



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ELEMENTOS DE MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES ADULTOS
CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

CALUZUMA RAMIREZ PAUL ANDRES
MÉDICO

MACHALA
2017



UTMACH

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD**

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

**ELEMENTOS DE MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES
ADULTOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA**

**CALOZUMA RAMIREZ PAUL ANDRES
MÉDICO**

**MACHALA
2017**



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ELEMENTOS DE MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES ADULTOS CON
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

CALOZUMA RAMIREZ PAUL ANDRES
MÉDICO

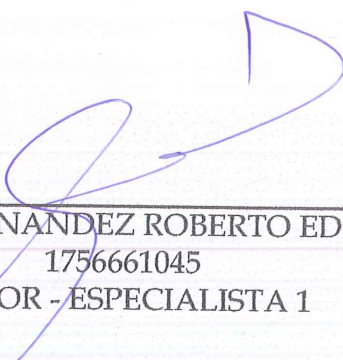
AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2017

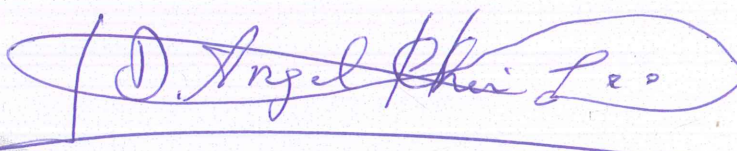
MACHALA
22 de noviembre de 2017

Nota de aceptación:

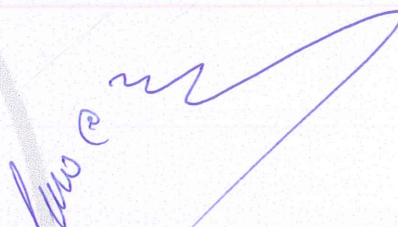
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado ELEMENTOS DE MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES ADULTOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO
1756661045
TUTOR - ESPECIALISTA 1



CHU LEE ANGEL JOSE
1201780382
ESPECIALISTA 2



OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO
0700915085
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: lunes 20 de noviembre de 2017 - 10:20

Urkund Analysis Result

Analysed Document: CALOZUMA RAMIREZ PAUL ANDRES.docx (D32215676)
Submitted: 11/8/2017 4:35:00 PM
Submitted By: pcalozuma_est@utmachala.edu.ec
Significance: 2 %

Sources included in the report:

TESIS IC urkund2.docx (D27359435)
8 PROTOCOLO DE MEDICINA INTERNA.pdf (D21321032)
<http://tecnicasintervencionistas.com/documentos/IMPORTANCIA%20DE%20LA%20DETERMINACION%20DE%20LOS%20NIVELES%20DE%20VITAMINA%20D%20EN%20EL%20SINDROME%20CORONARIO%20AGUDO.pdf>

Instances where selected sources appear:

4

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, CALOZUMA RAMIREZ PAUL ANDRES, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado ELEMENTOS DE MAL PRONÓSTICO EN LOS PACIENTES ADULTOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de noviembre de 2017



CALOZUMA RAMIREZ PAUL ANDRES
0706262243

RESUMEN

Introducción: la insuficiencia cardiaca crónica es síndrome clínico complejo que puede resultar de cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para llenar o expulsar sangre, representa la fase final de la mayoría de las cardiopatías, siendo su causa multifactorial, sin embargo en más de $\frac{3}{4}$ partes se asocia a enfermedad coronaria isquémica e hipertensión arterial. Su prevalencia es del 1 al 2% de los adultos en los países desarrollados y constituye un importante problema de salud pública con una elevada carga económica. **Objetivo:** analizar los principales elementos de mal pronóstico en los pacientes adultos con insuficiencia cardiaca crónica a través de una revisión de la bibliografía en los últimos 5 años indexadas en revistas de alto impacto para ofrecer un resumen integral de actualización a los profesionales de la salud. **Metodología:** Se realizó la búsqueda de información en los buscadores Pubmed, Google académico, Scielo, Redalyc y Scopus, entre el 2012 y 2017. **Resultados:** se seleccionaron artículos científicos relacionados con los factores de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, y que cumplieron con niveles de evidencia. **Conclusiones:** Se identificaron y se evaluaron en la literatura médica algunos factores que influyen negativamente en la evolución y manejo de la insuficiencia cardiaca crónica, por cuanto el corazón ante estas situaciones es incapaz de aumentar suficientemente la fuerza de eyección para aumentar el volumen minuto. **Palabras clave:** insuficiencia cardiaca crónica, pronóstico, riesgo, mortalidad, comorbilidad.

ABSTRACT

Introduction: Chronic heart failure is a complex clinical syndrome that can result from any structural or functional cardiac disorder that affects the ability of the ventricle to fill or eject blood, represents the final phase of the majority of heart disease, being its multifactorial cause, and however in more than 3/4 is associated with ischemic heart disease and arterial hypertension. Its prevalence is 1 to 2% of adults in the developed countries and constitutes a major public health problem with a high economic burden.

Objective: To analyze the main elements of poor prognosis in adult patients with chronic heart failure through a review of the literature in the last 5 years indexed in high impact journals to provide a comprehensive overview of update to health professionals. **Materials and methods** searching for information in the Pubmed, Google Scholar, Scopus, Redalyc and Scielo, between 2012 and 2017. **Results:** We selected scientific articles related to the factors of poor prognosis in patients with chronic heart failure, and that met with a level of evidence. **Conclusions:** We identified and evaluated in the medical literature some factors that negatively influence the evolution and management of chronic heart failure, the heart in these situations is unable to increase ejection force enough to increase the minute volume.

Key words: Chronic heart failure, prognosis, risk, mortality, comorbidities.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
1. DESARROLLO	11
2. Clasificaciones de la insuficiencia cardiaca.	11
2.1. Insuficiencia cardiaca de acuerdo al modo de presentación.	11
2.2. Insuficiencia cardiaca de acuerdo a la fracción de eyección.	11
2.3. Insuficiencia cardiaca según la gravedad de los síntomas	12
3. Etiología	14
4. Fisiopatología	14
5. Diagnóstico	15
5.1. Signos y síntomas	15
5.2. Exámenes iniciales en el diagnóstico en pacientes con sospecha insuficiencia cardiaca	15
5.3. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca crónica	16
6. Elementos de mal pronóstico.	18
6.1. Edad avanzada	18
6.2. Severidad de los síntomas.	18
6.3. Fracción de eyección ventricular izquierda reducida.	15
6.4. Hiponatremia.	20
6.5. Enfermedad renal crónica.	20
6.6. Diabetes mellitus.	21
6.8. Déficit de hierro	22
6.9. Deterioro cognitivo.	23
7. CONCLUSIONES	24
8. BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN

Según la American Heart Association (AHA) se define a la insuficiencia cardíaca (IC) como "un síndrome clínico complejo que puede resultar de cualquier trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para llenar o expulsar sangre".(1) Entre las manifestaciones más frecuentes está la disnea y la fatiga, limitando la tolerancia al ejercicio y aumentando la retención de líquidos; lo que conduce a la congestión pulmonar y/o asplácica o un edema periférico(2). El diagnóstico de la insuficiencia cardíaca es fundamentalmente clínico y debe realizarse en base a la historia clínica correctamente confeccionada (3).

La ICC es el resultado final de una serie de diferentes procesos fisiopatológicos en los que hay una lesión en el corazón con pérdida o deterioro de funcionamiento del miocardio por varias causas, siendo las más frecuentes la enfermedad cardíaca isquémica, asociada a casi siempre a hipertensión y/o diabetes(4), constatándose en más de 3/4 partes de la enfermedad coronaria la presencia de la hipertensión arterial. (5).

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) representa frecuentemente la fase final de la mayoría de las cardiopatías(6), su prevalencia es del 1 al 2% de los adultos en los países desarrollados y constituye un importante problema de salud pública con una elevada carga económica.(7). A pesar del tratamiento exitoso en las últimas décadas, la mortalidad de estos pacientes continúa siendo alta(8), con una mortalidad anual en casos avanzados de hasta el 40%, semejante o mayor al de muchas enfermedades neoplásicas(6).

El presente estudio tiene como objetivo analizar los principales elementos de mal pronóstico en los pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica a través de una revisión de la bibliografía en los últimos 5 años indexadas en revistas de alto impacto científico para ofrecer un resumen integral de actualización a los profesionales de la salud.

La metodología empleada se realizó a través de la exploración de la información en los buscadores Pubmed, Google académico, Scielo, Redalyc y Scopus, escogiéndose los trabajos publicados cuyas revistas se encuentren indexadas en Scimago y cuyos artículos fuesen revisiones sistemáticas, trabajos multicéntricos, metanálisis, revisiones sistemáticas, y guías de buenas prácticas clínicas publicadas en revistas de alto impacto.

El alcance de este artículo está dirigido a obtener una actualización que les permita a los profesionales de la salud conocer los principales elementos de mal pronóstico en pacientes

con insuficiencia cardiaca crónica de una forma oportuna, permitiendo de manera fácil y su aplicabilidad de manera inmediata en sus pacientes.

Las limitaciones que se encontró fueron que los sitios cuyos artículos no están disponibles libremente (Open Access) no pudieron ser revisados ni tampoco analizados.

1. DESARROLLO

2. Clasificaciones de la insuficiencia cardiaca

2.1 insuficiencia cardiaca de acuerdo al modo de presentación

Según las últimas guías de la American Heart Association (AHA) se define a la “insuficiencia cardiaca crónica” cuando los signos y síntomas de IC se presentan durante un cierto período de tiempo". IC 'estable' se utiliza cuando los síntomas son controlados por al menos un mes. El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable se denomina 'IC descompensada", mientras que un brote repentino o la agravación que conduce a la hospitalización se denomina insuficiencia cardiaca aguda". El desarrollo inicial de síntomas de insuficiencia cardiaca debido a enfermedades tales como el infarto de miocardio o miocarditis se denomina 'insuficiencia cardiaca de novo." El término "insuficiencia cardiaca compensatoria' se usa en pacientes que son asintomáticos o muestran una mejoría en su condición durante un cierto período de tiempo. El término "insuficiencia cardiaca congestiva", utilizado con más frecuencia en los Estados Unidos, e indica la IC aguda y crónica con signos la retención de líquidos o sodio.(9)

2.2. Insuficiencia cardiaca de acuerdo a la fracción de eyección

Clásicamente se han considerado dos tipos: IC con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) normal ($\geq 50\%$) o preservada (IC-FEp),y con FEVI reducida ($< 40\%$; IC-FEr)(10). Los pacientes con FEVI entre 40 y 49% según las nuevas guías de práctica clínica (GPC) constituyen un nuevo grupo: IC con FEVI en rango medio (IC-FEm). Sus criterios diagnósticos son: 1) presencia de signos/ síntomas de IC; 2) FEVI 40-49%; 3) niveles elevados de péptidos natriuréticos (BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml) y al menos un criterio ecocardiográfico (hipertrofia ventricular o dilatación de la aurícula izquierda o signos de disfunción diastólica)(11). (fig.1)

Figura 1.- Insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección

Tipo de IC	ICFEr	ICFEm	ICFEC
	Síntomas +/- signos	Síntomas +/- signos	Síntomas +/- signos
	FEVI <40%	FEVI 40-49%	FEVI >50%
Criterios	- Péptidos natriuréticos elevados - Al menos un criterio adicional:	- Péptidos natriuréticos elevados - Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAI) 2. Disfunción diastólica	- Péptidos natriuréticos elevados - Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardiaca relevante (HVI o DAI) 2. Disfunción diastólica

BNP péptido natriurético de tipo B; DAi dilatación auricular izquierda; fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI hipertrofia ventricular izquierda; IC insuficiencia cardiaca; ICFEc insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFE reducida; insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; ICFEm insuficiencia cardiaca con fracción de eyección media.

Tomado de guías de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología (12)

2.3. Insuficiencia cardiaca según la gravedad de los síntomas

Otra clasificación es la establecida por estadios funcionales, según las limitaciones a la vida diaria que supone la enfermedad, y que ha sido utilizada de forma habitual por las guías de práctica clínica, tanto europea como Americana. (13)

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) se ha empleado para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio, a pesar de haber una relación clara entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, los pacientes con síntomas leves pueden tener mayor riesgo de hospitalización y muerte.(14)

En la guía de práctica clínica del *American College of Cardiology Foundation* y *American Heart Association* del 2013 establecen una comparación entre los estadios de enfermedad y la clasificación funcional de la *New York Heart Association* que puede servir de referencia desde un punto de vista didáctico. (Fig 2).

Figura 2.- Comparación de los Estadios de IC de la ACCF/AHA y la Clasificación Funcional NYHA

Estadios de IC de la ACCF/AHA		Clasificación funcional NYHA	
A	Alto riesgo de IC pero sin enfermedad cardíaca estructural ni sintomatología de IC	Ninguno	
B	Enfermedad cardíaca estructural pero sin síntomas ni signos de IC	I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC
C	Enfermedad cardíaca estructural con síntomas iniciales o habituales de IC	I	Sin limitación para la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC
		II	Ligera limitación para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física habitual provoca síntomas de IC
		III	Marcada limitación para la actividad física. Confortable en el reposo, pero la actividad física inferior habitual provoca síntomas de IC

D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas	IV	Imposible llevar cualquier actividad física sin presentar síntomas de IC, o síntomas de IC con el reposo.
----------	---	-----------	---

ACCF: Fundación de la academia americana de cardiología; AHA: "Asociación americana del corazón; NYHA asociación del corazón de New York; IC insuficiencia cardiaca.

Tomado de Jere Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. Heart Fail Clin [Internet]. 2017;13(1):1-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.001> my A. Mazurek, MD, Mariell Jessup, MD. (10)

3. Etiología

Las causas que puedan provocar IC son diversas y varían en cada región, además de que no hay un sistema único de clasificación de las causas de la IC. Entre las principales causas están las cardiovasculares tales como isquemia miocárdica o infarto de miocardio, hipertensión no controlada, enfermedad valvular, fibrilación auricular y taquicardia, y embolia pulmonar.(10)

Se conocen causas sistémicas, tales como infección, disfunción tiroidea, anemia, diabetes mal controlada, tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia y miocardiopatía periparto, así como también idiopática o causas genéticas que incluyen la cardiomiopatía dilatada, hipertrófica cardiomiopatía obstructiva y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Alcohol y Abuso de sustancias, por ejemplo las anfetaminas, también puede causar insuficiencia cardíaca. Por tanto la identificación de estas entidades nosológicas nos ayudara a emplear tratamientos más específicos y así obtener resultados favorables.(6,15)

4. Fisiopatología

La ICC se presenta como una enfermedad multifactorial, sistémica, en la que, después de una lesión cardíaca (inicialmente asintomática) se activan diferentes mecanismos para mantener sus funciones.(16) La pérdida de miocitos y el aumento de la tensión miocárdica causa hipertrofia excéntrica del resto de miocitos, tanto directamente como a través de la activación neurohormonal, lo cual conduce a fibrosis, dilatación ventricular izquierda progresiva, un cambio en la forma del ventrículo izquierdo de elíptico a esférico, y, a menudo, regurgitación mitral. Estos cambios, llamados remodelación ventricular izquierda, llevan a un aumento de las necesidades de oxígeno en el miocardio. La activación neurohormonal puede llegar a causar insuficiencia renal, retención de sodio, sobrecarga de líquidos y edema.(17)

La disfunción renal concomitante causa una reducción respuesta a los diuréticos y empeoramiento de los resultados.(18) La congestión intestinal causa caquexia y contribuye a la activación de las vías inflamatorias, lo que conduce a peores resultados(19).

Por lo tanto, la ICC resulta de: interacción entre la desregulación hemodinámica a través de alteraciones en la precarga del miocardio, poscarga y la contractilidad y un desorden neurohormonal que resulta en el desarrollo de síntomas y progresión de la enfermedad.(10)

Aunque la insuficiencia cardíaca es una condición heterogénea con muchas causas, todas las etiologías conducen a una vía común con mecanismos similares que en primeras etapas son beneficiosas, todos estos mecanismos compensatorios eventualmente conducen a un círculo vicioso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.(4)

5. Diagnostico

5.1. Signos y síntomas

Los datos tomados son obtenidos de las últimas guías clínicas de la American College of Cardiology Foundation (ACCF) del 2013.(9)

1. Realizar historia clínica y examen físico en pacientes con sospecha clínica de insuficiencia cardíaca (recomendación de Clase I, Nivel de evidencia C).
2. Realizarse la historia clínica y examen físico en pacientes con factores de riesgo conocidos (recomendación de Clase I, Nivel de evidencia C).
3. La historia clínica debe incluir la presencia de ortopnea y al examen físico debe incluir una evaluación de los signos vitales, el peso de la presión venosa yugular, llenado ventricular (S3) el sonido, y la presencia de edema periférico para establecer la gravedad y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca (recomendación de Clase I, Nivel de evidencia B).

Hacer un diagnóstico de ICC puede ser difícil porque la tríada cardinal de edema, fatiga y disnea no son manifestaciones típicas ya que depende del grado de compensación clínica del paciente para que se presenten por lo que el diagnostico se dificulta, especialmente cuando son mujeres, pacientes obesos y ancianos. (20).

5.2. Exámenes iniciales en el diagnóstico en pacientes con sospecha insuficiencia cardiaca.

Los datos tomados son obtenidos de las últimas guías clínicas de la American College of Cardiology Foundation (ACCF) del 2013(9)

1. Electrocardiografía (recomendación de Clase I, Nivel de evidencia B)
2. El ecocardiograma (recomendación de Clase I, Nivel de Evidencia A)(21)
3. Conteo sanguíneo completo (CSC) y la química sanguínea (recomendación de Clase I, Nivel de evidencia C)
4. Radiografía de tórax (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C)
5. Los péptidos natriuréticos (recomendación de Clase I, Nivel de Evidencia A)

La electrocardiografía se debe realizar como un examen inicial de un paciente sospechoso de IC, ya que facilita diagnóstico, identificar la causa de la enfermedad, hacer un diagnóstico diferencial y planificación del tratamiento.(22). Sin embargo, aproximadamente el 10-15% de los pacientes con ICC puede tener un electrocardiograma normal en reposo. (9)

La ecocardiografía es útil para evaluar la función sistólica y diastólica, la anatomía cardiaca (por ejemplo, volumen, geometría y masa del ventrículo izquierdo) y enfermedad pericárdica y determinar la causa subyacente. (20)

Al examen del conteo sanguíneo puede detectarse anemia leve en pacientes con ICC y asociado con un pronóstico adverso. No es usual, sin embargo la anemia severa puede ser causa de ICC.(23)

Mediciones de los péptido natriuréticos son útiles cuando el diagnóstico inicial o de descompensación es incierto. Para los pacientes que presentan aparición no aguda de síntomas, el punto de corte es de 125pg/mL para NT-proBNP y 35 pg/ml para BNP.(24)

6. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca crónica

La presencia de enfermedades comórbidas puede empeorar la ICC o complicar su tratamiento. Más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentaron de cinco o más condiciones patológicas crónicas en un estudio comunitario de Estados Unidos.

Mientras que enfermedades como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la cardiopatía isquémica son las más comunes de las comorbilidades, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, depresión e insuficiencia renal son más fuertemente asociado con resultados adversos.(15)

Se han identificado numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización por IC (figura 3), sin embargo, su aplicación clínica continua siendo limitada y la estratificación precisa del riesgo en la IC sigue siendo un reto. (14)

Figura 3.- Algunos marcadores de pronóstico desfavorable en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Marcadores pronósticos	Determinantes
Datos demográficos	Edad avanzada, sexo masculino
Gravedad de la insuficiencia cardíaca	Clase III-IV (NYHA)
Estado clínico	Frecuencia cardíaca alta en reposo, presión arterial baja, características clínicas de sobrecarga de líquidos (congestión pulmonar, edema periférico, dilatación venosa yugular, hepatomegalia), pérdida de masa corporal.
Remodelado miocárdico y gravedad de la disfunción cardíaca	FEVI baja, dilatación VI, disfunción diastólica del VD, hipertensión pulmonar, disfunción valvular
Biomarcadores de activación neurohormonal	Hiponatremia, altas concentraciones de péptidos natriuréticos, vasopresina, aldosterona
Pruebas genéticas	Ciertas mutaciones en cardiopatías heredadas asociadas con riesgo alto de muerte súbita cardíaca o rápida progresión de IC
Comorbilidades cardiovasculares	Fibrilación auricular, arritmia ventricular, historia de ACV/AIT
Comorbilidades no cardiovasculares	Diabetes mellitus, anemia, déficit de hierro, EPOC, insuficiencia renal, disfunción cognitiva, depresión
Falta de adherencia	Falta de adherencia al tratamiento recomendado para IC
Complicaciones clínicas	Hospitalizaciones por IC

AIT:accidente isquémico transitorio; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IC insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Assiacion; VD ventrículo derecho.

Tomado de Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129–2200m.

Elementos de mal pronóstico

6.1.Edad avanzada

La IC es sin duda alguna una enfermedad de los adultos mayores; aproximadamente el 80% de los pacientes en los Estados Unidos tienen más de 65 años, y la proporción en aquellos de edad muy avanzada (≥ 80 años) casi se ha duplicado en los últimos 20 años.(25).

La multimorbilidad también está estrechamente relacionada con los resultados adversos. Por ejemplo, la enfermedad renal crónica (IRC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) predicen un mayor riesgo de hospitalización por IC, hospitalización por afecciones no cardíacas y muerte entre los pacientes con ICC.(26). Además de esta alta tasa de comorbilidades, los adultos mayores con IC tienen más probabilidades de tener condiciones que reducen la esperanza de vida y la calidad de vida, como las limitaciones funcionales, discapacidad de movilidad y deterioro cognitivo, ya que el manejo de estos pacientes depende en gran medida de su labor lo cual lleva a agravar el pronóstico. (27)

Una mayor exposición a los factores de riesgo como cardiopatías isquémicas o hipertensivas, así como también los cambios relacionados con la edad, pueden hacer que los adultos mayores sean más propensos a desarrollar IC y a una mayor tasa de mortalidad. (28) Sin embargo, aunque la supervivencia después del inicio de la IC ha mejorado con las terapias contemporáneas, este beneficio es menos evidente en los grupos de mayor edad. Presentar IC sobre una edad avanzada sigue siendo un fuerte predictor de malos resultados en pacientes con IC e ICC.(29)

6.2. Severidad de los síntomas

La clasificación de la New York Heart Association (NYHA) es el instrumento más utilizado para calificar la gravedad de la IC según su capacidad funcional en la población y representa un patrón aceptado en todo el mundo. Como se describe en la figura 2, este sistema evalúa subjetivamente los síntomas relacionados con la enfermedad, la intolerancia al ejercicio y

estratifica a los pacientes en 4 categorías que van desde la falta de síntomas con actividad los ordinarias (clase I) a la incapacidad de realizar cualquier actividad física sin síntomas y con síntomas en reposo (clase IV).(10)

La asociación entre clases funcionales superiores de la NYHA y resultados más pobres en pacientes con IC con disfunción sistólica son ampliamente reconocidos, encontrándose una mortalidad de hasta un 40% en aquellos con NYHA grado IV, ya que este tipo de pacientes presentan un mayor grado de daño estructural, responden pobremente al tratamiento y requieren un manejo especializado, por lo que su pronóstico es peor (6). Sin embargo, la asociación entre la clase funcional NYHA y la Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada han sido desconocidos. Recientemente se publicó un estudio retrospectivo con aproximadamente 1000 pacientes con IC con FE>45% en el que se demuestra que pacientes con IC y clases III-IV de la NYHA se asociaron con riesgos más elevados de sufrir muerte por cualquier causa con porcentajes de un 37.2%.(30)

6.3. Fracción de eyección ventricular izquierda reducida

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), reducida es un síndrome clínico usualmente caracterizado de disnea, intolerancia al ejercicio y/o edema resultado de una disminución en la fracción de eyección generalmente reportada por debajo de 40% en la ecocardiografía.(31)

Representa aproximadamente el 50% de los casos de IC en los E.E.U.U. y se asocia con una morbimortalidad sustancial. Inicialmente, la alteración ventricular se compensa con la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero la activación crónica de estas vías conduce a un empeoramiento de la función cardíaca. (32) Por tanto la disminución del gasto cardíaco produce una reducción en la poscarga lo que lleva consigo disminución del aporte sanguíneo a los tejidos y consigo una alteración en el equilibrio homeostático agravando aún más la situación clínica del paciente.

En una metátesis publicado por el grupo global de ICC (MAGGIC) en el que incluyeron 41 972 pacientes de 31 estudios, los cuales presentaban una FEVI_p y FEVI_r, encontrando una mortalidad de 121 por cada 1000 pacientes con FEVI_p a mientras que en los pacientes con FEVI_r fue de 141 por cada 1000 pacientes.(33)

6.4. **Hiponatremia**

Hiponatremia (se la define como una concentración sérica de sodio, 135 mmol/L) se observa en el 20% de los pacientes ingresados en el hospital por IC. (34)

Los mecanismos de hiponatremia en la IC son variados y múltiples. Incluyen la liberación de vasopresina debido al bajo gasto cardíaco, la disminución del flujo sanguíneo renal provocando a su vez al sistema renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación barorreceptora mediada por la presión arterial baja. La activación del centro de la sed y el uso de los diuréticos, como las tiazidas, la espironolactona y los diuréticos del asa, inducen una diuresis isotónica agravando el cuadro. (35) Esta modificación en el equilibrio hidroelectrolítico trae consigo afectación en los diferentes órganos, especialmente el cerebro el cual un cambio mínimo y brusco puede causar una lesión irreversible. (34)

Estudios realizados en varios pacientes con IC aguda descompensada y crónica muestran una asociación entre baja concentración sérica de sodio y pobre pronóstico(36). En las conclusiones del meta-análisis (MAGGIC) demuestra que una baja concentración sérica de sodio es un determinante fuerte de mortalidad a largo plazo en aquellos pacientes con IC, independientemente de la FEVI. El riesgo asociado con una baja concentración de sodio sérico es obvio por debajo de 140 mmol/l. (37)

6.5. **Enfermedad renal crónica**

La insuficiencia cardíaca IC es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC) y viceversa, y no es inusual que las dos condiciones con frecuencia coexistan. La ERC se define generalmente como una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o la presencia de albuminuria (alta o muy alta: 30-300 o > 300 mg de albumina/1 g de creatinina). Su importancia radica en que acerca de un tercio de los pacientes con IC padecen al menos ERC leve a moderada y aproximadamente una cuarta parte de ellos presentan un empeoramiento de la función renal durante su hospitalización por IC.(38,39)

Al momento se conocen tres mecanismos fisiopatológicos que podrían ayudar al desarrollo y progresión de las interacciones cardio-renal y reno-cardíaca: alteraciones hemodinámicas debidas a un bajo gasto cardíaco y/o retorno venoso alterado; desregulación del eje (neuro) hormonal a través de la activación del nervio simpático y/o desencadenamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS); y otros factores que contribuyen a la aceleración que incluye inflamación local y sistémica, alteraciones en la inmunidad, desorden metabólico,

la desnutrición; anemia; y desorden óseo y mineral, todo esto en el paciente con IC puede llegar a causar situaciones que compliquen aún más la condición clínica del paciente y por consiguiente aumentando su probabilidad de muerte (40,41).

En un metanálisis exhaustivo sobre la asociación entre la disfunción renal y los resultados de la IC, Damman et al., demostraron que en los datos agrupados de más de 1 millón de pacientes con IC mostraron que la ERC estaba presente en el 32% de los casos y confería un doble riesgo de mortalidad por todas las causas. Además de casi en 50 000 pacientes con IC, una función renal deteriorada se produjo en el 23% de los casos durante su hospitalización y también se asoció con un riesgo 1,5 veces mayor de mortalidad por todas las causas. (18)

6.6. Diabetes mellitus

La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus representan importantes factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca; además, de ser entidades nosológicas muy comunes en pacientes con IC. La diabetes mellitus se asocia con un peor estado funcional, tasa de hospitalización y tasa de mortalidad, ya que una alteración en los valores de glicemia pueden llegar a alterar procesos metabólicos fundamentales para un adecuado estado clínico y cursar con complicaciones como cetoacidosis, estado hiperosmolar glucémico e hipoglicemia sombreando su pronóstico. (42).

Es difícil proporcionar valores óptimos de glucosa en sangre en pacientes con ICC y diabetes ya que no se han realizado estudios con alto nivel de evidencia científica respecto a este tipo de pacientes, sin embargo, según un estudio observacional, se encontró que la tasa de mortalidad fue la más baja en pacientes con niveles de HbA1C entre 7.1% y 7.8%, y aumentó rápidamente a niveles extremadamente altos o bajos de HbA1C. Por lo tanto, los niveles de hemoglobina glicosilada pueden controlarse dentro del 8,0% en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y diabetes mellitus.

6.7. Anemia

La anemia se caracteriza por una disminución en el volumen de glóbulos rojos, provocando disminución de los niveles de hemoglobina o una morfología alterada de los glóbulos rojos.(43)

La anemia es común en pacientes con insuficiencia cardíaca ambulatorios y en aquellos hospitalizados con estimaciones de prevalencia de variada, según la definición utilizada(44),

ya que desafortunadamente, el límite preciso para definir la anemia en la IC ha sido principalmente arbitrario, y no hay consenso sobre la definición de anemia específica para estos pacientes. Sin embargo es frecuente el uso de la definición según las últimas guías KDIGO por sus siglas en inglés ya que la anemia se presenta muy a menudo acompañada de ERC y que son similares a las de la Organización mundial de la Salud. Definiendo a la anemia como una reducción de la concentración de hemoglobina <13.0 g / dL para hombres adultos y mujeres posmenopáusicas y una Hb <12.0 g / dL para mujeres premenopáusicas.(45)

Su prevalencia fue del 37,2% en un metanálisis de un total de 153 180 pacientes con IC en estudios publicados durante un período de siete años (2001-2007), lo cual es coherente con el estudio prospectivo (STAMINA-HFP) que identificó una prevalencia del 34%. (46).

Se debe enfatizar que la prevalencia aumenta cuando coexisten la IC y la ERC, y el grado de anemia es proporcional al grado de ERC. Sin embargo, los pacientes con IC y ERC desarrollan un mayor grado de anemia que aquellos que solo padecen de ERC.(47)

Conocer la etiología es importante para de esta manera actuar ante el agente causal. Se conocen 4 mecanismos: 1) la anemia dilucional, 2) anemia por déficit de hierro, (3) anemia de enfermedad crónica, y (4) anemia renal. (48).

La importancia radica en que la anemia es un factor de pronóstico independiente para la mortalidad en la ICC y se asocia con tasas más altas de mortalidad, hospitalización y reingreso; además, de ser un potente predictor independiente de muerte y hospitalización en la disfunción sistólica y diastólica. (49). En promedio, los pacientes con anemia tienen 1.5 a 2 veces más probabilidad de morir durante un período de seguimiento de 1-3 años.(48)

6.8. Déficit de hierro

La deficiencia de hierro es un estado en el cual la disponibilidad de hierro es insuficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo y, por lo tanto, su detección y tratamiento oportuno es trascendental, porque el hierro es esencial para el funcionamiento de todos los órganos y que puede estar presente con o sin anemia.(50) y se define como valores de ferritina sérica <100 g/l o ferritina entre 100 y 299 g/l y saturación de transferrina $<20\%$. (51)

La importancia del hierro reside en que es un metal con funciones de gran importancia ya que participa en procesos vitales en el ser humano como la respiración celular ya que forma parte

de la hemoglobina y en los sistemas enzimáticos sirviendo como cofactor, por tanto su déficit altera las funciones metabólicas asociándose a un peor pronóstico. (52)

La carencia de hierro es frecuente en la IC, como en otras enfermedades crónicas, y puede llegar a causar anemia o disfunción muscular sin anemia.(53).Se estima que hasta el 50% de los pacientes con IC tienen bajos niveles de hierro. La prevalencia de la deficiencia de hierro es más alto en las estadios más avanzados de la IC (NYHA clase III) y IV), pero, incluso en pacientes con menor riesgo como aquellos con NYHA clase I o II, la prevalencia permanece> 30%. (54).

En un metanálisis sobre el tratamiento con hierro i.v. por 52 semanas en pacientes con ICFe y déficit de hierro mostro una reducción de las tasas de hospitalización y mejoro los síntomas de IC, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida(55). Además en otro metanálisis que comprende un total de 907 pacientes en el que se comparó la administración de hierro vs el placebo encontrándose una tasa de hospitalización significativamente reducida (odds ratio [OR], 0,28; intervalo de confianza [IC] del 95%) y la incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte, (OR, 0.47; 95% CI). (56)

6.9.Deterioro cognitivo

A pesar de que en gran medida los pacientes con ICC son adultos mayores, el deterioro cognitivo asociado a edad avanzada puede no ser reconocido en el momento del interrogatorio, sin embargo se encuentra entre los predictores independientes más fuertes de mortalidad en adultos mayores hospitalizados para la insuficiencia cardíaca.(25)

La presencia de deterioro cognitivo no identificado se asoció con un 53% más de probabilidad de experimentar muerte o rehospitalización a los 6 meses después del alta en comparación con la ausencia de deterioro cognitivo. Todo en gran medida a que el manejo de estos pacientes es más adverso por parte del personal sanitario y del propio paciente que no se encuentra lo suficientemente capacitado para su autocuidado y seguir las instrucciones de su médico. (57)

CONCLUSIÓN

- Se identificaron y se evaluaron en la literatura médica algunos factores que influyen negativamente en la evolución y manejo de la insuficiencia cardiaca crónica, por cuanto el corazón ante estas situaciones es incapaz de aumentar suficientemente la fuerza de eyección para aumentar el volumen minuto. En el caso de una fracción de eyección reducida, impidiendo que llegue un volumen adecuado de sangre hacia los tejidos siendo los órganos diana los más afectados. Una reducción en el volumen de hemoglobina y hierro como es el caso de la anemia lleva consigo una disminución en el aporte de oxígeno a nivel sistémico. El deterioro cognitivo y una edad avanzada pueden ser los causantes de un mal autocuidado y manejo del paciente por su dificultad a la hora de recibir su tratamiento ambulatorio y/o intrahospitalario. Con todo esto el organismo con el fin de contrarrestar estos efectos activa sistemas compensatorios que en un principio son efectivos y llevan consigo una mejoría clínica transitoria, pero que en periodos prolongados son perjudiciales para el estado del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Orso F, Fabbri G, Maggioni A Pietro. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:15–33.
2. Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, et al. 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Jac* [Internet]. 2013;62(16):e147–239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
3. Panjrath G, Ahmed A. Diagnosis and Management of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2017;13(3):427–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2017.02.002>
4. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2012;21(5):365–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>
5. Camilo J, Castaño V, Andrés I, Hernández A, Cedré Cabrera A. Efectividad de la intervención terapéutica ambulatoria en adultos con insuficiencia cardíaca crónica Effectiveness of the ambulatory therapeutic intervention in adults with chronic heart failure. *Rev Cuba Salud Pública* [Internet]. 2015;41(2):253–67. Available from: <http://scielo.sld.cu>
6. Martín Luengo C, Jiménez Candil J, Iscar Galán A, Pabón Osuna R. Insuficiencia cardíaca crónica. *Med* [Internet]. 2013;11(35):2136–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70592-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70592-4)
7. Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Trasplante cardíaco y soporte circulatorio mecánico para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2017;70(5):371–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216307473>
8. Bayes-Genis A, De Antonio M, Galán A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):32–8.
9. Kim M, Lee J, Kim EJ, Park D, Park S, Park JJ, et al. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure. Vol. 47. 2017. 555-643 p.

10. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2017;13(1):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.001>
11. Trullis JC, González-Franco. Major developments in the 2016 european guidelines for heart failure. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2016;(xx):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.01.010>
12. Sionis A, Sionis Green A, Manito Lorite N, Bueno H, Coca Payeras A, Díaz Molina B, et al. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2017 Nov 5];69(12):1119–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893216305553>
13. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Crónica. Unidad Evaluación Tecnol Sanit la Comunidad Madrid. 2016;214.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200m.
15. Hopper I, Easton K. Chronic heart failure. *Aust Prescr* [Internet]. 2017 Aug [cited 2017 Oct 23];40(4):128–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28947850>
16. Tanai E, Frantz S, Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 [cited 2017 Oct 23]. p. 187–214. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c140055>
17. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet* [Internet]. 2017;6736(17). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31071-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31071-1)
18. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet].

2014 Feb 1 [cited 2017 Oct 23];35(7):455–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164864>

19. Valentova M, Von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: A link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1684–91.
20. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):168–81.
21. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: An echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(11):857–64.
22. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(8):963–7.
23. Krum H, Jelinek M V, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ, National Heart Foundation of Australia, et al. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. [Internet]. Vol. 194, *Med J Aust*. 2011. 405-409 p. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=21495941&retmode=ref&cmd=prlinks>
24. Paredes C A, Vega J, de León A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. [Clinical usefulness of biomarkers in cardiac failure]. *Rev médica Chile* [Internet]. 2013;141(12):1560–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Dodson JA, Truong TTN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and

- impact on outcomes. *Am J Med* [Internet]. 2013;126(2):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.029>
26. Dharmarajan K, Dunlay SM. Multimorbidity in Older Adults with Heart Failure. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2016;32(2):277–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2016.01.002>
 27. Burden of Comorbidities and Functional and Cognitive Impairments in Elderly Patients at the Initial Diagnosis of Heart Failure and Their Impact on Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2017 Oct 23];3(7):542–50. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177915002164?via%3Di> hub
 28. Jugdutt BI. Prevention of heart failure in the elderly: when, where and how to begin? *Heart Fail Rev* [Internet]. 2012 Sep 21 [cited 2017 Oct 23];17(4–5):531–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270940>
 29. Valentina Lazzarini; Robert J. Mentz; Mona Fiuzat; Marco Metra; Christopher M. O'Connor. Heart Failure in Elderly Patients [Internet]. *Eur J Heart Fail*. 2013 [cited 2017 Oct 23]. p. 717–23. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/806808_1
 30. Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1668–82.
 31. Moayed Y, Kobulnik J. Chronic heart failure with reduced ejection fraction. *CMAJ* [Internet]. 2015 Apr 21 [cited 2017 Nov 5];187(7):518. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246416>
 32. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Aug 24 [cited 2017 Nov 6];3:17058. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28836616>
 33. Boesgaard S. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Jul 2 [cited 2017 Nov

- 6];33(14):1750–7. Available from:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr254>
34. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2017 Nov 6];66(8):649–56. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893213001814>
35. Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O’Connor CM. Significance of hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2012 Jan 14 [cited 2017 Oct 23];17(1):17–26. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s10741-010-9193-3>
36. Filippatos TD. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* [Internet]. 2013;5(9):317. Available from:
<http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v5/i9/317.htm>
37. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: An individual patient data meta-analysis†. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(10):1139–46.
38. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2017 Oct 26];35(7):416–8. Available from:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh515>
39. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2017 Oct 26];371(1):58–66. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1214243>
40. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016 Aug 30 [cited 2017 Oct 26];12(10):610–23. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneph.2016.113>
41. Mentz RJ, O’Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2017 Oct

- 26];13(1):28–35. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2015.134>
42. Lee SE, Cho H-J, Lee H-Y, Yang H-M, Choi J-O, Jeon E-S, et al. A multicentre cohort study of acute heart failure syndromes in Korea: rationale, design, and interim observations of the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Oct 26];16(6):700–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797348>
43. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* [Internet]. 2014 Jan 30 [cited 2017 Oct 26];123(5):615–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297872>
44. Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, Vaduganathan M, Subacius HP, Swedberg K, et al. Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2014 May [cited 2017 Oct 26];7(3):401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737459>
45. Fernando Rivera R, Di Lullo L, De Pascalis A, Floccari F, Joli G, Pezzini E, et al. Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Screening and management Approaches. *Nephrol Ren Dis* [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 26];1(1). Available from: <https://oatext.com/Anemia-in-Patients-with-Chronic-Kidney-Disease-Current-Screening-and-management-Approaches.php>
46. Shah R, Agarwal AK. Anemia associated with chronic heart failure: Current concepts. *Clin Interv Aging*. 2013;8:111–22.
47. Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, Matsubara BB. Anemia, heart failure and evidence-based clinical management. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2017 Oct 26];101(1):87–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917508>
48. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):203–10.

49. Ikama MS, Nsitou BM, Kocko I, Mongo NS, Kimbally-Kaky G, Nkoua JL. Prevalence of anaemia among patients with heart failure at the Brazzaville University Hospital. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 26];26(3):140–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26592909>
50. McCullough PA, Barnard D, Clare R, Ellis SJ, Fleg JL, Fonarow GC, et al. Anemia and associated clinical outcomes in patients with heart failure due to reduced left ventricular systolic function. *Clin Cardiol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Oct 26];36(10):611–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929781>
51. O’Meara E, de Denus S, Lepage S. Heart Failure, Iron Deficiency, and Supplementation: Where Do We Stand? *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(2):148–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.07.725>
52. Sistema Nacional de Encuestas de Salud (Mexico) T, Instituto Nacional de Pediatría (Mexico) I, Pinzón-Navarro A, Bautista-Silva M, Ramírez-Mayans JA. Acta pediátrica de México : APM. [Internet]. Vol. 36, Acta pediátrica de México. Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia, DIF; 2015 [cited 2017 Nov 6]. 189-200 p. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-23912015000300008&script=sci_arttext&tlng=en
53. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2017 Oct 26];34(11):816–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100285>
54. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015;17(3):248–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.236>
55. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J*

Heart Fail [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Oct 26];18(7):786–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26821594>

56. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(2):151–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.009>
57. Green P, Maurer MS. Geriatric assessment of older adults with heart failure: an essential tool in planning of care. *Am J Med* [Internet]. 2013;126(2):93–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331431>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3713506>