicos de la causa, así como una serie de mecanismos progresivos que son una consecuencia común del decremento de la masa renal, cualquiera que sea la etiología. Dicha reducción de la masa renal causa hipertrofia estructural y funcional de las nefronas supervivientes.

Esta hipertrofia compensadora es mediada por moléculas vasoactivas, citoquinas y factores de crecimiento, y se debe inicialmente a hiperfiltración adaptativa, a su vez mediada por aumento de la presión y del flujo de capilares glomerulares. Con el tiempo, estas adaptaciones a corto plazo se revelan desfavorables, ya que predisponen a la esclerosis de la población residual de nefronas viables.

El aumento de la actividad intrarrenal del eje Renina Angiotensina Aldosterona, parece contribuir tanto a la hiperfiltración adaptativa inicial como a las posterior.

La reducción de la masa de nefronas funcionantes conlleva a un aumento de la filtración de proteínas plasmáticas, dando lugar a excesiva reabsorción tubular que desencadena una hipertrofia de las células tubulares por la producción de factor de crecimiento transformador beta y en definitiva su transformación en mioblastos; y por otro lado, fibrogénesis por expresión de colágeno tipo IV.

La reabsorción excesiva de proteínas activa la vía del factor nuclear kappa B, dando lugar a la liberación de sustancias vasoactivas y citoquinas proinflamatorias, así como factores de crecimiento en el intersticio, con reclutamiento de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, fibrosis y deterioro progresivo de la función renal. Incluso en etapas precoces de la disfunción renal, hay evidencia de la respuesta inflamatoria que parece contribuir al progreso de la enfermedad¹¹¹. La inflamación interactúa y activa múltiples mecanismos proaterogénicos.

La hiperglicemia aguda aumenta la IL 6, el TNF-alpha y la IL-18, y la hemoglobina glicosilada, memoria del control glucémico, se correlaciona estrechamente con los marcadores inflamatorios^{112, 113}.

Se objetiva asimismo un aumento de los parámetros de la insulina basal en pacientes con insuficiencia renal crónica.

La grasa visceral y en menor medida el IMC, se relacionan con los marcadores inflamatorios IL-6, PCR y TNF-alpha. Niveles bajos de adiponectina (adipocina procedente de la grasa visceral) se asocian con aumento de marcadores inflamatorios plasmáticos. Se ha comprobado una estrecha relación entre la microalbuminuria y la adiponectina con PCR en hipertensos¹¹⁴.

Como comentábamos previamente, en este estudio, en los pacientes del grupo de intervención en que se ha reducido las dosis de ISRAA, hemos observado una clara mejoría de su anemia y función renal, así como una disminución en los marcadores proinflamatorios-proaterogénicos y paralelamente de la supervivencia.

En el grupo de Intervención se ha objetivado una disminución de la insulina (13,40 a 9,51) y de la Proteína C (3,23 a 1,37), siendo esta última estadísticamente significativa. En el grupo control no se produjeron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas, e incluso se observa un incremento de los valores de Proteína C (1,93 a 3,13).

18.5. Efecto dosis respuesta

En los criterios de inferencia causal mencionados por Hill¹¹⁵, además de la fuerza de la asociación, la consistencia, la coherencia, la plausibilidad y la temporalidad, se menciona el gradiente biológico y efecto dosis respuesta. Este estudio pone de manifiesto que a mayor reducción de fármaco, mayor fue la diferencia detectada en el efecto de la intervención. Los coeficientes Rho de Spearman fueron positivos entre la dosis administrada y las diferencias objetivadas en la hemoglobina, el hematocrito, el aclaramiento de creatinina y la diferencia de proteína C reactiva. En la relación entre la dosis reducida de ISRAA y la diferencia observada entre los valores de creatinina antes y después, se objetiva una correlación negativa.

Dichos coeficientes no alcanzaron significación estadística, porque el tamaño muestral utilizado se calculó para estimar diferencias entre valores de hemoglobina antes y después de la intervención, o de insuficiencia renal antes y después de la misma.

18.6. Resultados respecto a la Supervivencia

En nuestro ensayo se muestra que teniendo en cuenta el grupo de asignación, la edad, el aclaramiento, la hemoglobina y la fracción de eyección, la variable que tiene un efecto independiente para predecir la mortalidad, es el grupo de tratamiento.

La intervención de reducir la dosis de los ISRAA en nuestro estudio, mejora los parámetros de la anemia y función renal, y reduce el riesgo de muerte en un 43% relativo al que ha ocurrido en el grupo control. Estos resultados son consistentes con otros estudios publicados, donde la mejoría de la anemia se traduce en una disminución de la mortalidad.

En el estudio **PRAISE**³⁸ (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) se demuestra un aumento de la mortalidad del 3% por cada punto de caída en el Hcto. En un análisis retrospectivo del **Val HeIFT**, los anémicos son más añosos, con peor función renal y signos de retención hídrica. Su peso es menor y sus valores de BNP y PCR mayores⁴⁷.

Conclusiones similares se pueden extraer de un subestudio del **REINAISSANCE**⁴⁸ que evaluó el tratamiento con etanercept en el tratamiento de la IC. La caída de Hb en seguimiento a 24 semanas se asoció a un incremento de la masa ventricular, medida con resonancia magnética y a peor evolución, mientras que la corrección de la anemia se tradujo en mejor pronóstico. En un estudio **OPTIMIZE HF** en más de 48000 pacientes internados con IC y considerando la Hb de ingreso en cuartiles, se observa que los cuartiles más bajos tienen mayor prevalencia de sexo femenino, peor función renal, ingreso más prolongado y peor evolución hospitalaria⁴⁹.

En el grupo control a los 6 meses la supervivencia es del 75% y a los 12 meses del 50%. En el grupo de intervención, esta supervivencia es a los 6 meses del 86.7% y a los 12 meses del 69.3% respectivamente.

El estar en el grupo de intervención muestra un claro efecto protector (RR =0,22) lo que significa que si perteneces al grupo de intervención tienes 4.35 ($1/0,22=4,54$) veces menos probabilidades de morir.

El efecto de la intervención queda patente tras la realización del análisis multivariado, en el que se objetiva que dicho efecto persiste al tener en consideración el resto de las variables. No solo se pone de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa sobre la supervivencia, sino un efecto clínicamente relevante por la importante reducción relativa del riesgo (RRR) tanto a los 6 meses como a los 12 meses de la intervención y un reducido número necesario de pacientes (NNT) para evitar el evento.

19. LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

19. LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

Sesgos de selección

Los pacientes de este estudio correspondían a pacientes ingresados consecutivamente que cumplían los criterios de inclusión y sobre los que se hizo una aleatorización tras identificar que cumplían dichos criterios.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca que han participado en este ensayo, cumpliendo los criterios de anemia y aclaramiento de creatinina son similares a otros estudios de pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca⁹⁴, aunque habría que destacar una menor proporción de mujeres (42,5% vs 61% en el GESAIC) una similar representación de la cardiopatía isquémica y menor grupo de pacientes con función ventricular deprimida (57,44% preservada vs 42,55% deprimida en nuestra serie) (Tabla 10) con un claro predominio de la cardiopatía hipertensiva (70%).

Estos pacientes incluidos no son representativos de insuficiencia cardiaca pero sí lo son de pacientes que presentando insuficiencia cardíaca tienen además anemia e insuficiencia renal, como se demuestra en los comentarios previos.

La aleatorización se realizó por bloques y se hizo un listado previo a la ejecución del estudio. Secuencialmente los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y tras aceptación para participar, se asignaron al grupo que les correspondía según aleatorización previa. Solamente un paciente se negó a participar dado que no quería recoger la orina de 24 horas.

Sesgo de información

El estudio aunque aleatorizado fue un estudio abierto, ya que no se mantuvo el ciego ni para el médico que realizó la intervención ni para el paciente. Esto se hizo así, porque el estudio formó parte de la práctica clínica habitual en el manejo de estos pacientes.

Esto podría generar un sesgo de información, pero las variables respuesta que eran determinaciones analíticas y de supervivencia, son valores con la suficiente objetividad para no ser modificables independientemente del grupo de asignación, ya que además dichos valores fueron introducidos en la base de datos por personas ajenas al estudio.

El seguimiento se realizó de forma similar en ambos grupos, de tal forma que el sesgo de vigilancia selectiva en el grupo de intervención o control no es aplicable. A todos los pacientes se les citó con la misma frecuencia y periodicidad, y con las mismas determinaciones analíticas durante el seguimiento.

Sesgo de confusión

Para controlar el efecto confusor de las diferentes variables entre sí, se realizó un análisis multivariado de regresión de Cox. Aunque los grupos eran comparables en la mayoría de las variables de interés, el grupo de intervención tenía valores de aclaramiento de creatinina más bajos que el grupo control. Esta diferencia la hemos tenido en consideración al ajustar en los modelos de regresión de Cox por las variables: grupo de tratamiento (intervención vs control) edad, aclaramiento de creatinina basal, hemoglobina basal y fracción de eyección al ingreso.

Precisión, seguridad y poder estadístico del estudio

El tamaño de la muestra se justifica de dos formas:

a) En relación *a la función renal*: Todos los pacientes por su criterio de inclusión tienen insuficiencia renal al ingreso ($FG < 60$). Se espera que la mejoría va de 100% (todos con insuficiencia renal) a solo un 72% con insuficiencia renal. Esto es una mejoría de un 28% y para esta mejoría se precisan 24 /12 o 30/15 según el planteamiento sea uni o bilateral.

b) En relación a la anemia: Dado que la otra variable de interés es la anemia, hemos justificado a su vez el tamaño muestral con respecto a esta variable, en los términos que aparece en dicho documento.

El disponer del doble de pacientes en el grupo de intervención, que en el grupo control viene justificado por la mejoría que se esperaba, como así se demostró en el grupo de intervención. Se trata por tanto de minimizar el número de pacientes (grupo control) que queden exentos de una intervención que pueda ser beneficiosa.

Nosotros hemos calculado el tamaño muestral según la hipótesis fuese unilateral y bilateral, para valorar cuantos pacientes teníamos en cada supuesto. Sabemos que los planteamientos bilaterales requieren mayor tamaño muestral que los unilaterales, pero tenemos tamaño suficiente para el planteamiento bilateral.

El objetivo de este estudio era determinar si existan diferencias en la anemia y la función renal tras la intervención. El objetivo principal del estudio no era determinar la supervivencia o los factores pronósticos de los pacientes tras la intervención y no se calculó el tamaño muestral para este objetivo, sino para la valoración de la anemia y la función renal. A pesar de no ser un objetivo principal, hemos estudiado la supervivencia en el seguimiento. Es por ello que en el análisis univariado, aunque hay diferencia en la mortalidad, el efecto no llega a ser significativo.

De cualquier modo, tras ajustar por las variables de interés, en el modelo de regresión de Cox, se objetivó que el estar en el grupo de intervención, sí tiene un efecto estadísticamente significativo para reducir la mortalidad.

Dado que las diferencias en mortalidad a los 6 y 12 meses eran importantes aunque no llegaron a ser significativas, se calculó su relevancia clínica (RRR, RAR, NNT) para poder determinar la magnitud clínica del efecto.

20. APORTACIONES DEL ESTUDIO

20. APORTACIONES DEL ESTUDIO

Según las recomendaciones actuales de la Nacional Kidney Foundation K/DOQI respecto a la anemia, los niveles aconsejados de hemoglobina en pacientes con insuficiencia renal crónica, deberían encontrarse en torno a 11gr/dL o mayor, teniendo precaución con niveles de hemoglobina mantenidos por encima de 13gr/dL¹¹⁶.

El estudio **CREATE**¹¹⁷ muestra que en pacientes con un FG entre 15 a 35 ml, la corrección completa de la anemia con eritropoyetina, hasta niveles de 13 a 15, no disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares comparado con la corrección parcial de la anemia (para obtener una hb en torno a 10,5-11).

En el estudio **CHOIR**¹¹⁷ los niveles de hb en torno a 13, respecto a 11,3 se asociaron a mayor mortalidad (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidentes isquémicos cerebrales). Singh et al, concluyen que la corrección de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, deberían tener como objetivos valores de hemoglobina en torno a 11 o 12gr/dL¹¹⁶.

La corrección de la anemia en estos estudios se consigue con la administración de EPO y fe parenteral, sin focalizarse sobre la corrección de los factores causales de la anemia. La anemia de la insuficiencia renal y cardíaca va ligada a la inflamación, por lo que su corrección total, de forma independiente del abordaje de sus factores causales, pudiera causar mayor viscosidad sanguínea, elevación de la tensión arterial y mayor número de eventos trombóticos, ocasionando mayor mortalidad.

Como novedad en este ensayo:

- Se reduce la dosis de los Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona en pacientes con disminución del filtrado glomerular, consiguiéndose aminorar el descenso del hematocrito ocasionada por estos fármacos.

- Al reducir la dosis de ISRAA y disminuir la anemia, hemos observado como mejora la función renal y la supervivencia.
- Disminuyendo la dosis de ISRAA en pacientes con la función renal comprometida (FG <60), hemos corregido la anemia de manera más fisiológica, sin riesgos de sobre elevar el hematocrito que origine eventos trombóticos (Estudio CHOIR y CREATE)¹¹⁷, traduciéndose en una mejora de los parámetros proinflamatorios-protaterogénicos y de la supervivencia.

Este el estudio actual, se pone claramente de manifiesto el efecto positivo de la reducción de la medicación sobre los parámetros estudiados. A pesar del reducido tamaño muestral, se han detectado diferencias significativas en la reducción de la anemia, en la mejoría de la función renal y mejoría en los marcadores proinflamatorios. Tras ajustar por las variables de interés predictivas de pronóstico, objetivamos que el haber estado en el grupo de intervención es eficaz para mejorar la anemia, mejorar la función renal e incrementar la supervivencia. Además hemos observado que la magnitud en la reducción de los fármacos ISRAA, se relaciona con el grado de mejora, lo cual está a favor de una relación causal y dosis dependiente.

21. CONCLUSIONES

21. CONCLUSIONES

- Los pacientes incluidos en este estudio son comparables a los pacientes de otros estudios de insuficiencia cardíaca con insuficiencia renal y anemia.
- Tras la reducción de la dosis de los ISRAA en el grupo de intervención se produce una mejoría en la anemia, la función renal, una disminución de la proteína C y una mayor supervivencia.
- En el grupo de control, no se objetiva una mejoría en los parámetros estudiados, e incluso se objetiva un empeoramiento de su grado de anemia y función renal, con un incremento de la proteína C.
- Tras comparar el grupo de intervención y control se observan diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de intervención con aumento del hematocrito, hemoglobina, aclaramiento de creatinina y disminución de la proteína C.
- Esta diferencia no es sólo estadísticamente significativa, sino clínicamente relevante, como lo muestra la mejoría del aclaramiento de creatinina en un 32%, de la anemia en un 8%, y una disminución de la proteína C de un 57%.
- La magnitud de la diferencia de los parámetros estudiados se incrementa con la mayor reducción de la dosis de los fármacos estudiados (ISRAA).
- Tras el seguimiento a los 6 y 12 meses, se objetiva una mayor supervivencia en el grupo de intervención que en el grupo control.
- Tras tener en consideración las variables grupo de tratamiento, edad, aclaramiento de creatinina basal, hemoglobina basal y FE al ingreso, objetivamos que la variable con efecto independiente para disminuir la mortalidad, es el grupo de intervención.

- Este estudio pone de manifiesto que la reducción de la mortalidad a los 6 meses y 12 meses en el grupo de intervención es clínicamente relevante.
- No hemos encontrado en la literatura médica otros estudios que muestren los hallazgos de este trabajo, por lo que sería necesario la realización de otros ensayos clínicos para confirmar estos resultados.

22. BIBLIOGRAFIA

22. BIBLIOGRAFIA

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J kidney Dis.*1998 Nov ;32 (5 Supp 3):s112-9.
2. Gil P, Justo S, Caramelo C. Cardio-renal failure: an emerging clinical entity. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Sep; 20(9):1780-3.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
4. Grigorian Shamagian L, Varela Román A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgós Lamela A, González-Juanatey JR La insuficiencia renal es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Feb;59(2):99-108.
5. Gil P, Justo S, Castilla MA, Criado C, Caramelo C. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*2005 Sep; 14(5): 442-7.
6. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorrenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Feb; 59(2): 87-90.
7. Berger AK, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, Luepker RV. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J.*2007 Jun;153(6):1064-73
8. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol.* 2003 Jul; 60 Suppl 1s:93-102.

9. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 5; 51(5):569-76.
10. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner J, Sheps D, Keren G et al: The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progresión of both the heart and renal failure and markedly reduces hospitalization.*Clin Nephrol.*2002 Jul; 58 Suppl 1:s37-45.
11. Silverberg DS,Wexler D,Blum M, Tchebiner J, Sheps D, Keren G et al: The effect of correction of anaemia in diabetic and non- diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* .2003 Jan;18(1):141-6.
12. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, ,Sheps D,Leibovitch E et al: The use subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markdly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.*2000 Jun; 35 (7):1737-44.
13. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Col Cardiol.* 2002 Jun 5 ;39 (11):1780-6.
14. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR et al. Anaemia as an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003 Aug; 90(2-3): 303-8.
15. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; HeartFailure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in

the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001 Dec 11;104(24):2996-3007.

16. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):e1-82.
17. Crespo Leiro MG, Jiménez-Navarro M, Cabrera F, Sánchez PL. Insuficiencia cardiaca en el año 2006. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Feb; 60 Suppl 1:58-67
18. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología; Comité de la ESC para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica. [Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: executive summary (update 2005)]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Sep;58(9):1062-92.
19. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S1-4.
20. Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R, Prieto Arévalo R. Manual de insuficiencia cardiaca (diagnóstico y tratamiento de una patología en expansión). Madrid: Asociación para el Estudio y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca, D.L; 2004

21. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1667-75.
22. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1737-44.
23. Ezekowitz A, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new onset heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21; 107(2):223-5.
24. Roig E. La anemia en la insuficiencia cardiaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jan;58(1):10-12.
25. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jan;37(1 Suppl 1):S182-238.
26. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5 Suppl 3):S16-85.
27. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23
28. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 19;48(12):2485-9.
29. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):226-9.
30. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S5-9

31. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2454-61.
32. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2000 Dec;2(4):393-8.
33. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993 Oct;70(4):357-62.
34. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11):1933-9.
35. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S1-4
36. McMurray JJ. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S10-12
37. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 5;39(11):1780-6.
38. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M, et al . Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalisation in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2003 Sep 1;92(5):625-8.
39. Lupon J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jan;58(1):48-53.
40. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24;165(19):2237-44.

41. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct;38(4):955-62.
42. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996 Jul;28(1):53-61.
43. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):685-91.
44. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2085-98
45. Formiga F, Chivite D, Castañer O, Manito N, Ramón JM, Pujol R. Anemia in new-onset congestive heart failure inpatients admitted for acute decompensation. *Eur J Intern Med*. 2006 May;17(3):179-84.
46. Von Haehling S, Schefold JC, Hodoscek LM, Doehner W, Mannaa M, Anker SD, et al. Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2010 Feb;99(2):107-13.
47. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester et al. Anaemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005 Aug 23;112(8):1121-7.
48. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):149-54.
49. Volpe M, Tritto C, Testa U, Rao MA, Martucci R, Mirante A, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol*. 1994 Sep 1;74(5):468-73.

50. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004 Jun;25(12):1021-8.
51. Sulikowska B, Odrowaz-Sypniewska G, Manitius J. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal anemia. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1635
52. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004 Aug;43(8):649-59
53. Eckardt KU. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 7:2-8
54. Eckardt KU, Rosenberger C, Jürgensen JS, Wiesener MS. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Blood Purif.* 2003;21(3):253-7.
55. Eckardt KU, Kurtz A. Regulation of erythropoietin production. *Eur J Clin Invest.* 2005 Dec;35 Suppl 3:13-9.
56. Benöhr P, Harsch S, Proksch B, Gleiter CH. Does angiotensin II modulate erythropoietin production in HepG2 cells? *Nephron Exp Nephrol.*2004;98(4):e124-31
57. Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Suzuki N, Matsuoka T, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J.* 2005 Dec;19(14):2023-5.
58. Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T, Matsoukas J, Vlahakos DV. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(4):483-6.
59. Garrison J C y Peach M J: Renina y angiotensina.: En: Goodman Gilman A, Rall T W, Nies A S y Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1991.
60. Ganong W F. Fisiología médica ,10ª ed. México D. F: El Manual Moderno ;1986.

61. Todd PA, Goa KL. Enalapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*. 1992 Mar;43(3):346-81
62. Ondetti MA. Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. *Circulation*. 1988 Jun;77(6 Pt 2):174-8.
63. Szucs T. Cilazapril. A review. *Drugs*. 1991;41 Suppl 1:18-24.
64. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):637-45.
65. Gil P, Justo S, Castilla MA, Criado C, Caramelo C. Cardio-renal insufficiency:the search for management strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Sep;14(5):442-7.
66. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):87-90
67. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgos Lamela A, González-Juanatey JR. El fracaso renal es un factor de riesgo independiente en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):99-108.
68. de Jong PE, Gansevoort RT. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Nov;14(6):567-72.
69. Friedrich EB, Muders F, Luchner A, Dieta O Riegger GA, Elsner D. Contribution of the endothelin system to renal hypoperfusion associated with experimental congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999 Oct;34(4):612-7.
70. Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002 Mar;4(2):125-30.
71. Marcy TR, Ripley TL. Aldosterone antagonists in the treatment of heart failure. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 Jan 1;63(1):49-58.

72. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct;38(4):955-62.
73. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2004 Nov;(92):S11-5.
74. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Grady D, Shlipak MG. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1593-600.
75. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murria D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995 Mar;47(3):884-90.
76. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1486-94.
77. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MS, Swedberg K, McMurray J, Yusuf S et al. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):671-8.
78. Berger AK, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2007 Jun;153(6):1064-73.
79. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):e1-82.

80. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T, et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 13;165(11):1304-9
81. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med.* 1993 Feb;233(2):125-30.
82. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlöf K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med.* 1989 Oct;226(4):257-60.
83. Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T, Matsoukas J, Vlahakos DV. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(4):483-6.
84. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 May;13(5):1206-10.
85. Donnelly SM, Miller JA. Losartan may modulate erythropoietin production. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001 Dec;2(4):255-60.
86. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation.* 2006 May 23;113(20):2454-61.
87. Walter J. Does captopril decrease the effect of human recombinant erythropoietin in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(12):1428.
88. Ravandi A, Teo KK. Blocking the renin-angiotensin system: dual- versus mono-therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Jun;7(6):667-74.
89. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Apr 15;100(8):4802-6.

90. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol*. 2004 Nov-Dec;17(6):749-61.
91. Grau Amorós J, Formiga F, Jordana Comajuncosa R, Urrutia A, Arias Jiménez JL, Salvador Mínguez JP; Investigadores del Estudio GESAIC. Etiología y tratamiento de la anemia en la Insuficiencia Cardíaca: Estudio GESAIC. *Med Clin (Barc)*. 2009 Apr 4;132(12):447-53.
92. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993 Oct;70(4):357-62.
93. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2000 Dec;2(4):393-8.
94. Eckardt KU, Rosenberger C, Jürgensen JS, Wiesener MS. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Blood Purif*. 2003;21(3):253-7.
95. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
96. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):223-5.
97. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):226-9.
98. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail*. 2004 Feb;10(1 Suppl):S5-9.
99. Amerling R, Besarab A, Roy C. New developments in anemia management in chronic kidney disease. *Nephrol News Issues*. 2008 Mar;22(3):suppl 1-8.
100. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res*. 1998 Aug;18(8):555-9.

101. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreño V et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998 Oct;54(4):1337-43.
102. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol.* 2004 Nov-Dec;17(6):749-61.
103. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin--central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol.* 2007 Jan;78(1):1-10.
104. Ganz T. Heparin--a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;306:183-98.
105. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
106. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
107. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate--estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 May;19(3):298-307.
108. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
109. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.
110. National kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice Guidelines for Chronic kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39.S1-S266.

111. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
112. Vidt DG. Inflammation in renal disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 16;97(2A):20A-27A.
113. Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 Mar;15(2):105-10.
114. Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: closing in on the target. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Jun;15(6):1664-6.
115. Modlinger PS, Wilcox CS, Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol.* 2004 Jul;24(4):354-65.
116. Bradford-Hill AB. The environment and disease: association and causation. *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
117. Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia--payoffs and problems. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2144-6.
118. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;22(2):309-12.

