



Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Nous reptes en la insuficiència cardíaca crònica: Comorbiditats emergents i objectius centrats en el pacient

Doctorand

Josep Comín Colet

Co-directors de la Tesi

Prof. Dra. Mercè Cladellas Capdevila

Dr. Roberto Elosua Llanos

Gener de 2012

Tesi Doctoral



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

Nous reptes en la insuficiència cardíaca crònica:
comorbiditats emergents i objectius
centrats en el pacient

DOCTORAND

Josep Comín Colet

CO-DIRECTORS DE LA TESI

Prof. Dra. Mercè Cladellas Capdevila
Dr. Roberto Elosua Llanos

Gener de 2012

Índex

| | |
|---|----|
| Agraïments | 7 |
| Acrònims | 9 |
| Prefaci | 11 |
| Introducció | 13 |
| Insuficiència cardíaca crònica: impacte clínic i social | 13 |
| La realitat epidemiològica del pacient amb ICC: biaix de selecció dels assajos clínics i generalització de la medicina basada en l'evidència en pacients del nostre entorn | 16 |
| Nous reptes en la insuficiència cardíaca crònica:comorbiditats emergents i objectius d'eficàcia centrats en el pacient | 21 |
| Comorbiditats emergents a la ICC: anèmia | 21 |
| Importància de les comorbiditats a la ICC | 21 |
| Anèmia i La Síndrome d'Anèmia Cardio-Renal: etiologia i fisiopatologia | 21 |
| Tractament de l'anèmia en pacients amb CRAS i ICC: evidències actuals | 25 |
| Ús d'EPO en pacients amb CRAS | 25 |
| Ferroteràpia en pacients amb anèmia i ICC | 28 |
| Tractament del CRAS en pacients amb ICC: necessitats no cobertes | 31 |
| La qualitat de vida relacionada amb la salut: nous indicadors d'eficàcia en el pacient amb ICC contemporani | 33 |
| Nous i vells objectius de resultat | 33 |
| La qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS): aportacions en el procés clínic i de recerca i necessitat de disposar d'instruments de mesura validats en el nostre entorn | 34 |
| Justificació i objectius | 39 |
| Justificació | 39 |
| Objectius específics | 40 |
| Subprojecte 1 | 40 |
| Subprojecte 2 | 40 |
| Mètodes i resultats | 43 |
| Subprojecte 1 | 43 |
| Article publicat fonamental | 43 |

| | |
|--|----|
| Subprojecte 2 | 53 |
| Article publicat fonamental..... | 53 |
| Discussió conjunta | 63 |
| Limitacions metodològiques..... | 70 |
| Conclusions i aplicabilitat dels resultats | 73 |
| Bibliografia | 75 |
| Annexos | 83 |
| Annex 1. Qüestionari KCCQ en castellà usat en la validació espanyola com a part del present treball de recerca | 83 |

Agraïments

La finalització del procés acadèmic que culmina amb la presentació de la Tesi Doctoral representa un punt on convergeixen dues trajectòries fonamentals.

Indubtablement, la primera trajectòria és la professional. En aquesta he d'agrair a totes aquelles persones que m'han servit de model de treball des del primer instant en que vaig a començar a formar-me, no tant sols com a metge si no molt abans, en els meus anys de formació pre-universitària. El pas posterior per la Facultat de Medicina i per la formació especialitzada m'han permès tenir referents en positiu en el meu procés de maduració com a metge.

En especial vull agrair a aquells que han sabut fomentar en mi l'amor per la feina del clínic, el valor del treball en equip, l'art d'escoltar i acompanyar al pacient en el seu procés i la integració dels rols docents i de recerca en el meu treball diari. En definitiva, el permetre trobar un equilibri entre un alt nivell tècnic i professional amb una aproximació humana al pacient, a la persona.

D'aquells professionals que he trobat pel camí i que han marcat en positiu la meva manera d'entendre la Medicina i la Vida vull destacar al Dr. Nicolás Manito Lorite, qui va inocular-me la passió per la Insuficiència Cardíaca i al meu actual Cap de Servei, el Dr. Jordi Bruguera Cortada, que va creure en mi i amb qui hem compartit i compartim l'entusiasme per un projecte al servei del nostres pacients. El seu guiatge i suport han estat la clau dels meus èxits, entre ells, aquesta Tesi Doctoral i de ben segur que deixaran petjada més enllà de la meva pròpia carrera. En el camí acadèmic i de recerca, ha estat fonamental l'ajuda i consell dels meus dos co-directors d'aquesta Tesi, la Dra. Mercè Cladellas Capdevila i el Dr. Roberto Elosua Llanos. Per a ells, també el meu agraïment.

La segona de les trajectòries que conflueix amb el devenir professional i que m'ha conduït a aquesta fita és la trajectòria personal. Més enllà de la indistingible frontera entre els aspectes personals i professionals quan el compromís amb un mateix i els altres és el motor de la nostra vida, hi ha aspectes fruit de les nostres vivències fora de l'àmbit professional que ens fan com som.

Jo tinc la immensa sort d'haver crescut en una família on l'amor i el respecte han estat la paraula del dia a dia, on la tenacitat, valentia, l'atreviment, l'incansable desig de millorar com persona i la generositat i l'empatia cap els altres han estat els valors primordials. No puc deixar

de tenir un record molt especial pels meus avis, que amb el seu exemple de perseverança i valor, malgrat una vida molt difícil, van influir en el nostre creixement com persones. En aquest camí de creixement amb valors de respecte, complicitat, superació i compromís, és indubtable que el meu pare i la meva mare són clarament responsables. No tinc ni tindrè mai prou paraules per agrair-los tots els sacrificis que han fet per mi i els meus germans. Aquests últims, han estat també part important d'aquest procés de desenvolupament personal. Al meu germà Carles que sempre ha estat un referent per mi i a la meva germana Maria Mercè, sempre contagiant-me de la seva energia i a qui li he d'agrair la revisió lingüística d'aquest manuscrit. El meu camí personal no estaria complet si no hagués trobat la meva companya de viatge, la meva esposa Mimi. La seva creativitat, la seva comprensió i paciència en el meu desenvolupament professional i l'amor que ens uneix ha estat un energia indispensable per a assolir la plena felicitat que amb ella he assolit. Tots dos junts hem caminat de la mà en la nostra vida en comú conscients de la bona fortuna de poder gaudir d'una vida junts. Gràcies a ella he pogut enriquir amb un toc humà la meva carrera com a metge i el que és més important, he pogut tenir una família de la que em sento orgullós. Amb ella varem trobar el fil vermell que ens unia a tots dos i amb les nostres dues filles, la Rita Jiao i la Gal·la Ning. Encara que varen néixer lluny de nosaltres, el fil vermell que ens va unir des del principi ens va anar acostant fins que tots junts varem tenir una vida completa de debò. Espero que la vida ens doni saviesa per saber-los agrair la felicitat que ens han portat i que siguem dignes de transmetre'ls els valors que les facin unes bones persones.

Acrònims

| | |
|-------------------------------|--|
| ADCCP | Aleatori Doble Cec Controlat amb Placebo |
| AEE | Agents Estimulants de l'Eritropoesi |
| ARA-II | Antagonistes dels Receptors de l'Angiotensina-II |
| BNP | Pèptid natriurètic tipus B |
| C.E.R.A. | <i>Continuous Erythropoietin Receptor Activator</i> |
| CRAS | <i>Cardio-Renal Anaemia Syndrome</i> |
| CSS | Puntuació sumària clínica del <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> |
| DAI | Desfibril·lador Automàtic Implantable |
| DPG | Difosfoglicerat |
| EPO | Eritropoietina |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| FAIR-HF | <i>Ferinject Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure</i> |
| FERRIC | <i>Ferric Iron Sucrose in Heart Failure</i> |
| FEVE | Fracció d'Ejecció del Ventricle Esquerre |
| GPC | Guies de Pràctica Clínica |
| Hb | Hemoglobina |
| ICC | Insuficiència Cardíaca Crònica |
| IECA | Inhibidors de l'Enzim Convertidor de l'Angiotensina-II |
| IF-γ | Interferó Gamma |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IRC | Insuficiència Renal Crònica |
| KCCQ | <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> |
| MADCCP | Multicèntric Aleatori Doble Cec Controlat amb Placebo |
| MERIT-HF | <i>The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i> |
| MLWHFQ | <i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i> |
| NT-proBNP | Fragment aminoterminal del Pèptid natriurètic tipus B |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| OSS | Puntuació sumària global del <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> |
| PGA | <i>Patient Global Assessment</i> |
| PTH | Hormona Paratiroidal |

| | |
|--------------------------------|---|
| QoL | <i>Quality of Life (Qualitat de Vida)</i> |
| QVRS | Qualitat de Vida Relacionada amb la Salut |
| RALES | <i>Randomized Aldactone Evaluation Study</i> |
| RED-HF | <i>Reduction of Events With Darbeoetin Alfa in Heart Failure Trial</i> |
| SF-36 | <i>Short Form 36</i> |
| SOLVD | <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i> |
| TNF-α | Factor de Necrosi Tumoral Alfa |
| TRC | Teràpia de Resincronització Cardíaca |
| TREAT | <i>Trial to Reduce cardiovascular Endpoints with Aranesp Therapy</i> |
| TSS | Puntuació total de símptomes del <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> |
| TTOs | <i>Time-to-trade-off</i> |
| VALIC-KC | <i>Validación de la versión española del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> |
| VO₂ | Consum d'Oxígen |
| 6MWT | <i>6 minutes walking test (prova de la marxa dels sis minuts)</i> |

Prefaci

La insuficiència cardíaca crònica (ICC) s'ha convertit en un autèntic repte per als sistemes de salut a causa de la seva alta prevalença, alta mortalitat i elevats costos econòmics associats, especialment en relació a l'elevada taxa d'hospitalització d'aquests pacients [1].

Tal i com han fet palès diversos estudis [2-4], el tractament d'aquesta síndrome ha avançat de forma significativa en les últimes dècades i conjuntament amb la generalització de la implantació de Programes Especialitzats d'Insuficiència Cardíaca han promogut una reducció en la mortalitat i en la taxa d'hospitalització dels pacients afectats [5, 6].

En les últimes dècades, un millor maneig de la hipertensió, la cardiopatia isquèmica i la insuficiència cardíaca ha suposat un augment de l'expectativa de vida dels pacients amb malaltia cardiovascular. Aquests fets han comportat un envelliment de la població amb risc de desenvolupar ICC i un augment de la prevalença d'aquesta síndrome [5].

Conjuntament, l'increment de la prevalença i el desenvolupament de tractaments més efectius per a la ICC han tingut dues conseqüències claus: els pacients, actualment, tenen major edat quan els comparem amb els pacients de fa una o dues dècades i la ICC coexisteix amb altres patologies cròniques o comorbiditats [7, 8].

És remarcable constatar que aquests pacients més grans i amb més comorbiditats estan poc representats en els assajos clínics, que fonamenten les guies de recomanació terapèutica actuals de la ICC [7, 9]. Aquest factor i el fet que en els pacients amb edat avançada existeix menys marge de millora en la supervivència, així com l'evidència d'haver assolit un cert "efecte sostre" en els resultats dels assajos clínics en termes d'esdeveniments "durs", han motivat un creixent interès en nous objectius centrats en el pacient com una mesura d'eficàcia. En aquest sentit la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) ha esdevingut un factor emergent d'interès, no només per als pacients, sinó també per als professionals de la salut [10]. Aquesta mesura centrada en el pacient aporta una informació molt valuosa pel que fa a la percepció subjectiva de la malaltia i l'impacte de la mateixa en la seva vida quotidiana.

Aquest nou perfil de pacient amb ICC, predominant en els estudis observacionals, ha suposat per al professional un nou repte en el seu maneig clínic per dos motius fonamentals: la presència de malalties cròniques concomitants i la manca de representativitat en els assajos clínics clàssics [7, 9, 11, 12].

De les comorbiditats que han guanyat més rellevància en els últims 5 anys, l'anèmia ha estat sens dubte la més destacada. En aquests pacients, l'anèmia s'associa sovint a la disfunció renal (síndrome d'anèmia cardio-renal o CRAS per les seves sigles en anglès) i suposa un impacte negatiu en termes de pronòstic i QVRS [8, 11, 13].

Així doncs, els nous reptes que el clínic ha d'afrontar en el maneig del pacient amb ICC en el nostre entorn són els següents:

- disposar de noves estratègies terapèutiques per al maneig de les comorbiditats que han aflorat, com ara l'anèmia. Per això, aquestes terapèutiques, cal que hagin estat avaluades en pacients amb un perfil similar al del pacient que es veu en la pràctica diària
- disposar d'instruments de mesura de la QVRS que hagin demostrat la validesa en el nostre entorn i que, per tant, permetin el seu ús en la presa de decisions clíniques i en la nova avaluació de tractaments.

Aquestes dues necessitats, no cobertes fins ara, són l'objecte d'estudi del present treball de recerca.

Introducció

Insuficiència cardíaca crònica: impacte clínic i social

La síndrome clínica d'insuficiència cardíaca és la via final de la majoria de les malalties cardíaques. En les últimes dècades els avenços en el coneixement de la fisiopatologia i el maneig farmacològic i no farmacològic d'aquesta síndrome han estat espectaculars [1, 5]. No obstant, la mortalitat i morbiditat associada a la ICC és molt elevada: en un registre escocès que va analitzar l'evolució de la supervivència de més de 65.000 pacients en un període de més de 10 anys, es va observar una tendència a la milloria de la supervivència encara que la taxa de mortalitat al primer any després d'un primer ingrés va ser pròxima al 45% dels pacients, xifra pitjor que en la majoria de càncers [3, 14]. Aquestes dades són similars a les observades en el nostre país [15] (*Figures 1 i 2*): el nombre de defuncions atribuïdes a la ICC es manté relativament estable, però la taxa de mortalitat ajustada per edat mostra un clar descens.

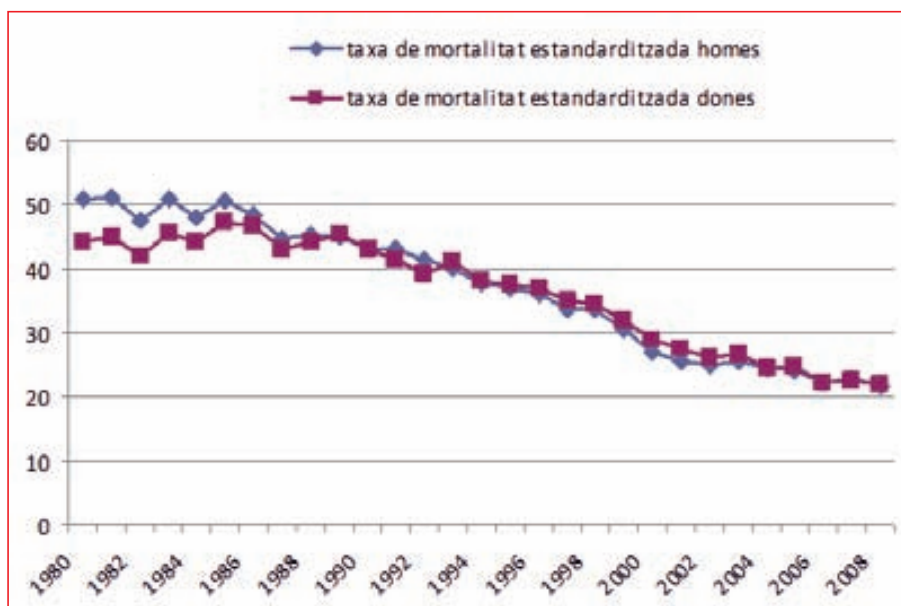


FIGURA 1 Taxa de mortalitat per ICC estandarditzada per edat en homes i dones en el període 1980-2008 a Espanya (dades del Centro Nacional de Epidemiologia) [15]

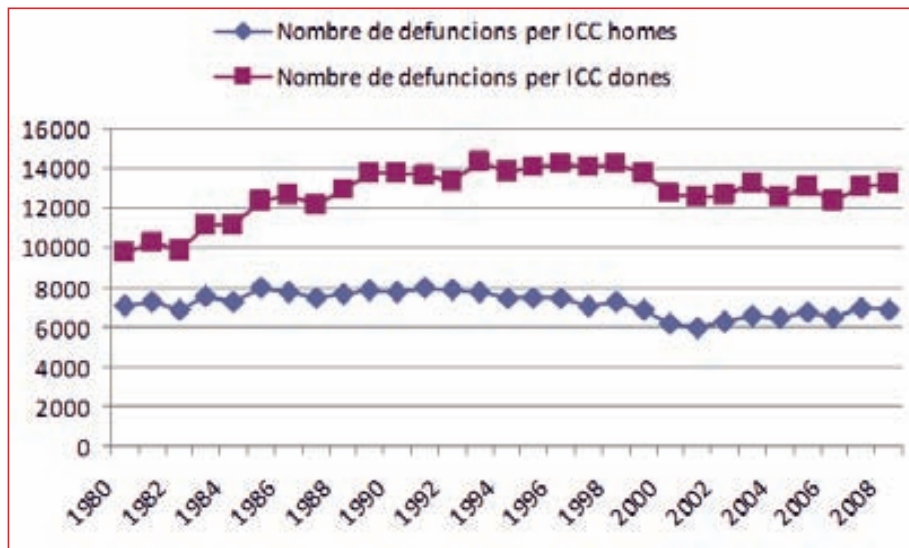


FIGURA 2 Número de defuncions per ICC en homes i en dones en el període 1980-2008 a Espanya (dades del Centro Nacional de Epidemiologia) [15]

En contraposició a aquestes dades, la taxa d'hospitalització per ICC ha anat augmentant en les últimes dècades: en el període entre el 1989 i 2007, les hospitalitzacions per ICC reafirmada es varen multiplicar per 3 [16]. Segons dades de l'Institut Nacional d'Estadística, aquesta tendència ha estat similar en els últims anys malgrat els avenços en el tractament (Figura 3) [17].

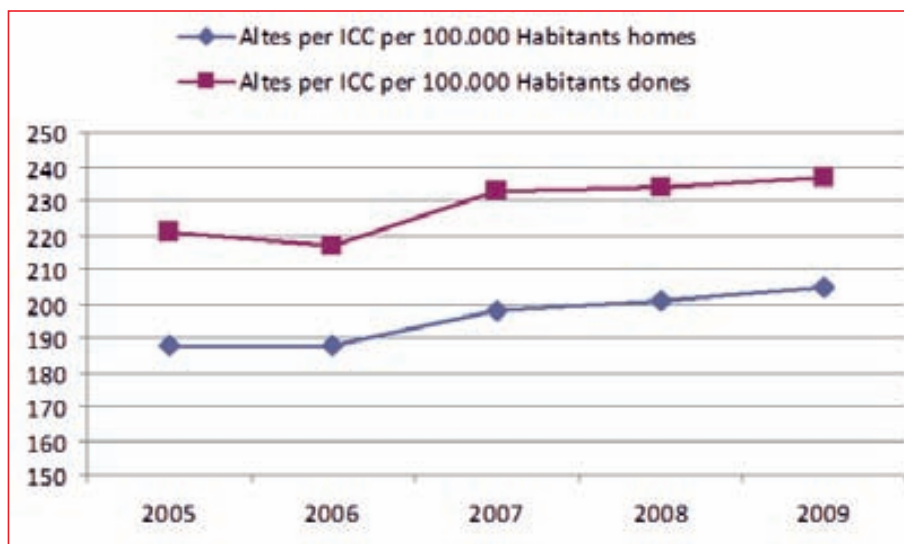


FIGURA 3 Altes hospitalàries x 100.000 habitants per ICC a Espanya en el període 2005-2009 (dades del Instituto Nacional de Estadística) [17]

La reagudització de la ICC constitueix la primera causa d'ingrés hospitalari en pacients de més de 65 anys i suposa en alguns països el 20% de totes les hospitalitzacions en aquesta franja d'edat [5]. A part de l'impacte sobre el pacient, l'efecte de la reagudització de la malaltia és molt negatiu des d'un punt de vista econòmic: la ICC consumeix prop del 2% del pressupost sanitari en els països desenvolupats i el 70% de la despesa és deguda a l'hospitalització [18, 19].

De forma congruent, els esforços que s'han realitzat per identificar i tractar els factors que prediuen l'hospitalització recurrent i l'avaluació de l'impacte dels nous tractaments, no només en termes de mortalitat, sinó també en termes d'hospitalització, han estat intensos [5]. En aquest sentit, l'ús dels inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina I (IECA), dels antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II), els betabloCADadors, els antialdosterònics, l'ús de dispositius com el desfibril·lador implantable (DAI), la teràpia de resincronització (TRC), la realització d'altres tècniques quirúrgiques i la implantació d'equips multidisciplinaris per tractar la ICC han demostrat reduir la mortalitat, la taxa d'hospitalitzacions i millorar en alguns casos l'estat funcional dels pacients [5, 6].

El maneig intensiu d'aquesta síndrome i un millor treball en el camp de la prevenció cardiovascular ha comportat un augment de la supervivència. Aquests factors, juntament amb l'envel·liment de la població, han tingut per conseqüència un augment de la prevalença de la ICC en el nostre entorn [16, 18].

Recentment, en un estudi epidemiològic dut a terme en 15 centres d'atenció primària espanyols en més de 1.700 pacients majors de 45 anys, es va estimar que la prevalença de la ICC és del 6,8% (IC del 95%, 4%-8,7%). La prevalença va ser similar en homes (6,5%; IC del 95%, 4, 7-8, 4) i en dones (7%; IC del 95%, 4, 4-9, 6). Per edats, la prevalença va ser del 1,3% (0,4%-2,1%) entre els 45 i 54 anys, del 5,5% (2,4%-8,5%) entre els 55 i 64 anys, del 8% (4,2%-11,8%) entre els 65 i 74 anys, i augmenta fins al 16,1% (11%-21,1%) en persones majors de 75 anys [18]. Aquestes dades estan en consonància amb d'altres estudis espanyols i internacionals [20-21] i posen de relleu que la prevalença és elevada, augmenta amb l'edat i no difereix entre sexes. Aquest context és el marc en el qual hem de gestionar la ICC en la pràctica diària per tal de reduir l'elevada taxa d'esdeveniments adversos que encara afecta a aquests pacients.

La realitat epidemiològica de la ICC, comentada anteriorment, contrasta amb la percepció del professional en dos aspectes claus en relació als assajos clínics: l'aplicabilitat de resultats ha estat limitada a certs tipus de pacients (disfunció sistòlica del ventricle esquerre, relativament joves) [5] i només s'ha aconseguit implementar adequadament l'evidència científica obtinguda dels assajos clínics en àmbits més especialitzats [22]. L'existència de discrepàncies entre el perfil del pacient dels assajos clàssics i el del pacient típic dels registres i la pràctica habitual (*Taula 1*) [7, 9, 18] ha comportat dos fets:

TAULA 1 Diferències més rellevants entre els pacients amb ICC inclosos en els assajos i els pacients amb ICC dels registres (adaptat de Sharpe et al.) [18,23]

| | Pacients amb ICC dels assajos clínics | Pacients amb ICC dels registres |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| Edat | <70 anys | >70 anys |
| Gènere | Homes > Dones | Homes ≈ Dones |
| Comorbiditat | -/+ | ++++ |
| Funció sistòlica | FEVE <40% | FEVE <40% ≈ FEVE >40% |
| Evidència Científica Tractament | ++++ | +/- |

ICC: Insuficiència cardíaca crònica; FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre

- un interès creixent per aprofundir en nous models de gestió, per tal que l'evidència existent s'apliqui en la majoria de pacients
- un impuls de la recerca per donar resposta als aspectes emergents dels pacients de perfil més comunitari o també anomenats pacients del "món real" [1, 23].

La realitat epidemiològica del pacient amb ICC: biaix de selecció dels assajos clínics i generalització de la medicina basada en l'evidència en pacients del nostre entorn

La cultura de la medicina basada en l'evidència ha estat fonamental per al desenvolupament de les actuals estratègies terapèutiques de la nostra pràctica habitual, i la que afecta a la ICC no n'és una excepció [5]. En aquest sentit, aquesta cultura és present en tot el món i s'exemplifica amb la proliferació de les anomenades Guies de Pràctica Clínica (GPC). Al respecte, la nostra cultura mèdica ha evolucionat des d'un model clínic centrat sobre la base de la biomedicina i l'opinió derivada de l'experiència [23] (*Taula 2*) cap a un model més centrat en el pacient i l'eficàcia clínica.

El canvi de paradigma que s'ha viscut en basar-nos en models centrats en l'eficàcia clínica i en el pacient ha permès un progrés cap a models basats en l'estratègia d'equips col·laboratius multidisciplinaris, centrats en la demostració científica d'eficàcia (assajos), i en la incorporació del pacient en la presa de decisions clíniques.

La societat és el marc on es desenvolupa la nostra activitat mèdica i es constitueix com un dels actors principals a l'hora de regular-la. Els elevats costos de la sanitat moderna han suposat la constant recerca d'estratègies que siguin cost-eficaces. En aquest sentit, el desenvolupament d'assajos clínics i les GPC, han estat eines cabdals per transferir el nous coneixement a la societat i als professionals [23].

TAULA 2 Canvi de la cultura dels professionals de la salut (adaptat de Sharpe et al.) [23]

| Transició dels models conceptuals dels professionals de la salut | |
|---|---|
| Model centrat en el clínic | Model centrat en el pacient |
| Basat en fisiopatologia | Basat en evidència científica |
| Basat en l'opinió del expert | (assajos clínics, GPC) |
| Experiència clínica individual | Treball multidisciplinari |
| Institucions capdavanteres | Societats científiques |
| Estructuració institucional i presa de decisions pels professionals | Participació de la societat i el pacient (polítiques sanitàries, cost-eficàcia, autocura) |

GPC: Guies de Pràctica Clínica

És indubtable que l'experiència clínica i el judici clínic són indispensables per a l'adequada interpretació i l'aplicació de les directrius que neixen de l'evidència científica, especialment en les àrees en què l'evidència científica és escassa o nul·la [5,23]. En aquesta qüestió, la medicina cardiovascular proporciona un clar exemple d'una àrea amb abundant evidència científica en terrenys que van des de la prevenció primària fins als maneig de les fases finals de la ICC.

Malgrat això, sovint es qüestiona la factibilitat de la generalització d'aquesta evidència en els pacients del dia a dia [7, 9, 23]. En aquest sentit, els assajos clínics més destacats en el camp de la ICC són un exemple paradigmàtic de la disparitat entre el pacient típic de l'àmbit comunitari i el pacient reclutat en els assajos sovint en institucions terciàries amb un alt nivell tecnològic [7, 9, 23].

Els assajos, que nodreixen les GPC per a la ICC, han suposat una milloria considerable en l'evolució dels pacients: des de l'establiment del tractament amb IECA fins al tractament amb betablocadors han tingut també una traducció clínica palpable als ulls del clínic en la seva pràctica encara que sovint aquesta transferència de resultats hagi estat parcial.

Els pacients comunitaris difereixen dels pacients dels assajos clínics en diversos aspectes [1, 7, 9, 18, 23]:

- en molts d'ells la funció sistòlica és normal
- una destacable proporció pateixen una causa valvular potencialment esmenable amb una intervenció quirúrgica
- tenen major edat
- alta prevalença d'hipertensió arterial
- predomini sexe femení
- major presència de comorbiditats com l'anèmia [5, 11], la malaltia pulmonar crònica i la insuficiència renal crònica (IRC)
- menor evidència científica disponible

No és un fet ignorat que molts d'aquests pacients generalment no han estat subjectes d'investigació en assajos clínics específics.

Dos treballs destacats posen en evidència la discrepància existent entre el perfil de pacient inclòs en els estudis clínics i els pacients no seleccionats de la comunitat.

En el primer d'ells [9], es va realitzar un estudi transversal en pacients beneficiaris de *Medicare* majors de 64 anys d'edat amb el diagnòstic principal d'insuficiència cardíaca que van ser donats d'alta hospitalària en els Estats Units entre l'abril de 1998 i el març de 1999. Es va avaluar el nombre de pacients de la pràctica habitual que complirien criteris d'inclusió i quants pacients haguessin complert criteris formals d'exclusió i per tant no haguessin estat reclutats en tres estudis cabdals sobre els quals es basa bona part de les GPC per a la ICC i que varen ser: l'estudi SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) [24], l'estudi MERIT-HF [25] (*The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) i l'estudi RALES [26] (*Randomized Aldactone Evaluation Study*). Dels 20.388 pacients estudiats, només el 18%, 13% i 25% van complir els criteris d'inclusió en aquests estudis, respectivament. Per gèneres, les dones complien menys els criteris d'inclusió que els homes: el 13% respecte el 23% per al SOLVD, l'11% respecte el 17% per al MERIT-HF, i el 21% enfront del 32% per al RALES ($p < 0,0001$ per a tots). També es va observar que els pacients ancians complien en menor mesura els criteris d'inclusió. Els autors conclouen que una minoria dels pacients amb ICC aguditzada vistos en la pràctica habitual s'ajusten al perfil dels pacients que han estat inclosos en els assajos clínics i insisteixen en fomentar la recerca en aquests pacients "oblidats" en els estudis més importants (dones, funció sistòlica preservada, ancians) [9, 23].

Les observacions realitzades en l'estudi anterior es confirmen en una gran metaanàlisi que va incloure pacients provinents de 27 assajos clínics en ICC publicats entre 1987 i 2001 i 8 estudis de base epidemiològica publicats entre 1998 i 2002 [7]. El total de pacients analitzats va ser de 53.859 en el grup provinent d'assajos clínics i 18.207 en grup de pacients de base més comunitària. Addicionalment, aquest treball va constatar que els pacients dels registres tenen menor proporció de malaltia coronària, però major nombre de comorbiditats [7]. La *Taula 3* posa de manifest com la inclusió en els assajos de pacients relativament joves amb disfunció sistòlica i la presència de criteris d'exclusió restrictius varen deixar una gran massa de pacients poc representats en els mateixos.

Amb tot el que hem comentat anteriorment, podem concloure que:

- molts dels pacients que vèiem en el dia a dia no tenen una base d'evidència definitiva per al seu tractament
- caldria avançar en la recerca de l'evidència en aquests pacients incloent directrius específiques que donin resposta a la comorbiditat

TAULA 3 Criteris d'inclusió i exclusió d'assajos clínics destacats en ICC [24-26]

| | SOLVD | MERIT-HF | RALES |
|-------------------------|--|---|--|
| Edat mitja | 61 anys | 63 anys | 65 anys |
| Gènere (Home/Dona) | 80:20 (%) | 77:23 (%) | 73:27 (%) |
| Classe Funcional NYHA | II-III | II-IV | III-IV |
| Funció sistòlica (FEVE) | ≤35% | ≤40% | ≤35% |
| Criteris d'Exclusió | Edat >80 anys Comorbiditat Creatinina >2,0 mg/dL Malaltia Valvular SCA recent FEVE Preservada | Edat >80 anys Comorbiditat Malaltia Valvular SCA recent FEVE Preservada | Comorbiditat Creatinina >2,5 mg/dL Potassi >5,0 mMol/L Malaltia Valvular SCA recent FEVE Preservada |

FEVE: Fracció d'Ejecció del Ventricle esquerre; SCA: Síndrome Coronària Aguda. SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction); MERIT-HF: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study)

- caldria promoure la recerca sobre l'impacte de les noves terapèutiques, no només en els objectius clàssics sinó també en aspectes centrats en el pacient com els símptomes i la QVRS [7, 9, 23-29]

Del que hem comentat abans, es desprèn que l'aplicabilitat de les guies actuals de maneig de la ICC és sovint qüestionable. Malgrat tot, la infrautilització de les recomanacions establertes en les GPC és un factor predictiu de pitjor evolució dels pacients [7, 9, 22]. La baixa adherència a les GPC és un fenomen que té diverses justificacions:

- baix nivell de coneixement entre els professionals
- dubtes del professional en aspectes de seguretat en relació a l'aplicació estricta de les recomanacions farmacològiques i de dispositius de les GPC en pacients ancians [30]
- la percepció de molts professionals que els objectius de millora en els pacients amb ICC cal que es fonamentin en els símptomes sense considerar un benefici en mortalitat
- problemes en relació al sistema sanitari (restriccions econòmiques) [31]
- dificultat objectiva en l'extrapolació clínica de les dades obtingudes en estudis cap al pacient complex que acudeix a les nostres consultes [27].

Nous reptes en la insuficiència cardíaca crònica: comorbiditats emergents i objectius d'eficàcia centrats en el pacient

Comorbiditats emergents a la ICC: anèmia

Importància de les comorbiditats a la ICC

Diversos estudis han demostrat que la presència de comorbiditats és la norma en pacients amb ICC i que aquestes tenen un impacte negatiu en la seva evolució clínica. En un estudi transversal [32] en 122.630 pacients majors de 65 anys amb ICC, Braunstein et al. van avaluar la relació entre comorbiditat i morbimortalitat. Aquests autors, van identificar els pacients a través d'una mostra aleatòria del 5% de tots els beneficiaris de *Medicare* en els Estats Units i varen avaluar la relació entre les 20 comorbiditats més comunes en pacients amb ICC i la mortalitat i/o hospitalització evitable. En aquest estudi, van identificar que el 40% dels pacients tenen cinc o més comorbiditats no cardíques i que un 65% dels pacients van tenir almenys una hospitalització, de les quals fins el 50% eren potencialment evitables. Els autors varen documentar que el risc d'hospitalització es va relacionar significativament amb el nombre de comorbiditats o malalties cròniques concomitants. Alguns autors opinen que si aquestes comorbiditats fossin millor identificades i abordades, es podria millorar l'evolució d'aquests pacients [11].

Les cinc comorbiditats més freqüents a la ICC són: la hipertensió, la diabetis mellitus, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la hipercolesterolèmia i l'anèmia [1, 11]. Aquesta última ha esdevingut una comorbiditat emergent en els pacients amb ICC per la seva elevada freqüència i impacte negatiu en pronòstic i qualitat de vida [11, 33].

Anèmia i la síndrome d'anèmia cardio-renal: etiologia i fisiopatologia

La prevalença d'anèmia depèn de la definició d'anèmia emprada i de la subpoblació estudiada i oscil·la entre el 30 i el 50% dels pacients amb ICC. En aquest sentit les definicions més

usades són les que prenen com a punt de tall d'hemoglobina 12 g/dL o bé la usada per l'Organització Mundial de la Salut (hemoglobina amb un punt de tall de 13 g/dL en homes i 12 g/dL en dones) [11-13, 33-37].

Diversos estudis han demostrat que l'anèmia és un marcador independent de pronòstic en pacients amb ICC, tinguin una funció sistòlica del ventricle esquerre (FEVE) deprimida o preservada [13, 34, 35, 38, 39]. En aquest sentit els pacients amb ICC anèmics tenen major mortalitat, rehospitalització i pitjor qualitat de vida [13, 34, 35, 37]. En una recent metaanàlisi de 34 estudis que va incloure un total de 153.180 pacients amb ICC, el 37,2% estaven anèmics [40].

Una majoria de pacients amb ICC i anèmia tenen malaltia renal crònica (IRC) en base a una taxa de filtrat glomerular estimat inferior a 60 ml/min/1,73 m². Aquesta combinació d'anèmia, malaltia renal crònica i ICC ha estat anomenada la síndrome d'anèmia cardio-renal o CRAS per les seves sigles en anglès (*Cardio-Renal Anaemia Syndrome*) [33, 37].

Tal i com es representa en la *Figura 4*, les tres condicions semblen interactuar entre si i causen o empitjoren les altres dues. Això ha fet postular que un tractament adequat de les tres condicions podria prevenir la progressió tant de la IRC com de la ICC [33, 37]. L'anèmia associada amb insuficiència cardíaca es deu probablement a una combinació de diversos factors entre els que destaquen la IRC, l'hemodilució, la inflamació, el dèficit de ferro i l'ús

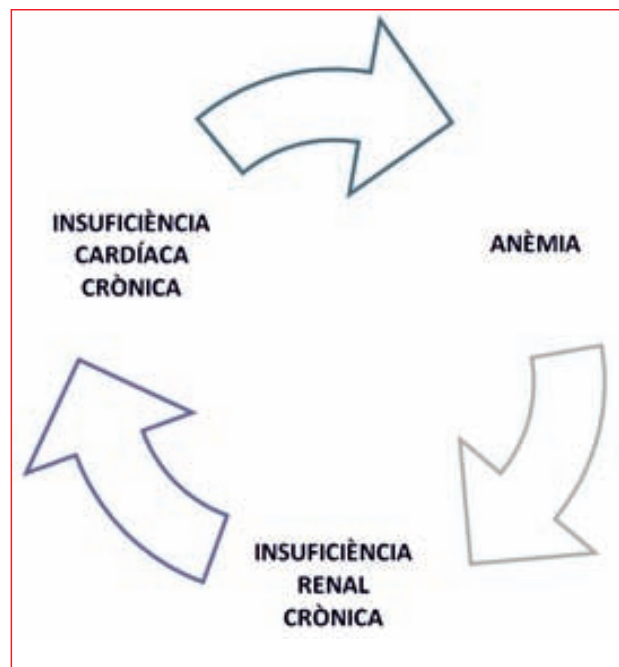


FIGURA 4 Relació Recíproca entre Anèmia, Insuficiència Renal Crònica i Insuficiència Cardíaca Crònica en pacients amb Síndrome d'Anèmia Cardio-Renal o CRAS [33,37]

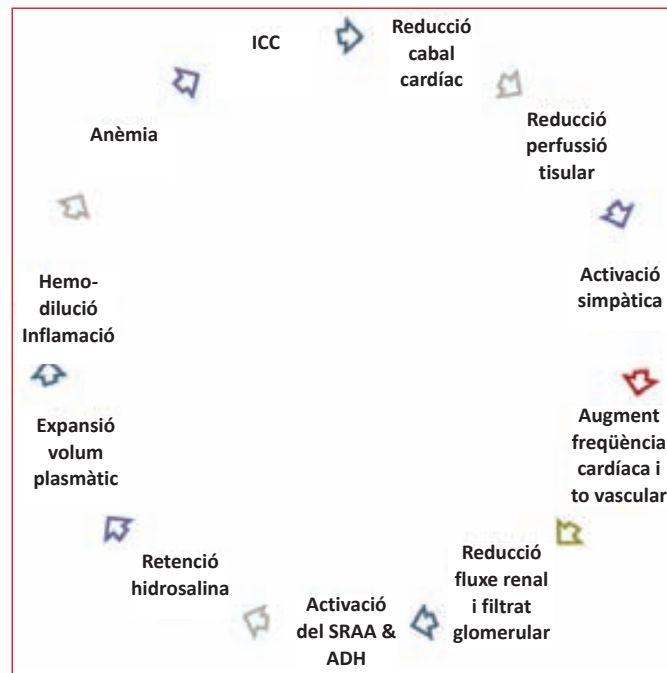


FIGURA 5 Cadena d'Esdeveniments Fisiopatològics pels Quals la Insuficiència Cardíaca Crònica Promou l'Aparició de Retenció Hidrosalina i d'Anèmia i Aquests Factors Es Retroalimenten [33,37]

de certs fàrmacs [33, 37]. La seqüència d'esdeveniments pels quals la ICC acaba produint retenció hidrosalina i anèmia es representen en la *Figura 5*.

El dany renal associat a la ICC és conseqüència, probablement, de la reducció crònica del flux sanguini renal secundària a una reducció del cabal cardíac causant hipòxia i dany renal juntament amb la coexistència de factors de risc cardiovascular amb impacte tant sobre l'aparició d'ICC com d'IRC. Al respecte, l'anèmia i la ICC són factors de risc independents per a la progressió de la malaltia renal crònica [41].

La ICC s'associa a un increment en la producció de certes citocines inflamatòries, fonamentalment TNF- α i IL -6. Aquestes substàncies s'han associat a la reducció de la producció d'EPO endògena al ronyó, reducció de la resposta eritropoètica de la medul·la òssia, menor resposta a l'EPO exògena i un augment de la síntesi d'hepcidina. Aquesta última és una proteïna alliberada pel fetge en resposta a un augment dels estímuls inflamatoris i actua promovent una pobra absorció del ferro intestinal i una baixa mobilització del ferro endogen, convertint l'eritropoesi en ineficaç [42].

L'ús d'IECA i ARA-II poden causar reducció de la producció d'EPO i reducció de l'activitat de l'EPO en la medul·la òssia. Això és perquè l'angiotensina II és un estimulador de la producció d'EPO i de l'eritropoesi. Al mateix temps, l'ECA degrada habitualment l'inhibidor de la eritropoesi

N-Acetil-Seril-Aspartil-Lisil-Prolina que en condicions d'ús d'IECA està sobre-expressat bloquejant l'eritropoesi normal [12, 43-49].

En molts casos, l'hemodilució pot contribuir a la reducció de la concentració d'hemoglobina observada en pacients amb ICC. Abramov et al. [50] van descriure que el dèficit real de massa eritrocitària es va observar en el 88% dels pacients amb ICC, anèmia i FEVE normal i en el 59% dels pacients amb ICC, anèmia i FEVE deprimida. Tots els pacients amb ICC per disfunció sistòlica i un 71% dels pacients amb funció sistòlica preservada tenien una expansió de volum plasmàtic, de manera que l'hemodilució és comuna en aquests pacients amb ICC i anèmia.

El dèficit de ferro és freqüent en pacients amb ICC: alguns estudis situen la prevalença fins el 70% dels casos [51], encara que en pacients ambulatoris la seva freqüència ronda el 40% [52]. En molts casos el dèficit de ferro és absolut, associat a pèrdues gastrointestinals ocultes (en relació a terapèutica anticoagulant i antiagregant), però en molts casos és funcional (bloqueig del ferro a nivell del sistema reticuloendotelial) en relació a la producció d'hepcidina. En la *Figura 6* es presenta un esquema amb els factors fisiopatològics i causals de l'anèmia associada al CRAS [37].

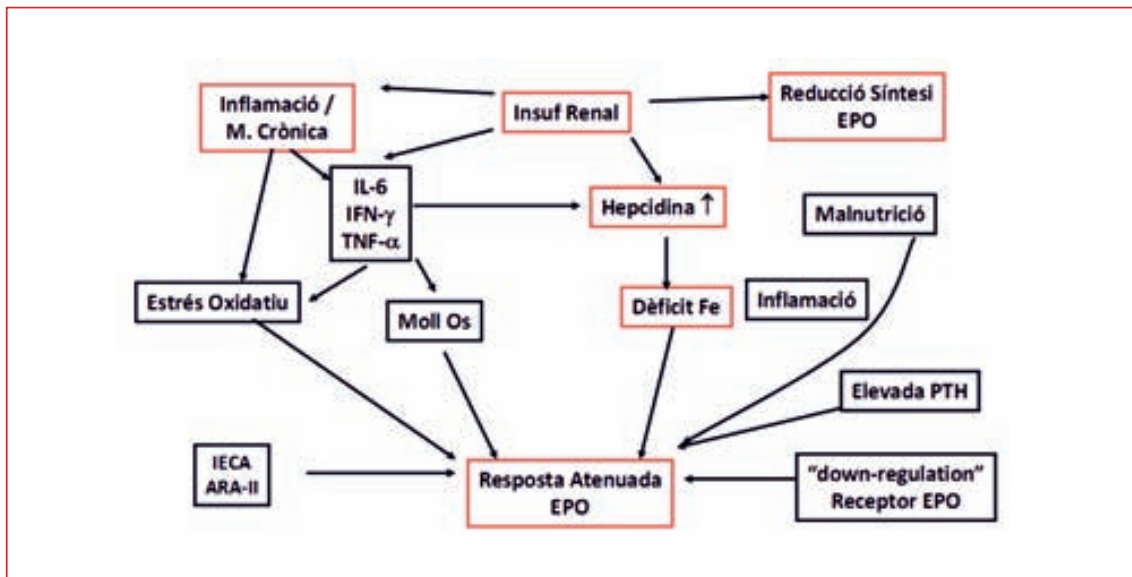


FIGURA 6 Factors etiològics i fisiopatològics de l'anèmia en el pacient amb CRAS [33, 36, 37, 42, 53] (IL-6: interleucina 6; IFN- α : interferó alfa; TNF- α : factor de necrosi tumoral alfa; IECA: inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina II; ARA: antagonistes receptors angiotensina II; EPO: eritropoetina endògena; Fe: ferro; PTH: hormona paratiroide)

Tractament de l'anèmia en pacients amb CRAS i ICC: evidències actuals

En un estudi recent que va avaluar la causa i perfil d'anèmia en pacients amb ICC, Opasich et al. [53] varen observar que una important proporció de pacients amb anèmia i ICC són en realitat pacients amb CRAS. En aquest estudi es va demostrar que la majoria de pacients tenien com a substrat de l'anèmia un dèficit relatiu d'EPO endògena i una inadequada disponibilitat de ferro per a una eritropoesi eficaç (per dèficit absolut o funcional). Sembla lògic, doncs, que les propostes per al tractament de l'anèmia en el marc del CRAS estiguin basades en la utilització de dues eines terapèutiques fonamentals: els agents estimulants de l'eritropoesi (AEE) o EPO i la teràpia amb ferro fonamentalment intravenós [54, 55].

Ús d'EPO en pacients amb CRAS

Els AEE més usats en pràctica habitual en el nostre entorn són l'epoetina beta recombinant humana, la darbepoetina alfa i l'activador continu del receptor de l'eritropoetina o C.E.R.A. (per les seves sigles en anglès *Continuous Erythropoietin Receptor Activator*). Els mecanismes potencials pels quals la correcció de l'anèmia amb eritropoetina podria suposar una millora de la funció cardíaca es resumeixen en la *Figura 7* [56].

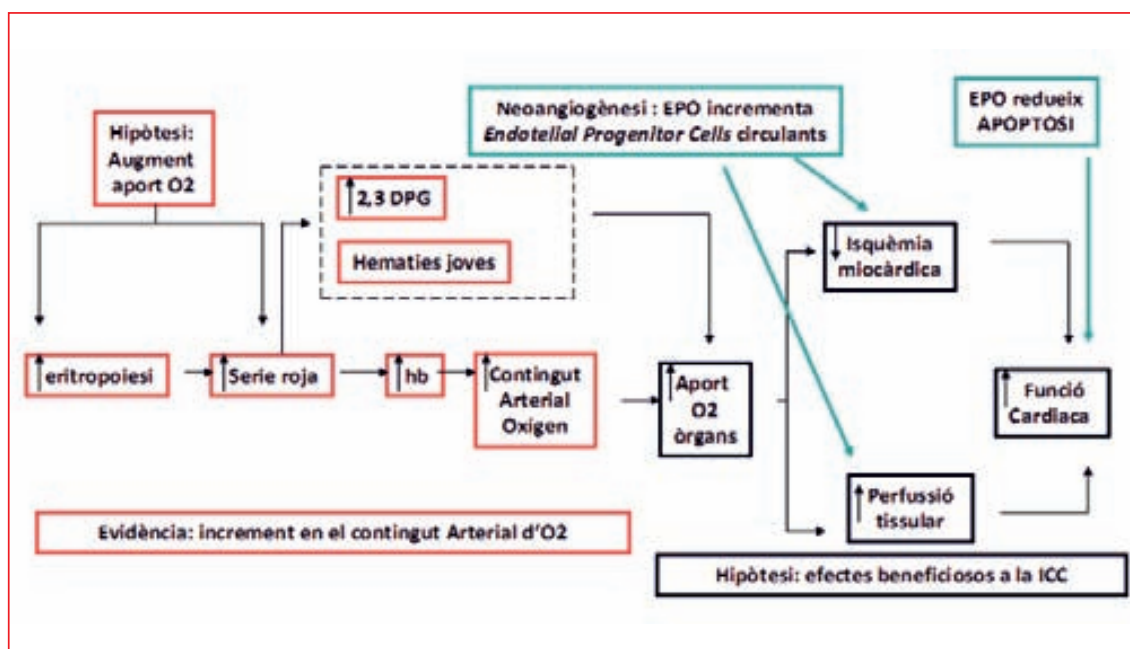


FIGURA 7 Mecanismes potencials pels quals la correcció de l'anèmia amb EPO podria millorar l'aportació d'O₂ al cor i millorar la funció cardíaca [56]

Fins a l'actualitat, diversos estudis pilot amb un nombre relativament baix de pacients han avaluat la seguretat i eficàcia de la correcció de l'anèmia fonamentalment amb darbepoetina alfa [57-70]. Recents metaanàlisis mostren que l'ús d'aquest agents comporta uns resultats favorables en termes d'hospitalització, símptomes i efecte neutre en mortalitat [54, 71]. Aquest últim aspecte és important, ja que l'ús d'AEE en estudis fets en pacients renals s'ha associat a major nombre d'esdeveniments cardiovasculars quan s'intenta la total correcció fins a normalització dels nivells d'hemoglobina [72-74]. En aquest sentit, el recentment publicat estudi TREAT (*Trial to Reduce cardiovascular Endpoints with Aranesp Therapy*) [75], estudi multicèntric, doble cec, aleatoritzat controlat amb placebo, que va aleatoritzar 4.038 pacients diabètics tipus 2 amb insuficiència renal i anèmia (ICC en el 33,4% dels pacients), a darbepoetina alfa o placebo va mostrar un nul benefici en termes de morbi-mortalitat cardiovascular (objectiu primari de l'estudi) en aquests pacients. Com a element negatiu, en aquest estudi es va observar un augment de risc d'ictus en els pacients que van rebre el tractament amb darbepoetina alfa. Algunes explicacions per a aquest efecte advers greu poden ser que els pacients que varen rebre darbepoetina alfa varen tenir una mala optimització de l'estat del ferro en comparació amb els pacients del grup placebo i que els pacients en la branca de tractament actiu varen tenir xifres significativament més altes de tensió arterial i major prevalència d'hipertensió arterial. Aquests dos factors podrien haver contribuït a la neutralització del potencial benefici d'aquesta terapèutica.

Aquestes evidències contrasten amb una metaanàlisi recentment publicada on es va avaluar de forma conjunta els resultats obtinguts en els assajos pilot que varen investigar l'ús de darbepoetina alfa de forma controlada i aleatoritzada contra placebo [54] en pacients amb ICC i anèmia. En aquesta metaanàlisi, que va incloure 650 pacients (363 varen rebre darbepoetina i 287 placebo, en un seguiment de 3 mesos a 1 any) es va observar que els pacients tractats amb AEE varen experimentar un menor risc d'hospitalització per IC (RR=0,59; 95% IC 0,41-0,86; p=0,006). No hi va haver diferències significatives en el risc de mortalitat entre els dos grups encara que es va observar una tendència favorable en el grup que va rebre darbepoetina (RR=0,69; 95% IC 0,39-1,23; p=0,21). Tampoc es varen observar diferències en l'aparició d'hipertensió arterial o fenòmens trombòtics entre els dos grups, tot i que l'objectiu era la normalització dels nivells d'hemoglobina [54]. Segons els autors, en contraposició del que es va observar a l'estudi TREAT, l'ús de darbepoetina en els pacients anèmics amb ICC és segura i donen suport a la continuació d'un gran assaig, l'estudi RED-HF (*Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial*) [76]. Aquest és un estudi fase III per avaluar l'ús de la darbepoetina alfa respecte placebo en pacients amb ICC i anèmia amb estat òptim del ferro en termes de morbi-mortalitat. En la *Taula 4* es resumeixen els principals estudis realitzats amb EPO per a la correcció de l'anèmia en pacients amb IC publicats fins l'actualitat. La majoria dels treballs demostren una milloria dels nivells d'hemoglobina, reducció dels marcadors de risc com el NT-proBNP, milloria de la capacitat

TAULA 4 Principals estudis amb agents estimulants de l'eritropoesi (EPO) en pacients amb ICC i anèmia [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65,66, 70]

| Estudi | Disseny | n | Seguiment (mesos) | Hb Basal | CF NYHA | Fàrmac | Dosi | Objectius | Resultats |
|----------------------|-------------------------------------|-------|-------------------|----------|---------|--|--|---|---|
| Silverberg 2000 | Unicèntric No controlat Obert | 26 | 7,2 | 10,2 | III-IV | EPO Fe sacarosa | 2000U/setm 200mg/setm | NYHA FEVE Hospitalització | Milloria de: creatinina, Hb, FEVE, NYHA Reducció Hospitalització |
| Silverberg 2001 | Obert Aleatoritzat | 32 | 8,2 | 10,3 | III-IV | EPO Fe sacarosa | 4000U/setm 200mg/setm | NYHA FEVE Hospitalització Creatinina | Milloria de la NYHA, Hb, FEVE i creatinina Reducció Hospitalització |
| Mancini 2003 | Aleatoritzat Controlat | 26 | 3 | 11 | III-IV | EPO Fe oral | 5000U 3 x setm 325 mg | VO ₂ Max Temps Exercici 6MWD MLWHFQ | Milloria VO2 màx. Milloria QoL |
| Mishra 2005 | Obert Controlat | 55 | 24 | 10,1 | NA | EPO Ferro oral | 50U/Kg 3 x setm 62.5 mg Fe elemental | 6MWD Vol sistòlic Vol diastòlic Mortalitat | Milloria FEVE, 6MWD, Reducció mortalitat |
| Palazzuoli 2006/2007 | Unicèntric ADCCP | 40/51 | 12 | 10,4 | III-IV | EPO Beta + Fe oral vs Placebo+Fe oral | 6000UI 2x setm+ 300 mg Fe oral/dia | NYHA Funció renal Capacitat exercici BNP | Reducció de BNP, taxa ingressos, milloria Hb, NYHA FEVE i remodelat |
| Ponikowski 2007 | MADCCP | 41 | 6 | 11,8 | I-III | Darbepoetina Placebo | 200 mcg | VO ₂ màx NYHA BNP MLHFQ KCCQ | Neutre en NYHA i VO2 màx Milloria Hb i QoL |
| Van Veldhuisen 2007 | MADCCP | 165 | 6 | 11,5 | II-III | Darbepoetina Placebo | Dosi fixa 50 mcg Dosis 0,75 mcg/kg | NYHA FEVI PGA 6MWD MLHFQ KCCQ | Neutre en capacitat exercici, NYHA i FEVE Milloria Hb i QoL Seguretat |
| Ghali 2008 | MADCCP | 319 | 6,5 | 11,4 | I-IV | Darbepoetina Placebo | 0,75 mcg/kg 2x setm | Exercici QOL NYHA Hb | Neutre en capacitat exercici, NYHA i QoL Milloria Hb Seguretat |
| Palazzuoli 2009 | Unicèntric ADCCP | 58 | 12 | < 11.5 | III-IV | EPO Beta + Fe oral vs Placebo+Fe oral | 6000UI 2x setm+ 300 mg Fe oral/dia | Paràmetres Ecocardiogràfics | Reducció de volums ventriculars; milloria de FEVE, milloria de la funció sistòlica longitudinal del ventricle esquerre i dret. Reducció de BNP i Hospitalització |
| Palazzuoli 2011 | Unicèntric ADCCP | 48 | 12 | < 11.5 | III-IV | EPO Beta o Alfa + Fe oral vs Placebo+Fe oral | 6000UI 2x setm+ 300 mg Fe oral/dia | Paràmetres de Laboratori | Reducció de BNP, taxa ingressos, milloria Hb |

NYHA: New York Heart Association; Hb hemoglobina; FEVE: Fracció d' ejecció del ventricle esquerre; 6MWD: prova d'ela marxa dels 6 minuts; MLWHFQ: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; QoL: qualitat de vida; VO2 : consum pic d' oxigen; PGA: Patient Global Assessment; BNP: peptídis natriurètics; NA: no aportada. MADCCP: multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo.

funcional i en alguns casos canvis favorables en paràmetres de remodelat cardíac. Aquest últim aspecte és molt rellevant ja que la milloria dels paràmetres d'estructura i funció cardíaca es consideren un indicador indirecte de milloria de pronòstic. Es postula que més allà de l'efecte de l'EPO sobre els nivells d'hemoglobina, aquesta substància actua afavorint la neoangiogènesi a través de la mobilització de cèl·lules progenitores endotelials i que té un efecte inhibidor de l'apoptosi dels miòcits a nivell cardíac [56].

En aquesta línia, un estudi recentment publicat en pacients amb ICC, però sense anèmia, va demostrar que l'administració d'EPO a baixes dosis, millora aspectes d'estructura i funció cardíaca sense canvis significatius en els nivells d'hemoglobina [77]. Els autors varen dur a terme un estudi aleatoritzat, controlat amb placebo, doble cec, unicèntric per avaluar l'efecte de 35 UI/Kg d'EPO beta per via subcutània un cop per setmana respecte placebo durant 6 mesos després de 3 setmanes del tractament percutani de malaltia coronària significativa. Els pacients van ser inclosos si tenien una lesió en el segment proximal de l'artèria descendent anterior, l'artèria coronària dreta o circumflexa i tenien insuficiència cardíaca simptomàtica.

L'objectiu primari de l'estudi va ser el canvi individual de la FEVE als 6 mesos i els secundaris varen ser: seguretat, els canvis en els nivells de NT-proBNP als 6 mesos i els canvis en pic de VO_2 al final de seguiment. Van completar l'estudi 24 pacients (13 en el grup EPO i 11 en el grup placebo). El grup de tractament actiu amb dosis baixes d'EPO va experimentar una milloria significativa de la fracció d'ejecció global, mesurada per ecocardiografia (EPO: Δ FEVE $5,2 \pm 2,0\%$, $p = 0,013$; placebo: Δ FEVE $0,3 \pm 1,6\%$, $p = 0,851$, $p = 0,019$ per a la diferència entre els grups) i per ressonància magnètica cardíaca (EPO: Δ FEVE $3,1 \pm 1,6\%$, $p=0,124$; placebo: Δ FEVE $-1,9 \pm 1,2\%$, $p=0,167$; $p = 0,042$ per a la diferència entre el grups) sense canvis significatius en els nivells d'hemoglobina. L'NT-proBNP va disminuir en ambdós grups sense diferències significatives. Aquests resultats donen força a rol extrahematològic de l'EPO en el maneig d'aquests pacients.

Ferroteràpia en pacients amb anèmia i ICC

Disposem de diverses preparacions per a l'administració de ferro en aquests pacients. Cal comentar que l'ús de ferro oral no ha estat formalment avaluat en pacients amb ICC.

El fet que en processos amb base inflamatòria com la ICC la seva absorció oral possiblement estigui reduïda, en resposta a l'augment de síntesi de l'hepcidina, ha fet decantar l'avaluació de la ferroteràpia cap al terreny de la via parenteral, especialment com a conseqüència de l'existència de preparacions de ferro endovenós segures i ben tolerades [55]. A favor de la hipòtesi que el ferro oral en pacients amb ICC i anèmia tindria un paper limitat, en un estudi unicèntric, doble

cec, aleatoritzat controlat amb placebo en què es va avaluar la correcció de l'anèmia amb EPO en pacients amb ICC i disfunció sistòlica, i en què les dues branques de l'estudi varen rebre ferro oral, no es va incrementar l'hemoglobina de forma significativa en el grup tractat amb placebo i ferro oral. Encara que aquest estudi no es va dissenyar per tal de avaluar aquesta hipòtesi, aporta una prova indirecta de la possible pobra eficàcia de la via oral per a la ferroteràpia en pacients amb ICC simptomàtics [60,61].

En l'àmbit de la ICC s'ha avaluat fonamental l'ús del ferro sacarosa i de la carboximaltosa fèrrica [55]. La diferència entre les diverses molècules de ferro d'ús parenteral radica en la coberta carbohidratada que és el que li confereix estabilitat al complex ferro-carbohidrat i modula la velocitat d'alliberament del ferro elemental. Això comporta diferències en termes de seguretat, risc d'anafilaxi i toxicitat respecte altres preparats com el ferro dextrosa [78].

El ferro sacarosa és un complex d'hidròxid de ferro III associat a un carbohidrat (sacarosa). En condicions fisiològiques és molt estable. Pel seu pes molecular no s'elimina per via renal, ni diàlisi. A diferència d'altres molècules no és fagocitat per les cèl·lules del parènquima hepàtic (dany potencial cel·lular), cosa que millora el seu perfil de seguretat. És més biodisponible per a l'eritropoesi que el ferro dextrà. Un cop administrat s'uneix ràpidament a proteïnes plasmàtiques, principalment la transferrina i després a la ferritina [78, 79].

El ferro sacarosa no té immunogenicitat ni s'associa a reaccions anafilàctiques fatals encara que s'han reportat reaccions anafilactoides o pseudoal·lèrgiques (taxa del 0,0046%) [79].

La carboximaltosa fèrrica és un complex fèrric de polímer de carbohidrats (maltosa) amb una alta afinitat per al seu dipòsit a nivell de la medul·la òssia. La seva vida mitjana és de 7 a 12 hores. La seva eliminació renal és mínima. Els avantatges de la carboximaltosa fèrrica radiquen en un millor perfil de seguretat ja que permet l'aplicació d'una gran dosi de ferro en una sola administració (fins a 1000 mg) [80].

Diversos estudis han avaluat la seguretat i eficàcia de l'administració de ferro parenteral en pacients amb ICC, anèmia i/o dèficit de ferro. En un estudi obert no controlat [81], Bolger et al., van tractar 16 pacients amb ICC, anèmics amb dèficit de ferro amb ferro sacarosa. Després d'un seguiment de 92 ± 6 dies, es va observar un augment de l'hemoglobina d' $11,2 \pm 0,7$ g/dL a $12,6 \pm 1,2$ g/dL, una milloria de la classe funcional de l'NYHA, una milloria en la qualitat de vida mesurada amb el qüestionari *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, i milloria en la distància en la prova de la marxa dels 6 minuts.

A l'any 2007, Toblli et al. varen publicar un assaig unicèntric, aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo en 40 pacients amb ICC, anèmia i disfunció renal (CRAS)[82]. Els pacients varen rebre ferro intravenós (sacarat) (n = 20) o solució salina fisiològica (n = 20) durant 5 setmanes. El tractament actiu va demostrar un augment significatiu de l'hemoglobina, una milloria de la funció renal, de la qualitat de vida i una reducció dels nivells dels pèptids natriurètics. Això es

va acompanyar de canvis favorables en el grup que va rebre ferro en termes de funció sistòlica i distància caminada en el test de 6 minuts.

En aquesta mateixa línia, l'estudi FERRIC (*Ferric Iron Sucrose in Heart Failure*) [83] va comparar de forma aleatòria, oberta, la correcció del dèficit de ferro en pacients anèmics i no anèmics en termes de capacitat funcional (pic de VO₂) en un total de 35 pacients (aleatorització 2:1) durant 16 setmanes. Es va observar una milloria modesta de l'hemoglobina, una tendència a la milloria de l'objectiu primari que sí va ser significativa en el subgrup de pacients anèmics. Els pacients que varen rebre tractament varen millorar de forma significativa la seva percepció de símptomes independentment de la presència o absència de l'anèmia.

L'Estudi FERRIC va servir com a pilot de l'estudi més gran publicat fins a la data actual amb ferro parenteral en pacients amb ICC, i dèficit de ferro amb o sense anèmia: estudi FAIR-HF (*Ferinject Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure*) [84,85]. Aquest va ser un estudi multicèntric, internacional, aleatoritzat, doble cec controlat amb placebo en que 459 pacients amb ICC en classe funcional II-III varen rebre carboximaltosa fèrrica o placebo (2:1) durant 24 setmanes. L'objectiu primari de l'estudi va incloure la classe funcional de la NYHA i canvis en el PGA (*Patient Global Assessment*), que és una escala subjectiva de milloria. El grup de tractament actiu va rebre 200 mg de ferro carboximaltosa setmanals fins a la correcció del dèficit i després una dosi de manteniment mensual, fins a completar el seguiment en l'objectiu primari i del de seguretat. Els pacients inclosos tenien una FEVE menor del 40% si eren classe funcional II de l'NYHA o menor del 45% si eren classe funcional III de l'NYHA, i una hemoglobina entre 9,5 i 13,5 g/dL. En aquest estudi es va observar una milloria significativa dels dos objectius primaris en el grup que va rebre ferro, ja evident des de la setmana 4 de tractament. També es va demostrar una milloria molt significativa en la distància caminada en el test de 6 minuts i en la qualitat de vida mesurada amb el qüestionari específic per a pacients amb ICC *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) i el qüestionari genèric EQ-5D (*EuroQoL 5 dimensions*). Els esdeveniments adversos varen ser més freqüents en el grup placebo. Es va observar una menor taxa de mortalitat i d'ingressos en la branca que va rebre tractament actiu, encara que aquestes diferències no varen ser significatives (l'estudi no estava dissenyat per donar resposta a aquestes variables, que es van explorar per aspectes de seguretat). Aquest estudi ha fonamentat les bases per considerar no només l'anèmia, sinó també el dèficit de ferro com a blanc terapèutic en pacients amb ICC [84, 85]. És de destacar que aquest estudi fonamentés la seva valoració d'eficàcia en objectius centrats en el pacient.

Tractament del CRAS en pacients amb ICC: necessitats no cobertes

Com ja hem comentat abans, queda establert que les causes d'anèmia en pacients amb ICC són múltiples, sovint coexistents i encara que existeixen algunes evidències sobre els beneficis del seu tractament amb eritropoetina (EPO) i/o ferro parenteral [54,84-86], no existeix un consens establert sobre la seguretat i eficàcia d'aquest esquema de tractament.

Per això, l'actitud generalitzada entre els professionals és considerar que la detecció de l'anèmia és important en el procés de diagnòstic i seguiment del pacient amb ICC i que a hores d'ara, la seva correcció precisa d'assajos a gran escala per ésser finalment validada [76].

L'estudi RED-HF està actualment incloent pacients per avaluar l'impacte de la correcció de l'anèmia amb darbepoetina alfa en termes de morbi-mortalitat i donar resposta a la manca d'evidència actual [76].

Una de les limitacions de l'estudi RED-HF i dels assajos pilot previs és que estan molt lluny d'incloure els pacients prototípics que trobem en la practica diària: els seus criteris d'inclusió promouen el reclutament de pacients amb FEVE reduïda i etiologia fonamentalment isquèmica. Caldrà veure si aquest estudi millorarà la representativitat de pacients de gènere femení, classe funcional avançada, funció renal anormal i pacients de major edat, aspectes que els estudis disponibles no han complert en general [54,71,76]. Aquesta població de pacients poc representada en els estudis disponibles o en marxa que hem comentat, configuren un gran grup de pacients amb CRAS amb molt mal pronòstic, sense alternatives terapèutiques i en els que l'evidència sobre el tractament de l'anèmia és, i possiblement serà, una autèntica necessitat no coberta [11, 33, 36].

Pel que fa als estudis que han avaluat la teràpia combinada amb EPO i ferro endovenós, també podem enumerar diverses limitacions [65-69]:

- han inclòs pacients amb IRC en estadis molt avançats (molts d'ells en prediàlisi) i substancialment diferents als pacients amb CRAS i IRC en estadis III-IV que més abunden en les consultes especialitzades d'ICC
- han avaluat els resultats en un període a curt termini
- no han inclòs pacients amb FEVE preservada

Podem dir, doncs, que hi ha una manca d'informació (evidence gap) sobre l'efecte a llarg termini del tractament combinat de ferro endovenós i EPO en pacients amb CRAS en base a la presència d'ICC, anèmia, classes funcionals persistents III-IV, major edat amb criteris d'IRC en les seves etapes més inicials o intermèdies i sense alternatives de tractament.

Per tal d'avaluar l'efecte de la teràpia combinada en aquest últim grup de pacients, es va dur a terme un dels treballs de recerca que conforma la present tesi, mitjançant un estudi pilot unicèntric per explorar l'efecte a llarg termini de la teràpia combinada amb EPO i ferro sacarosa intravenosa sobre els nivells d'hemoglobina, els nivells de pèptids natriurètics i l'evolució clínica de pacients amb ICC avançada, disfunció renal lleu a moderada i anèmia (CRAS) que no eren candidats per a altres alternatives de tractament: una tipologia de pacient no inclosa en els assajos prèviament comentats i que, com hem assenyalat, previsiblement no seran inclosos en futurs assajos internacionals [87].

La qualitat de vida relacionada amb la salut: nous indicadors d'eficàcia en el pacient amb ICC contemporani

Nous i vells objectius de resultat

Els objectius principals del tractament de pacients amb ICC, tal i com estableixen les GPC de la Societat Europea de Cardiologia (*European Society of Cardiology, ESC*)[5], són millorar la qualitat de vida, reduir la mortalitat i reduir l'hospitalització per aquesta síndrome.

La creixent edat dels pacients amb ICC ha plantejat la necessitat de disposar de nous indicadors d'eficàcia que vagin en la línia dels objectius plantejats per l'ESC [3,27-29,88] amb la finalitat que:

- donin resposta a la nova realitat del pacient amb ICC
- siguin rellevants per al pacient
- siguin rellevants per al professional
- siguin rellevants per al sistema
- permetin dur a terme assajos clínics per tal d'avaluar l'eficàcia dels nous tractaments amb un cost de desenvolupament raonable

Com que la ICC és una malaltia de naturalesa progressiva, amb alta mortalitat i molta repercussió en símptomes i funcionalisme del pacient, els nous objectius d'avaluació d'eficàcia haurien de poder reflectir el símptomes i la percepció subjectiva del pacient pel que fa al seu estat de salut [27-29, 89].

Fins ara la mortalitat és considerada com l'objectiu primari més important per a l'avaluació dels nous tractament amb implicacions regulatòries. Aquest és un esdeveniment fort i fàcil de mesurar, però té diversos inconvenients [28]:

- es tracta de la manifestació final de la malaltia
- la majoria de pacients en un assaig no contribueixen a la seva aparició
- negligeix la visió del curs del pacient sota un determinat tractament

En contraposició a la mortalitat, la QVRS proporciona una informació bàsica sobre els efectes d'una malaltia i el seu tractament en els pacients vius i en els que finalment acaben morint. A més sabem que els seus resultats correlacionen molt bé amb la severitat de la malaltia, amb l'impacte funcional de la mateixa i la pròpia mortalitat [10,90]. A això cal afegir que és un factor rellevant per al pacient, per al professional i per al sistema, essent aquest últim aspecte molt important, ja que la seva avaluació permet fer aproximacions de cost-eficàcia [10, 29, 90-92] dels nous i vells tractaments.

La visió de la mesura de la QVRS com a indicador d'eficàcia és especialment important en la població actual de pacients amb ICC. En molts d'aquests pacients, l'expectativa de la milloria de la QVRS estaria per davant d'una reducció en l'expectativa en la seva *quantitat* de vida, aspecte que s'ha definit com *survival-QoL trade-off* (balanç entre QVRS i expectativa de vida expressada de forma preferencial per a cada pacient) [29, 93].

En conseqüència, un tractament que fa que la gent se senti millor, encara que no tingui impacte sobre la morbiditat o la mortalitat (efecte neutre), podria tenir un valor molt alt per als pacients i els professionals que els tracten [29, 93]. Per tant, calen instruments de mesura de la QVRS que siguin factibles per als pacients atesos en la pràctica diària i cal que aquests instruments estiguin validats en el nostre entorn per assegurar-ne la fiabilitat i aplicabilitat.

La qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS): aportacions en el procés clínic i de recerca i necessitat de disposar d'instruments de mesura validats en el nostre entorn

La QVRS es defineix com els aspectes de les nostres vides que estan fortament influenciats o dominats de forma significativa per la percepció de benestar físic i/o mental. La QVRS neix de la interacció del concepte personal d'estat de salut i del concepte de qualitat de vida. La qualitat de vida s'entén com el nivell de satisfacció amb els diversos aspectes de la vida (*Figura 8*) [10, 89].

La QVRS és una mesura multidimensional que pot ser desglossada en quatre aspectes fonamentals: condició física, benestar psicològic, activitats socials i diàries. S'han utilitzat diversos mètodes per mesurar la QVRS.



FIGURA 8 Elements que integren el concepte de qualitat de vida relacionada amb la salut

Bàsicament, diferenciem entre mesures d'estat de salut (*health status*) i mesures de valor de la salut. Les mesures d'estat de salut inclouen la mesura de la limitació física, adequació del comportament del pacient envers la malaltia, símptomes i sentiments del pacient en relació a la condició que l'afecta, mentre que les mesures de valor inclouen dades habitualment usades en les anàlisis de cost-eficàcia, com les anomenades *utilitats* o TTOs (*time-to-trade-off*) [10, 89, 93, 94].

Les mesures d'estat de salut, que habitualment nosaltres relacionem amb el clàssic qüestionari de QVRS, poden ser genèrics o específics de la malaltia o condició. Els avantatges dels qüestionaris genèrics són que mesuren aspectes afectats de forma general en qualsevol procés crònic i permeten comparacions entre patologies. Els avantatges dels qüestionaris específics són que mesuren de forma fina l'impacte de la malaltia sobre la QVRS i permeten detectar canvis significatius en les intervencions terapèutiques o el pas del temps i l'evolució progressiva de la malaltia [95].

La monitorització de l'evolució dels pacients amb ICC per part dels professionals de la salut es fa amb diversos mètodes:

- seguiment de mesures objectives
 - FEVE
 - pèptids natriurètics
 - distància caminada en el test de 6 minuts
 - consum d'oxigen pic (pic VO_2)
- mesures més subjectives (més freqüentment en la pràctica habitual)
 - classe funcional de la NYHA.

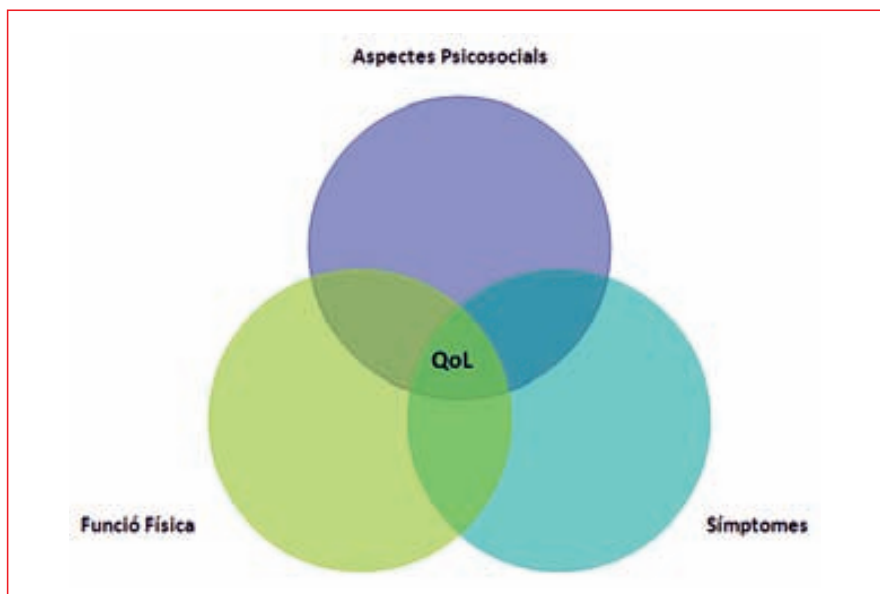


FIGURA 9 La percepció del nivell de qualitat de vida a la ICC i altres condicions cròniques és el fruit de la integració de la percepció dels símptomes, l'estat de funció física i els aspectes psicosocials de l'individu

El problema que presenten aquest indicadors són diversos [5,95-98]:

- mostren una pobra correlació amb la percepció subjectiva per part del pacient
- tenen una alta variabilitat intra i interobservador (classe funcional de la NYHA)
- cost elevat i escassa disponibilitat en alguns entorns

Com a contrapunt, la QVRS ens dóna informació directa des de la perspectiva del pacient en tant que reflecteix l'impacte de la malaltia sobre la seva percepció de benestar i capacitat per dur a terme les seves activitats quotidianes. En aquest sentit aporta una informació addicional del pacient no disponible a partir d'altres mesures clíniques o funcionals habitualment usades a la ICC [97, 99, 100]. La seva multidimensionalitat, aglutinant informació sobre símptomes, limitació funcional, aspectes psicològics, nivell d'autocura, impacte social i en les activitats de la vida diària ens dóna una perspectiva molt completa del pacient (*Figura 9*), susceptible de ser mesurada i avaluada en el seu canvi amb diverses intervencions terapèutiques o per l'efecte de la progressió de la malaltia. Per això, la fortalesa d'aquestes mesures es reflecteix en la demostrada associació entre el nivell de QVRS a la ICC i l'evolució clínica dels pacients en termes de mortalitat i morbiditat [10, 90, 92, 101].

No és estrany que l'interès en incorporar la valoració de la QVRS en el procés d'avaluació i seguiment de pacients amb ICC, hagi comportat el desenvolupament de diversos qüestionaris específics per a la seva valoració. Entre els més destacats, trobem:

- *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) [102]
- *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) [95,103]
- *Quality of Life Questionnaire for Severe Heart Failure* [104]
- *Chronic Heart Failure Questionnaire* [105]
- *Chronic Heart Failure Assessment Tool* [106]
- *Left Ventricular Dysfunction Questionnaire* [107].

De tots ells, el KCCQ és un dels instruments més apreciats en clínica i en recerca per a la valoració específica de la QVRS en pacients amb ICC. Això és perquè, a més d'incloure les mesures i dominis clàssics de la resta de qüestionaris (limitació física, símptomes, limitació social i activitats de vida diària), incorpora una valoració en el canvi de símptomes, descriu no només la càrrega que comporten, sinó també la seva freqüència i inclou una descripció del nivell d'autocura dels pacients [102]. Aquests factors l'han convertit en un dels qüestionaris de QVRS més usat en els assajos internacionals que han avaluat diverses estratègies terapèutiques a la ICC [84, 108].

El KCCQ [102] (annex 1) és un instrument autoadministrat de QVRS específic per a la ICC que està compost de 23 ítems i 7 dimensions: limitació física, símptomes (estabilitat, freqüència i severitat dels mateixos), autocura, qualitat de vida i limitació social. Va ser desenvolupat el 1999 per Spertus i Green. Les opcions de resposta dels ítems són escales de tipus Likert de 5, 6 o 7 punts (1-5, 1-6, 1-7), i la puntuació de cada una de les dimensions té un rang teòric que va de 0 a 100 essent 100 el millor estat de salut. Els dominis comentats abans consten de diverses preguntes: el domini de limitació física consta de la pregunta 1 que es desglossa en 6 ítems, el domini que recull els símptomes engloba, pel que fa a freqüència, les preguntes 3, 5, 7 i 9; a severitat, les preguntes 4, 6 i 8, i a estabilitat o canvi en el temps, la pregunta 2. El domini que recull informació sobre l'autocura engloba les preguntes 10 i 11, el domini que interroga sobre qualitat de vida inclou les preguntes 12-14, mentre que el domini sobre limitació social engloba la pregunta 15 que té 4 ítems.

Malgrat que es defineixen diverses puntuacions sumàries, les més usades són el *Total Symptom Score* (TSS, sumari de símptomes total) que engloba la suma dels ítems que conformen el domini de símptomes quant a càrrega i freqüència dels mateixos, el *Clinical Summary Score* (CSS, sumari clínic) que és la suma del domini de limitació física i TSS i el *Overall Summary Score* (OSS, puntuació sumària total), que comprèn el CSS i els dominis de qualitat de vida i limitació social [102].

El KCCQ és d'un dels qüestionaris més utilitzats, especialment en el camp dels assaigs clínics i ha demostrat unes propietats mètriques adequades en diversos estudis. No obstant, les propietats mètriques de la seva adaptació lingüística de la versió espanyola, no han estat avaluades fins ara.

És per aquest motiu que l'objectiu del segon treball de recerca que conforma aquesta tesi va ser dur a terme la validació d'aquest instrument en la seva versió espanyola. Aquest treball d'investigació va dur a terme una avaluació de la factibilitat, fiabilitat (reproductibilitat), validesa i sensibilitat al canvi de la versió espanyola del KCCQ en situació de pràctica clínica habitual en consultes externes de cardiologia o medicina interna especialitzades en ICC. En aquest sentit, la factibilitat és adequada quan recull tot l'espectre de possibles situacions del pacient que s'avalua, la validesa es fonamenta en la correlació del qüestionari amb altres mesures de qualitat de vida i altres mesures clíniques relacionades (com per exemple la capacitat funcional), la fiabilitat es basa en la consistència en les respostes quan s'administra el test a un mateix pacient en diverses ocasions, mentre que la sensibilitat al canvi reflecteix la capacitat de detectar canvis clínics en els pacients quan aquests els presenten (empitjorament o millora).

L'objectiu final d'aquest treball és poder disposar d'una eina validada en el nostre entorn per a la mesura de la QVRS i així poder usar aquesta mesura en qualsevol de les seves dimensions: assistencial i de recerca [109].

Justificació i objectius

Justificació

El pacient contemporani amb ICC és un pacient amb un perfil substancialment diferent al del pacient inclòs en els assajos clínics. L'edat avançada, el perfil de funció sistòlica i les comorbiditats compliquen el seu maneig que presenta necessitats no cobertes per l'evidència actual. Això fonamenta la justificació per aprofundir en la recerca clínica d'aquests pacients.

La motivació d'aquesta tesi, que es presenta com compendi de publicacions i està integrada per dos treballs de recerca que es reproduïxen a continuació, és la necessitat de donar resposta a dos aspectes emergents: la predominança en la pràctica habitual de pacients amb una elevada taxa de comorbiditat i, d'altra banda, la desviació de l'atenció per part del clínic i investigador cap a la valoració de l'eficàcia usant mesures centrades en el pacient.

El primer d'aquests aspectes emergents s'enfronta, a més, a una manca d'evidència respecte l'abordatge terapèutic de la ICC en el pacient comòrbid i en el maneig de la pròpia comorbiditat.

En aquest sentit, en el primer dels treballs (subprojecte 1) [87], s'explora el pes d'una de les més destacades comorbiditats en aquest tipus de pacient per la seva freqüència, el seu impacte funcional i de pronòstic com l'anèmia, especialment quan s'associa de forma ominosa a la disfunció renal conduint a l'aparició de la Síndrome d'Anèmia Cardio- Renal (CRAS). En aquest treball, específicament, s'avalua l'aproximació terapèutica de l'anèmia amb l'ús combinat de dos fàrmacs per al seu tractament: l'EPO i el ferro endovenós.

El segon dels treballs presentats (subprojecte 2) [109] du a terme la validació del qüestionari de QVRS més complet de què disposem en l'actualitat per pacients amb ICC: el KCCQ, per tal de garantir la fiabilitat, validesa i aplicabilitat en el pacient contemporani del nostre entorn geogràfic i cultural. Aquest treball parteix de la constatació que en el conjunt de pacients amb ICC que ens trobem en la pràctica diària, la qualitat de vida ha esdevingut una informació vital en la presa de decisions clíniques i en la planificació de la recerca de nous tractaments. En conseqüència, la disponibilitat d'un instrument fiable que permeti la mesura de la QVRS com a objectiu d'eficàcia centrat en el pacient, justifica el desenvolupament d'aquest segon treball de recerca.

Un dels aspectes més importants dels dos subprojectes ha estat dur a terme el procés d'investigació clínica en grups de pacients amb ICC que reflecteixin la pràctica habitual en el nostre entorn sanitari. En aquest sentit, les característiques d'edat, funció cardíaca i comorbiditat de la població estudiada haurien de permetre una aplicabilitat real dels resultats en la nostra pràctica diària.

Així, en el subprojecte 1, es varen incloure pacients atesos en un Programa d'ICC multidisciplinària en què no existeix criteris restrictius de selecció a banda de patir ICC i presentar elements que suggereixin alt risc (fonamentalment ingressos previs). Com a conseqüència d'això, es varen incloure pacients anyosos amb un elevat índex de comorbiditat i símptomes avançats. En el subprojecte 2, es varen incloure pacients amb una edat, no tant avançada però superior a la dels assajos clínics i, que de forma consecutiva, eren seguits en consultes habituals en tota la geografia espanyola. En aquest segon treball, la funció sistòlica, l'edat o la comorbiditat no varen ser un criteri d'exclusió. Per aquests motius, pensem que els dos treballs de recerca que conformen aquesta tesi, permeten una avaluació adequada del objectius que ens plantejàvem en el moment del seu disseny i que especifiquem a continuació.

Objectius específics

Subprojecte 1

- **Article del subprojecte 1:** *A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes.* Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. *Journal of Cardiac Failure* 2009;15(9):727-735.
- **Objectiu Subprojecte 1:** Avaluar l'efecte a llarg termini del tractament combinat amb ferro sacarosa intravenós i eritropoetina recombinant humana beta en els nivells d'hemoglobina, nivells de pèptids natriurètics (NT-proBNP), símptomes i morbi-mortalitat de pacients ancians amb ICC avançada, insuficiència renal crònica lleu o moderada i anèmia (CRAS) no candidats a altres alternatives terapèutiques.

Subprojecte 2

- **Article del Subprojecte 2:** *Validación de la versión española del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.* Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, Manito N, Crespo-Leiro MG,

Gómez-Bueno M, Ferrer M, Artigas R, Zapata A, Elosua R, en representació del grup de investigadors del VALIC-KC. Rev Esp Cardiol. 2011;64(1):51–58.

- **Objectius del Subprojecte 2:** Avaluar la factibilitat, la fiabilitat, la validesa i la sensibilitat al canvi de la versió espanyola del qüestionari de qualitat de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire en situació de pràctica clínica habitual en consultes externes especialitzades d'ICC.

Mètodes i resultats

Subprojecte 1

Article publicat fonamental

- A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. **Comin-Colet J**, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. Journal of Cardiac Failure_2009;15(9):727-735.

Clinical Trial

A Pilot Evaluation of the Long-term Effect of Combined Therapy With Intravenous Iron Sucrose and Erythropoietin in Elderly Patients With Advanced Chronic Heart Failure and Cardio-Renal Anemia Syndrome: Influence on Neurohormonal Activation and Clinical Outcomes

JOSEP COMÍN-COLET, MD,^{1,2,3} SONIA RUIZ, MD,¹ MERCÈ CLADELLAS, PhD, MD,^{2,3} MARCELO RIZZO, MD,¹ ADRIANA TORRES, MD,¹ AND JORDI BRUGUERA, MD^{1,3}

Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background: The prognosis in elderly patients with advanced chronic heart failure (CHF) and cardio-renal anemia syndrome (CRAS) is ominous, and treatment alternatives in this subset of patients are scarce.

Methods and Results: To assess the long-term influence of combined therapy with intravenous (IV) iron and erythropoietin (rHuEPO) on hemoglobin (Hb), natriuretic peptides (NT-proBNP), and clinical outcomes in elderly patients with advanced CHF and mild-to-moderate renal dysfunction and anemia (CRAS) who are not candidates for other treatment alternatives, 487 consecutive patients were evaluated. Of them, 65 fulfilling criteria for entering the study were divided into 2 groups and treated in an open-label, nonrandomized fashion: intervention group (27, combined anemia therapy) and control group (38, no treatment for anemia). At baseline, mean age was 74 ± 8 years, left ventricular ejection fraction was 34.5 ± 14.1 , Hb was 10.9 ± 0.9 g/dL, creatinine was 1.5 ± 0.5 mg/dL, NT-proBNP was 4256 ± 4952 pg/mL, and 100% were in persistent New York Heart Association (NYHA) Class III or IV. At follow-up (15.3 ± 8.6 months), patients in the intervention group had higher levels of hemoglobin (13.5 ± 1.5 vs. 11.3 ± 1.1 ; $P < .0001$), lower levels of natural log of NT-proBNP (7.3 ± 0.8 vs. 8.0 ± 1.3 , $P = .016$), better NYHA functional class (2.0 ± 0.6 vs. 3.3 ± 0.5 ; $P < .001$), and lower readmission rate (25.9% vs. 76.3%; $P < .001$). In the multivariate Cox proportional hazards model, combined therapy was associated with a reduction of the combined end point all-cause mortality or cardiovascular hospitalization (HR 95%CI 0.2 [0.1-0.6]; $P < .001$).

Conclusion: Long-term combined therapy with IV iron and rHuEPO may increase Hb, reduce NT-proBNP, and improve functional capacity and cardiovascular hospitalization in elderly patients with advanced CHF and CRAS with mild to moderate renal dysfunction. (*J Cardiac Fail* 2009;15:727-735)

Key Words: Anemia, intravenous iron, erythropoietin, natriuretic peptides, chronic heart failure, chronic renal failure.

From the ¹Department of Cardiology, Heart Failure Program, Hospital del Mar (IMAS), Barcelona, Spain; ²Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona (UAB), Barcelona, Spain and ³Municipal Institute of Medical Research, Hospital del Mar (IMAS), Barcelona, Spain.

Manuscript received October 8, 2008; revised manuscript received May 4, 2009; revised manuscript accepted May 12, 2009.

Correspondence to: Josep Comín-Colet, Programa d'Insuficiència Cardíaca, Servei de Cardiologia, Hospital del Mar (IMAS), Passeig Marítim 25-29, E-08003 Barcelona, Catalonia, Spain. Tel: 93-248-3118; Fax: 93-248-33-98; E-mail: jcomin@hospitaldelmar.cat

The authors have no conflicts of interest.

1071-9164/\$ - see front matter

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.cardfail.2009.05.010

Despite recent advances in the treatment of chronic heart failure (CHF), the prognosis of this condition is still very poor,¹ particularly in the group of elderly patients fulfilling criteria of advanced CHF, chronic renal failure, and anemia, the so-called cardio-renal anemia syndrome (CRAS).²⁻⁴ This subset of patients have been underrepresented in randomized controlled trials; thus, information about alternative therapies for their management in this advanced stage of the disease is scarce.²

In the setting of advanced CHF, anemia is common and an independent predictor of poor outcome.³⁻⁷ Several factors

have been suggested to be involved in the pathogenesis of the anemia of these severe CHF patients. In most patients, all of these factors converge into inadequate handling of iron (with reduced absorption from the gut and reduced release from iron stores) and a relative endogenous erythropoietin deficiency leading to anemia, the so-called anemia of chronic disease.⁸ This hypothesis has generated an increasing interest in the potential use of intravenous (IV) iron supplementation and human recombinant erythropoietin (rHuEPO) for correcting the anemia associated with CHF.

The effect of treatment with intravenous iron alone or rHuEPO alone is being tested in large randomized controlled trials, and preliminary data suggest that this approach is safe and may be effective in CHF.^{9–17} However, in most of the published studies, the effect of correction of anemia has been evaluated in the short term and elderly patients with advanced CHF and renal dysfunction have been poorly represented. Only a few small studies with combined therapy with IV iron and subcutaneous rHuEPO have been conducted in elderly patients with CRAS, most of them with advanced CHF criteria and showing encouraging results in terms of reduction of morbidity and functional improvement.^{18–20} However, these studies evaluated this approach for a relatively short period, including mostly patients with advanced chronic kidney disease (CKD) and excluded patients with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF); thus, there is a lack of information about the long-term effect of combined therapy with IV iron and rHuEPO in persistent New York Heart Association (NYHA) Class III-IV anemic elderly patients with advanced CHF criteria in earlier stages of renal dysfunction and with no other treatment alternatives. To evaluate the effect of combined therapy in this latter group of patients, we conducted a single-center pilot evaluation to explore the long-term effect of combined therapy with rHuEPO and IV iron sucrose on pro-natriuretic peptide type B (NT-proBNP) and clinical outcomes in elderly patients with advanced CHF, mild-to-moderate renal dysfunction, and anemia (CRAS) who were not candidates for other treatment alternatives.

Methods

Study Design and Patients

The study was designed as a single-center, open-label, non-randomized pilot evaluation to explore the long-term effect of combined therapy with rHuEPO and IV iron sucrose on NT-proBNP and clinical outcomes in patients with advanced CHF, mild-to-moderate renal dysfunction, and anemia (CRAS) in patients who were not candidates for other treatment alternatives. Inclusion criteria were: stable advanced CHF based on the European Society of Cardiology diagnostic criteria,¹ anemia based on the presence of the World Health Organization criteria for the diagnosis of anemia in 2 consecutive full blood counts (Hb <13.0 g/dL in men; hemoglobin [Hb] <12.0 g/dL in women)²¹ in the absence of clinically evident fluid retention, and mild-to-moderate renal dysfunction, defined as National Kidney Foundation CKD stages II-IV or creatinine <3 mg/dL.³ Because specific criteria

for advanced CHF were lacking when the study was designed,² advanced CHF was defined as persistent NYHA Class III-IV for more than 1 month, on optimal medical treatment (or attempts to optimize it), 2 or more fluid retention episodes requiring IV furosemide in the last 12 months or hospitalization for CHF in the last 6 months, and no options for other treatment alternatives. Primary end points were the differences in Hb concentrations and the amino-terminal fragment of the NT-proBNP levels between baseline and the end-of-study values. Secondary end points were the rates of cardiovascular hospitalization (unplanned), all-cause death, and the combined end-point of all-cause death or cardiovascular hospitalization. Laboratory parameters and clinical status were evaluated at inclusion and every 4 to 6 weeks thereafter until death occurred or follow-up was censored (end of January 2007). Cardiovascular hospitalization and vital status were recorded between inclusion and time of death in those who died or between inclusion and the end of January 2007 in those who remained alive. End-of-study laboratory parameters were defined as those values obtained in stable condition immediately before clinical follow-up was ended either because the patient died or, in those who remained alive, when clinical follow-up was censored.

Between January 2004 and January 2007, 487 consecutive patients in stable condition referred to our multidisciplinary outpatient heart failure program were evaluated and screened to be included in the present study. Process for screening and selection of patients is represented in Fig. 1. The study protocol conformed with the principles outlined in the Declaration of Helsinki, was approved by our local review board, and patients gave their consent to participate. At entry, relevant clinical and demographic information, NYHA functional class, current medical therapy, and the most recent LVEF evaluation were recorded. A LVEF >45% defined preserved left ventricular systolic function as suggested in previous multicenter trials.²² At baseline, the level of self-care behavior was evaluated using the European Self-care Behaviour Scale.²³ All patients were treated and followed in our nurse-led multidisciplinary heart failure unit. The cause of anemia was evaluated in all anemic patients (200) and, specifically, secondary causes of anemia including folic acid or vitamin B12 deficiency, hypothyroidism, and active occult gastrointestinal bleeding were all ruled out. Other causes for exclusion from the study, besides those expressed in Fig. 1, were: significant primary valvular disease, Hb levels <8.5 g/dL, contraindication to rHuEPO or IV iron administration of any cause, active malignancy, a history of acquired iron overload or hemochromatosis, chronic liver disease (liver function enzymes >3 times the upper limit of normality in our laboratory), and the presence of an active infection.

Of 200 patients with anemia, only 65 patients met the inclusion and exclusion criteria, and these formed the final study group. Allocation into intervention or control groups was based on the acceptance or refusal of correction of anemia with combined therapy (open-label nonrandomized design); thus, randomization was not performed and treatment was administered in an open-label fashion.

Treatment Protocol for Correction of Anemia

In the intervention group, patients received the combination of subcutaneous rHuEPO and IV iron. The rHuEPO (Epoetin beta, Neorecormon, F. Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland) was given once per week at a starting dose of 4000 U; the dose was adjusted as necessary to achieve and maintain a target Hb between 12.5 g/dL and 14.5 g/dL. Therapy with rHuEPO was stopped if Hb was >14.5 and reinstated when Hb was lower than this value

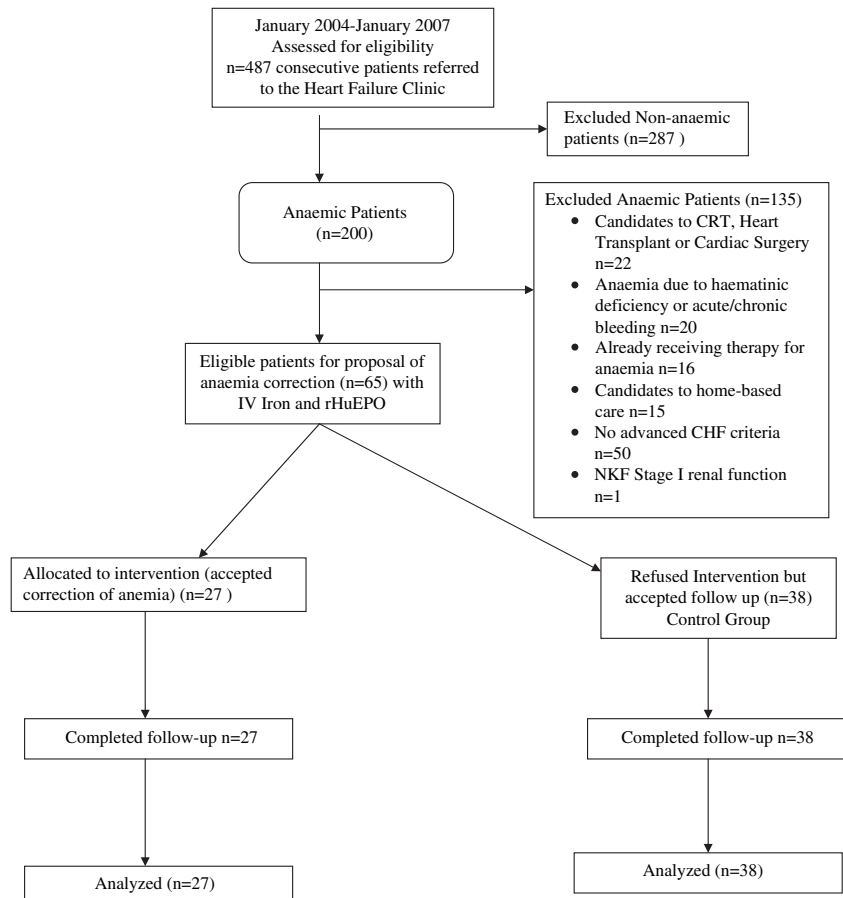


Fig. 1. Flow chart of patients screened and selected for the present study. CRT, cardiac resynchronization therapy; CHF, chronic heart failure.

(controls of Hb were scheduled every 4 weeks after stopping this drug). Unless ferritin was >700 ng/mL or transferrin saturation (TSAT) was $>40\%$, the IV iron in the form of iron sucrose (Venofer-Vifor International, St. Gallen, Switzerland) was given in a dose of 200 mg in 100 to 200 mL of normal saline 60 to 90 minutes every week for 5 to 6 weeks to reach either a serum ferritin of 400 $\mu\text{g/L}$ or a% TSAT of 40% or until Hb was higher than 14.5 g/dL. Then, the IV iron was given every 4 to 6 weeks to maintain these levels. Iron therapy was withheld if ferritin was >500 ng/mL, Hb was >14.5 g/dL, or TSAT was $>40\%$ at any stage. Measurements of these laboratory parameters were scheduled every 4 weeks. Treatment was reinstated 4 weeks later if ferritin was <500 ng/mL, Hb was <14.5 g/dL, and TSAT was $<40\%$. The control group did not receive any specific treatment for anemia.

Clinical Follow-up

Patients of both groups were followed in our heart failure unit with regular visits every 1 to 3 weeks depending on their clinical status and received education and clinical supervision by heart failure nurses. Clinical follow-up was censored at the end of

January 2007; thus, end of follow-up was the date of death for those who died and the end of January 2007 for those who remained alive. The most recent echocardiographic evaluation before inclusion was used to determine the baseline LVEF. During a mean follow-up of 15.3 ± 8.6 months, clinical events (all-cause death or unplanned hospitalization from cardiovascular causes and NYHA functional class) were prospectively collected.

Laboratory and NT-proBNP Follow-up

Laboratory data were prospectively collected at baseline and during clinical follow-up. Before inclusion and every 4 to 6 weeks, a full blood count, levels of ferritin, % of TSAT, serum creatinine, and electrolytes were determined. NT-proBNP levels (pg/mL) were measured from 450 μL of serum by a chemiluminescence immunoassay using the Elecsys System (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) at baseline and every 4 to 6 weeks until the end of follow-up. Anemia was defined using the World Health Organization Criteria (Hb <13 g/dL in men, Hb <12 g/dL in women).²¹ Hb levels (g/dL) were measured from 1.5 mL of full blood by impedance laser colorimetry. Ferritin (ng/mL) was measured from

350 μ L of serum by quimioluminescence. End-of study laboratory parameters were defined as those values obtained in stable condition immediately before clinical follow-up was ended either because the patient died or in those who remained alive, when clinical follow-up was censored. The glomerular filtration rate (GFR) is the standard indicator of renal function and for the purpose of the present study, GFR was estimated from serum creatinine (Scr) using the formula of Modification of Diet in Renal Disease Study Group: creatinine clearance = $186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.210$ if black $\times 0.742$ if female. This formula has been validated in several studies²⁴ and has been shown to be accurate in patients with CHF.²⁵

Statistical Analysis

Noncontinuous variables were compared by χ^2 test. Intragroup differences were assessed by paired Student's *t*-test and intergroup differences were compared by unpaired *t*-testing. Continuous variables are reported as mean \pm standard deviation and noncontinuous variables as percentages (%) and (n).

The relationship between continuous variables was assessed using univariate linear regression analysis. For those variables not following a normal distribution, nonparametric tests were used and these data are reported as median [25th percentile; 75th percentile].

To adapt NT-proBNP measurements to the normal distribution this variable was transformed to the natural logarithm of NTproBNP (lnNT-proBNP).

To explore the influence of treatment group on hospitalization and the combined end point of all-cause death and cardiovascular hospitalization, a Cox proportional hazards model was developed adjusting results for covariates with known influence on hospitalization and the combined end point. A $P < .05$ was considered statistically significant. The software package SPSS 12.0 was used for statistical analyses.

Results

Patient Characteristics

In the whole cohort, mean age was 74 ± 8 years; 58.5% (38) were men; 60.0% (39) of patients had CHF of ischemic origin; mean LVEF was 34.5 ± 14.1 ; 21.5% (12) of patients had preserved LVEF (defined as LVEF $> 45\%$); mean serum creatinine was 1.5 ± 0.5 ; and 24.6% (16), 63.1% (41), and 12.3% (8) of patients were in CKD stages II (GFR = 60 to 90 mL/min), III (GFR = 30 to 59 mL/min), and IV (GFR = 15 to 29 mL/min), respectively. At inclusion, 75.4% (49) of patients were in NYHA Class III and 24.6% (16) in Class IV. There were no statistically significant differences between groups in all these variables (Table 1) including comorbidities, baseline NT-proBNP levels, blood pressure at baseline, self-care behavior scale scores, time of follow-up (control group: 476.2 ± 273.4 days vs. intervention group: 453.0 ± 274.4 days, $P = \text{NS}$), and number of appointments per week of follow-up (control group: 0.4 ± 0.6 vs. intervention group: 0.5 ± 0.5 ; $P = \text{NS}$).

Although there were no differences in drug profile between both groups at baseline, patients in the intervention group tended to have more admissions in the preceding year

Table 1. Baseline characteristics of patients

| | Control Group | Intervention Group | <i>P</i> Value |
|--|------------------|--------------------|----------------|
| Number of patients (n) (%) | 38 (58.5) | 27 (41.5) | |
| Age (y) | 74 ± 9 | 74 ± 7 | NS |
| Men, % | 50.0 | 70.4 | NS |
| Ischemic etiology, % | 55.3 | 66.7 | NS |
| NYHA Class | | | NS |
| III, % | 81.6 | 66.7 | |
| IV, % | 18.4 | 33.3 | |
| Left ventricular function | | | |
| LVEF (%) | 34.6 ± 15.1 | 34.5 ± 12.9 | NS |
| LVEF $> 45\%$ | 23.7 | 18.5 | NS |
| Baseline NT-proBNP (pg/mL) | 3865 ± 3751 | 4751 ± 6198 | NS |
| Comorbidities | | | |
| Hypertension, % | 68.1 | 72.0 | NS |
| Diabetes mellitus, % | 44.7 | 60.0 | NS |
| COPD, % | 31.9 | 30.8 | NS |
| Renal function | | | |
| Plasma creatinine (mg/dL) | 1.4 ± 0.5 | 1.6 ± 0.5 | NS |
| GFR by MDRD ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^2$) | 50.3 ± 19.0 | 48.1 ± 16.7 | NS |
| NKF renal function stages, % | | | NS |
| II | 26.3 | 22.2 | |
| III | 52.6 | 51.9 | |
| IV | 13.1 | 11.1 | |
| Systolic BP (mm Hg) | 120.6 ± 20.8 | 121.1 ± 17.4 | NS |
| Diastolic BP (mm Hg) | 65.4 ± 10.4 | 66.4 ± 7.0 | NS |
| Self Care Behavior (ESCBS) (score) | 27.7 ± 9.2 | 31.3 ± 12.9 | NS |
| Cardiovascular hospitalization 1 year before inclusion | | | |
| Days hospitalized | 14.7 ± 17.8 | 23.7 ± 16.6 | .04 |
| Number of admissions | 1.1 ± 1.2 | 1.7 ± 1.1 | .06 |
| Drugs | | | |
| β -blockers, % (n) | 94.7 | 92.6 | NS |
| ACEI or ARBS (%) | 76.3 | 70.4 | NS |
| Aldosterone antagonists (%) | 60.5 | 74.1 | NS |
| Digoxin (%) | 18.4 | 18.5 | NS |
| Hydralazine and nitrates (%) | 23.7 | 29.6 | NS |
| Diuretics (%) | 100 | 100 | NS |

NYHA, New York Heart Association; LVEF, left ventricular ejection fraction; NT-proBNP, aminoterminal fragment of the natriuretic peptide type B; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GFR, glomerular filtration rate; MDRD, equation for calculation of GFR from the Modification of Diet in Renal Disease Study; NKF, National Kidney Foundation; BP, blood pressure; ESCBS, European Self Care Behaviour Scale; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBS, angiotensin II receptor blockers.

and spent more days in hospital in the same period before inclusion (Table 1).

Laboratory Measurements and Hematologic Responses to Treatment with rHuEPO and IV Iron

At baseline, Hb, hematocrit, ferritin, TSAT, and creatinine were not different between groups (Table 2). None of the patients included into the study had ferritin values > 700 ng/mL and all had TSAT below 40. In our study, the time elapsed between inclusion into the study and end-of-study laboratory values (including natriuretic peptides) was not different between groups (322.9 ± 227.6

Table 2. Laboratory parameters at baseline and at the end of study

| | Control Group | <i>P</i> Intragroup | Intervention Group | <i>P</i> Intragroup | <i>P</i> Intergroup |
|--------------------------|---------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Hemoglobin (g/dL): | | | | | |
| Baseline | 10.9 ± 1.0 | | 10.9 ± 1.0 | | NS |
| End of study | 11.3 ± 1.1 | NS | 13.6 ± 1.5 | <.001 | <.001 |
| Hematocrit (%) | | | | | |
| Baseline | 33.9 ± 3.2 | | 34.4 ± 2.8 | | NS |
| End of study | 34.3 ± 6.6 | NS | 42.2 ± 4.8 | <.001 | <.001 |
| Ferritin (ng/mL) | | | | | |
| Baseline | 140.7 ± 123.4 | | 220.7 ± 190.8 | | NS |
| End of study | 221.9 ± 270.3 | NS | 376.4 ± 358.8 | NS | NS |
| % TSat | | | | | |
| Baseline | 19.9 ± 10.3 | | 23.2 ± 9.9 | | NS |
| End of study | 19.6 ± 8.3 | NS | 31.6 ± 10.3 | <.001 | .001 |
| Serum creatinine (mg/dL) | | | | | |
| Baseline | 1.4 ± 0.5 | | 1.6 ± 0.5 | | NS |
| End of study | 1.5 ± 0.6 | NS | 1.5 ± 0.4 | NS | NS |

% TSat, % of saturation of transferrin.

days in control patients vs. 340.0 ± 245.9 days in intervention patients). During follow-up, patients in the intervention group experienced a significant increase in Hb levels; whereas in control patients these changes were not significant. At the end of follow-up, levels of Hb (Table 2), hematocrit, and TSat were significantly higher in patients that received therapy with IV iron and rHuEPO compared with control patients. In contrast, ferritin and creatinine were similar in both groups at this point.

Effect of rHUEPO and IV Iron on NT-proBNP Levels

Figure 2D presents the NT-proBNP levels throughout the study (both baseline and final NT-proBNP levels were available in 58 patients: 32 in the control group and 26 in the intervention group). Baseline lnNT-proBNP levels did not differ between groups (*P* = .8). Control patients experienced a nonsignificant increase in natriuretic peptide levels during the study (baseline lnNT-proBNP: 7.8 ± 1.0 vs. end-of-study lnNT-proBNP: 8.0 ± 1.3; *P* = .34), whereas patients in the intervention group experienced a significant reduction in this parameter (baseline lnNT-proBNP: 7.8 ± 1.2 vs. end of study lnNT-proBNP: 7.3 ± 0.8; *P* = .019) At the end of follow-up, lnNTproBNP levels were significantly lower in the intervention group compared with control group (*P* = .016) (Fig. 2D).

Effect of Correction of Anemia on Hospitalization and Other Clinical Variables

At the end of follow-up (15.3 ± 8.6 months), 36 patients (55.4%) were hospitalized for cardiovascular reasons 29 (76.3%) in the control group, 7 (25.9%) in the treated group (*P* < .001), and 21 patients (32.3%) died (13 [34.2%] patients in the control group and 8 [29.6%] patients in the intervention group [*P* = NS]). The combined end point of all-cause death or unplanned cardiovascular hospitalizations occurred in 43 patients (66.2%), pointing out that the population included in the study was in advanced refractory CHF despite being managed in a specialized heart failure program. The occurrence of the combined end point was higher in the control group (31 patients, 81.6%) than in

the intervention group (12 patients, 44.4%; *P* = .003). No patients were candidates for heart transplantation because of age or severe comorbidities. Tolerability of rHuEPO was good among intervention group patients with no thrombotic complications or hypertension in relation to this therapy.

In patients that underwent correction of anemia with combined therapy with rHuEPO and IV iron, the number of admissions for cardiovascular causes (0.3 ± 0.6 vs. 2.1 ± 2.1; *P* < .001), the days spent in hospital for cardiovascular causes (3.6 ± 8.5 vs. 24.1 ± 31.5; *P* < .001), re-admission rate for cardiovascular causes (25.9% vs. 76.3%; *P* < .001), and the rate of the combined end point of all-cause death and cardiovascular hospitalization were significantly lower compared with control patients (44.4% vs. 81.6%; *P* = .003). All cause-death was similar between groups (Table 4, Fig. 2A).

To evaluate the influence of correction of anemia on the combined end point of all-cause death or cardiovascular hospitalization, a multivariate analysis using a Cox hazards model was performed. Besides allocation to treatment group, the number of appointments per week, baseline NT-proBNP levels, and the days of hospitalization were all associated to the combined end point in the univariate analysis (Table 3). In the multivariate analysis, correction of anemia with combined therapy with rHuEPO and IV iron was the most powerful predictor of freedom of all-cause death or cardiovascular hospitalization. In fact, allocation to intervention group was associated with a 80% reduction of risk of the combined end point (Table 3). Assumptions of proportional hazard for all the covariates were tested and with the resulting model (Table 3), the global *P* value test of the proportional hazards assumption of a Cox regression was 0.201. Kaplan-Meier survival analysis showed that intervention patients had lower probability of admission because of cardiovascular causes (Fig. 2B) and lower probability of the combined end point of all-cause death or cardiovascular admissions throughout the study (Fig. 2C). Control patients did not experience a significant change of their NYHA Class during follow-up (baseline: 3.1 ± 0.4 vs. end of study: 3.0 ± 0.7; *P* = .12), whereas

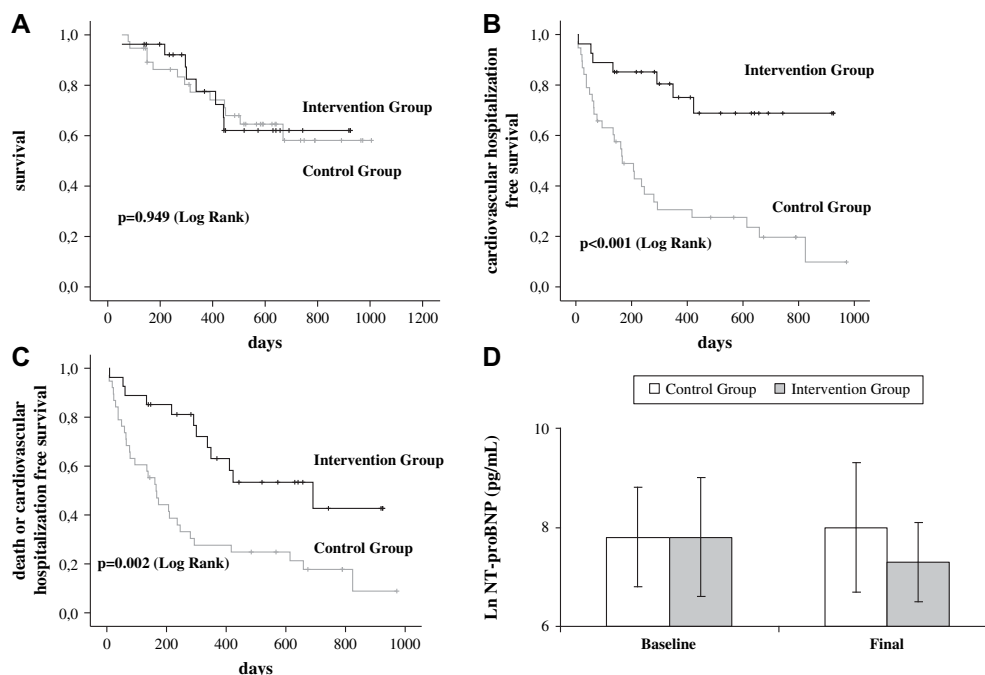


Fig. 2. (A) Kaplan-Meier survival curve showing the cumulative probability of survival (freedom from all-cause death) during follow-up comparing intervention patients (in black) and control patients (in gray). Log-rank analysis showed no significant differences between both curves. (B) Kaplan-Meier survival curve showing the cumulative probability of survival without cardiovascular hospitalization during follow-up comparing intervention patients (in black) and control patients (in gray). Log-rank analysis showed significant differences between both curves ($P < .001$). (C) Kaplan-Meier survival curve showing the cumulative probability of survival without the combined end point of all-cause death or cardiovascular hospitalization during follow-up comparing intervention patients (in black) and control patients (in gray). Log-rank analysis showed significant differences between both curves ($P < .002$). (D) Baseline and end-of-study levels of NT-proBNP. Results are expressed as mean and standard deviation of the natural logarithm of NT-proBNP in pg/mL. Baseline levels of NT-proBNP were not significantly different between control patients (white) and intervention patients (gray). At the end of the study, NT-proBNP levels were significantly lower in the intervention group compared with patients in the control group.

intervention group patients significantly improved this parameter (baseline: 3.3 ± 0.5 vs. end of study: 2.0 ± 0.6 ; $P < .001$). At the end of follow-up, NYHA Class was significantly better in intervention patients compared with control patients (2.0 ± 0.6 vs. 3.3 ± 0.5 ; $P < .001$).

Discussion

In this study, we have shown that correction of anemia with combined therapy with rHuEPO and IV iron in persistent NYHA Class III-IV elderly patients with advanced CHF criteria and mild CKD with no other treatment alternatives increases Hb and lowers NT-proBNP levels, a well-known and accepted independent marker of outcome in patients with CHF.²⁶ Although other authors have shown that treatment with IV iron alone¹⁵ or rHuEPO¹³ improve NT-proBNP levels, this is the first report that has shown that combined therapy with rHuEPO and IV iron has a positive influence on this surrogate of prognosis. As other authors that evaluated this approach in elderly patients with advanced CHF criteria and advanced CKD, we have shown that combined therapy

improves functional capacity assessed with the NYHA classification and reduces the risk of clinical events.^{18–20} Interestingly, in contrast to these previous studies, we found this positive effect in a cohort of elderly CHF patients with persistent NYHA Class III-IV with advanced CHF criteria and CRAS in earlier stages of renal dysfunction with no other treatment alternatives that received this combined therapy for a long-term period, thus pointing out that patients with CRAS but not in advanced CKD may also benefit from this combination of drugs and that this benefit may extend to the long term. From our results, correction of anemia with this combined approach seems to mainly affect cardiovascular hospitalization rather than mortality. This finding is in line with other published studies,^{17,20} but in contrast to the observed effect in our study of this combined therapy on NT-proBNP levels, is a surrogate of prognosis. Whether in our study reduction in natriuretic peptides parallels only reduction in hospitalization or the effect of combined rHuEPO and IV iron on mortality cannot be assessed in our underpowered pilot study needs further investigation. The high rate of readmission, mortality, and the combined end point of all-

Table 3. Predictors of the combined end point all-cause death or unplanned cardiovascular hospitalization in the univariate and multivariable Cox Proportional Hazards Model adjusted for covariates (enter method)

| Univariate Analysis | | | | |
|-------------------------------------|-----|-------------------------|-------------|-------|
| | HR | 95% Confidence Interval | | P |
| | | Lower Limit | Upper Limit | |
| Appointments/week of follow-up | 1.9 | 1.2 | 2.9 | .005 |
| Allocation to intervention group | 0.4 | 0.2 | 0.7 | .003 |
| Baseline ln-NT-proBNP | 1.3 | 1.0 | 1.7 | .039 |
| Days in hospital before inclusion | 1.0 | 1.0 | 1.0 | .009 |
| Multivariate analysis | | | | |
| | HR | 95% Confidence Interval | | P |
| | | Lower Limit | Upper Limit | |
| Appointments/week of follow-up* | 1.3 | 0.7 | 2.2 | .5 |
| Allocation to intervention group | 0.2 | 0.1 | 0.4 | <.001 |
| Baseline ln-NT-proBNP | 1.1 | 0.8 | 1.5 | .7 |
| Days in Hospital before inclusion** | 1.0 | 1.0 | 1.1 | <.001 |

ln-NT-proBNP, natural logarithm of NT-proBNP in pg/mL, expressed as continuous variable; HR, hazard ratio.

*Appointments/week of follow-up, ratio expressing the number of appointments per weeks of follow-up between inclusion into the study and the end of the study.

**Number of days spent in hospital before inclusion, expressed as continuous variable.

cause death or cardiovascular hospitalization during follow-up of the patients included in the study despite being managed in an very specialized heart failure program with a rate of prescription of β -blockers higher than 90% only highlights that the population selected was truly in advanced CHF with persistent NYHA Class III-IV. This is, therefore, a subset of patients with a high risk that is often excluded from clinical trials and without many treatment alternatives. It is worthwhile to note that the tolerance of the combined therapy was good among the intervention group patients, with no significant differences in all-cause death and other adverse events in relation to this therapy between both arms.

The etiology of anemia in CHF is probably multifactorial.⁶ Silverberg and coworkers have suggested the existence of a vicious circle between heart failure, anemia, and chronic kidney insufficiency, the so-called CRAS.³ In these patients, high levels of pro-inflammatory cytokines and other factors may lead to an inadequate handling of iron and a relative endogenous erythropoietin deficiency leading to anemia.⁸ most of these patients, as with patients included in our study, have normal or near normal ferritin levels and low TSAT, a typical profile of the anemia of chronic disease.

Despite all the accumulated evidence, several controversies remain to be resolved before this therapy should be routinely considered among anaemic CHF patients. First, the hypothesis that correction of anemia should be part of the standard management of advanced heart failure patients

is being tested in large randomized controlled trials. However, none of these trials is evaluating combined therapy with IV iron and rHuEPO and none of them is specifically designed to evaluate this approach in the subset of patients included in our study: elderly patients with advanced CHF criteria and CRAS with mild to moderate CKD.

Other issues that need to be answered are the safety of IV iron, long-term rHuEPO therapy and target levels of Hb. IV iron sucrose has been widely used in clinical practice. Together with the recently tested IV iron carboxymaltose, they have shown a very favorable safety profile compared with iron dextran and iron gluconate.^{27,28} In a recently published randomized controlled trial in patients with CHF using IV iron sucrose without rHuEPO, patients that received this form of iron had better clinical outcomes and the same rate of adverse events compared with control patients.¹⁵

Recent studies have shown that “normalization” of Hb levels in CKD patients may increase the risk of adverse events.²⁹ These studies included patients with advanced stages of CKD and increased mortality in the normalized Hb group was mainly related to uncontrolled hypertension: some factors such as the use of high doses of rHuEPO and low use of IV iron may be an explanation for these results. Supporting this hypothesis, recently published studies suggest that increased risk for death and cardiovascular events in a CKD population treated to achieve normal Hb levels with rHuEPO may be related to the use of a high dose of this agent. This factor may increase the risk of uncontrolled hypertension that may be responsible for some of the negative outcomes observed. Some authors suggest that properly addressing cardiovascular risk factors and optimization of iron stores would decrease the observed risk in this subset of patients.^{30,31} In line with this concept, data emerging from the Study of Anemia in Heart Failure trial (STAMINA-HeFT) with more than 300 CHF patients (most of them in NYHA Class II or III and without advanced CKD) and evaluating the safety of rHuEPO in a randomized double-blind fashion have shown that the rate of adverse events in patients receiving rHuEPO is similar to those receiving placebo with no differences in mortality between both groups, despite the fact that target Hb levels in this study were in the range of “normalization”¹¹. As in the STAMINA-HeFT in our study, mean end-of-study levels of Hb in patients that received combined therapy were in this “normal” rank, and, again, mortality did not differ between the groups. However, the favorable results in our study in terms of the combined end point and cardiovascular hospitalization are in contrast to those observed in the STAMINA study, which yielded neutral results in these specific end points.¹¹ Because IV iron administration has been observed by itself to promote an improvement in functional and clinical outcomes,^{12,15} the fact that we combined IV iron with rHuEPO and treated a subset of patients with advanced and refractory CHF (high-risk patients) may partially explain the differences observed in these 2 trials. However, the low number of patients included in our study and in those that tested IV iron alone has to be pointed out and

confirmation of these results should be addressed in larger trials. Regarding the use of rHuEPO alone, the completion of trials, now still recruiting, will allow us to definitively define the safety of long-term use of rHuEPO and the optimal target of Hb.

The main limitations of the study are that patients were not randomized to receive treatment or placebo and that treatment in the intervention group was administered in an open-label fashion: both aspects may lead to a potential bias to interpret the results. The fact that previous hospitalization was higher in patients allocated to the intervention group and that the proportion of NYHA Class IV patients tended to be higher in this group can be interpreted in 2 ways: one interpretation may be that worse baseline characteristics only highlights the observed benefits of combined therapy in these patients. Another potential interpretation may be, conversely, that sicker patients may obtain more benefit from the intervention we tested. Again, the design as an open trial may increase the risk of biases with regard to clinical outcomes. However, all patients were consecutive, data were prospectively collected, and baseline characteristics of patients in objective measures of prognosis were similar between groups. Thus, from our point of view, beyond the potential bias mentioned, the prospective open-label nonrandomized design of our study conceived as a pilot evaluation helps to broaden the knowledge about new potential alternatives of management of the subset of patients studied, patients with otherwise not many other treatment options. However, because of the limitations in design, we conceive our study as hypothesis generating and evaluation of the effects of combined therapy in the patients we studied should be evaluated in a double-blind, multicenter, randomized controlled fashion.

Conclusions

In this study we have shown that correction of anemia with long-term combined therapy with rHuEPO and IV iron in persistent NYHA Class III-IV elderly patients with advanced CHF criteria, in the earlier stages of renal dysfunction and with no other treatment alternatives, lowers NT-proBNP levels and reduces the risk of cardiovascular hospitalization.

References

- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684–94.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D, et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia—the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif* 2004;22:277–84.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–27.
- Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149–54.
- 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;107:223–5.
- 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;39:1780–6.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232–7.
- Mancini DM, Kunavarapu C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients with advanced heart failure. *Kidney Int* 2003;64:S48–52.
- Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225–7.
- Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. on behalf of the Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT) Group. Randomized Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Patients With Symptomatic Heart Failure and Anemia. *Circulation* 2008;117:526–35.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103–12.
- Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabro A, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J* 2006;152:6.
- Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:753–62.
- Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Germano F. Intravenous iron reduces NT-Pro-Brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657–65.
- van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208–16.
- Van der MP, Groenveld H, Januzzi JL, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2009 January; [Epub ahead of print].
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Keren G, Sheps D, et al. Effect of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in resistant heart failure in octogenarians. *Israel Med Assoc J* 2003;5:337–9.
- 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;35:1737–44.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775–80.

21. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RMA, Schoemaker RG, Vellenga E, et al. Levels of Hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005;112:1743–7.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
23. Jaarsma T, Stromberg A, Martensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;5:363–70.
24. 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. *Ann Intern Med* 1999;130:461–70.
25. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, Jardine AG, Neilly JB, McDonagh TA. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Failure* 2006;8:63–7.
26. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335–41.
27. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1443–9.
28. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1182–92.
29. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381–8.
30. Fishbane S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney Int* 2008;75:358–65.
31. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, Kopple JD, McAllister CJ, Nissenson AR, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:727–36.

Subprojecte 2

Article publicat fonamental

- Validación de la versión española del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. Comín-Colet J, Garin O, Lupón J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gómez-Bueno M, Ferrer M, Artigas R, Zapata A, Elosua R en representación del grupo de investigadores del VALIC-KC. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(1):51–58.

Artículo original

Validación de la versión española del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

Josep Comín-Colet^{a,b,c,*}, Olatz Garin^{c,d}, Josep Lupón^e, Nicolás Manito^f, Marisa G. Crespo-Leiro^g, Manuel Gómez-Bueno^h, Montse Ferrer^{c,d,i}, Remei Artigas^j, Antonio Zapata^j y Roberto Elosua^{a,c}, en representación del grupo de investigadores del estudio VALIC-KC[◇]

^a Programa de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM-Hospital del Mar, Parc de Salut Mar), Barcelona, España

^d CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

^e Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^f Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L' Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^h Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Servicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

ⁱ Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^j Departamento Médico, Menarini S.A Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2010

Aceptado el 21 de julio de 2010

On-line el 23 de octubre de 2010

Palabras clave:

Calidad de vida

Insuficiencia cardíaca crónica

Propiedades métricas

Resultados percibidos por los pacientes

Cuestionarios

RESUMEN

Introducción y objetivos: El *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) es un instrumento de calidad de vida específico para insuficiencia cardíaca crónica (ICC). El objetivo es evaluar la fiabilidad, la validez y la sensibilidad al cambio de la versión española del KCCQ.

Métodos: Se realizó un estudio multicéntrico con 315 pacientes con ICC. Se realizó una evaluación basal y a las semanas 24 y 26. Se aplicaron el KCCQ, el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) y el *Short Form 36* (SF-36). La fiabilidad se evaluó mediante test-retest y la consistencia interna en pacientes estables entre las semanas 24 y 26 (n = 163). La validez se estudió basalmente (n = 315) mediante gradiente de las puntuaciones según la *New York Heart Association* y las correlaciones, con las dimensiones del MLHFQ y SF-36. La evaluación de la sensibilidad al cambio se analizó en los pacientes (n = 31) que habían mejorado significativamente entre la primera y la segunda evaluación mediante el coeficiente de tamaño del efecto.

Resultados: Los coeficientes de fiabilidad oscilaron entre 0,7 y 0,96 según las dimensiones. Las medias de las puntuaciones mostraron diferencias significativas según la *New York Heart Association* (p < 0,001). Las correlaciones entre las dimensiones de los diferentes cuestionarios fueron aceptables (por ejemplo, limitación física entre 0,77 y 0,81). El cambio a las 24 semanas en la submuestra de mejoría en la mayoría de las puntuaciones del KCCQ correspondió a tamaños del efecto moderados (0,4-0,6).

Conclusiones: La versión española del KCCQ tiene unas adecuadas propiedades métricas (validez, fiabilidad y sensibilidad) como instrumento de valoración de calidad de vida en pacientes españoles con ICC.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Validation of the Spanish Version of the *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

ABSTRACT

Introduction and objectives: The *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) is specifically designed to evaluate quality of life in patients with chronic heart failure (CHF). The purpose of this study was to assess the reliability, validity, and responsiveness to change of the Spanish version of the KCCQ.

Methods: The multicenter study involved 315 patients with CHF. Patients were evaluated at baseline and at weeks 24 and 26. The KCCQ, the *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), and the *Short Form-36* (SF-36) were administered. Reliability was assessed in stable patients (n = 163) by examining test-retest and internal consistency measures between weeks 24 and 26. Validity was evaluated at baseline (n = 315) by determining how KCCQ scores varied with *New York Heart Association* functional class and by comparing scores with those on similar domains of the MLHFQ and SF-36. Responsiveness to change was assessed in patients who experienced significant clinical improvement between baseline and week 24 (n = 31) by determining the effect size.

Results: Reliability coefficients ranged between 0.70 and 0.96 for the different domains. Mean KCCQ scores varied significantly with *New York Heart Association* functional class (P < .001). Correlations with

Keywords:

Quality of life

Chronic heart failure

Metric properties

Patient-reported outcomes

Questionnaires

* Autor para correspondencia Programa de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Pg. Marítim, 25-29, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: jcomin@hospitaldelmar.cat (J. Comín-Colet).

◇ En el Anexo 1 se relaciona a los investigadores participantes en el estudio VALIC-KC.

comparable domains on the other questionnaires were acceptable (e.g. for physical limitation, they were between 0.77 and 0.81). The changes observed at 24 weeks in the majority of KCCQ scores in the subsample that improved corresponded to a moderate effect size (i.e. 0.4–0.6).

Conclusions: The Spanish version of the KCCQ has good metric properties (i.e. validity, reliability and responsiveness), which make it suitable for use in evaluating quality of life in Spanish CHF patients.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

CF: clase funcional
 CVRS: calidad de vida relacionada con la salud
 ICC: insuficiencia cardiaca crónica
 KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*
 MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*
 NYHA: *New York Heart Association*
 SF-36: *Short Form 36*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) se ha convertido en un auténtico reto para los sistemas de salud debido a su alta prevalencia, su alta letalidad y sus elevados costes asociados, especialmente en relación con su elevada tasa de hospitalización^{1,2}. Además, los pacientes con ICC sufren una marcada limitación en sus capacidades funcionales que conlleva una merma en las actividades de la vida diaria^{3,4}.

El tratamiento de la ICC incluye la disminución de la mortalidad y del número de ingresos hospitalarios, así como la mejoría de los síntomas y el bienestar de los pacientes². Por este motivo hay interés creciente en la valoración de los resultados de salud percibidos por el propio individuo^{5,6}. La monitorización de los pacientes por los profesionales habitualmente se realiza mediante el seguimiento de medidas objetivas de función ventricular (ecocardiografía, péptidos natriuréticos)² o capacidad funcional (clase funcional [CF] de la *New York Heart Association* [NYHA]⁷, prueba de la marcha de los 6 minutos⁸ o ergometría con análisis de intercambio de gases²). Estos indicadores tradicionales presentan poca correlación con la percepción del paciente, escasa disponibilidad y alto coste, además de que la valoración del facultativo es subjetiva en el caso de la CF de la NYHA^{9,10}. En contraposición a ello, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) nos da información directa desde la perspectiva del propio paciente de cómo la ICC le afecta en su percepción de bienestar y en el desarrollo de sus actividades diarias, lo que añade información adicional a la valoración integral del paciente no obtenible mediante las medidas clínicas y funcionales tradicionalmente usadas en la ICC^{3,10}.

Hasta la fecha se han desarrollado diversos cuestionarios específicos para valorar la CVRS en pacientes con ICC^{11–17}. De todos ellos, el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)¹¹ es el más reciente y el único que, además de valorar las dimensiones clásicas de estos cuestionarios (física, síntomas, social), incorpora una valoración de los cambios en los síntomas y del nivel de autocuidado de dichos pacientes¹¹. A pesar de que el KCCQ tiene demostradas unas propiedades métricas adecuadas en diversos estudios^{2,18}, la adaptación lingüística de la versión española no ha sido evaluada hasta la fecha.

El objetivo del presente estudio es evaluar la factibilidad, la fiabilidad, la validez y la sensibilidad al cambio de la versión española del KCCQ en situación de práctica clínica habitual en consultas externas especializadas en ICC.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio VALIC-KC (Estudio de VALidación al castellano del cuestionario de calidad de vida *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* en pacientes con Insuficiencia Cardiaca) es un estudio prospectivo longitudinal de pacientes con ICC, reclutados de forma consecutiva en consultas externas especializadas en ICC (cardiología y medicina interna) de 34 centros españoles.

Se consideró elegibles a todos los pacientes de ambos sexos evaluados de forma consecutiva que cumplieran los criterios diagnósticos de ICC en grado leve a moderado de la Sociedad Europea de Cardiología², otorgaran su consentimiento informado por escrito y reunieran los siguientes criterios de inclusión: a) fracción de eyección del ventrículo izquierdo <35% o ingreso hospitalario por ICC documentado en el último año; b) situación clínica estable; c) previsión de llevar a cabo una optimización de la terapéutica de la ICC con base en las guías Europeas², y d) capacidad de seguir un protocolo. Se consideraron criterios de exclusión: a) ingreso en las últimas 4 semanas; b) situación clínica de descompensación aguda y que requiriera ingreso hospitalario; c) presencia de enfermedad extracardiaca cuya expectativa de vida fuera < 1 año; d) enfermedad psiquiátrica con imposibilidad de realizar un seguimiento adecuado; e) ICC debida a enfermedad valvular primaria grave (no corregida); f) presencia de insuficiencia hepática o renal significativa; g) antecedente de ictus en los últimos 3 meses, y h) limitación de la movilidad que impidiera la realización de la prueba de la marcha de 6 min. El estudio fue aprobado por los comités de ética e investigación respectivos.

Se realizó una visita inicial y dos visitas de seguimiento las semanas 24 y 26 tras la inclusión. En la visita inicial, se realizó una prueba de los 6 min, se evaluó la función cognitiva¹⁹, el soporte social²⁰ y la CVRS mediante el KCCQ, el SF-36 (Short Form-36) y el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ). En la visita 2 (24 semanas), se evaluaron todos los eventos clínicos acontecidos desde la inclusión y se aplicaron las mismas pruebas y cuestionarios de la visita inicial.

A las 2 semanas de la visita 2, se efectuó la visita final del estudio (visita 3, semana 26), durante la cual se comprobó que el paciente hubiera permanecido estable clínicamente respecto a la visita 2 para poder valorar adecuadamente la reproducibilidad de los cuestionarios de CVRS. En esa visita se recogió la misma información que en la visita 2, a excepción de la prueba de la marcha de los 6 min.

Cuestionarios de calidad de vida

El KCCQ¹¹ es un instrumento autoaplicable de CVRS específico para ICC, compuesto por 23 ítems que componen siete dimensiones: limitación física; síntomas (estabilidad, frecuencia y gravedad); autocuidado, calidad de vida y limitación social. Las opciones de respuesta de los ítems son escalas tipo Likert de 1 a 5, 6 o 7 puntos y la puntuación de cada una de sus dimensiones tiene una gama teórica de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado. Además, se

calculan dos puntuaciones resumen: el sumario clínico (*Clinical Summary Score*), que es el resultado de la suma de la puntuación de los dominios limitación física y de síntomas (*Total Symptom Score*), excluyendo de este último la estabilidad de los síntomas; y el sumario general (*Overall Summary Score*), que es la suma del sumario clínico y de los dominios de calidad de vida y limitación social.

El MLHFQ¹³ es un cuestionario autoaplicable que contiene 21 ítems, una puntuación total y dos dimensiones: física y emocional. Las opciones de respuesta van de 0, que indica CVRS no afectada, a 5, que indica la máxima afectación. La puntuación del cuestionario, tanto total (0-105) como por dimensiones (física, 0-40; emocional, 0-25), se obtiene sumando las respuestas a cada uno de los ítems.

El Cuestionario de Salud SF-36 es un cuestionario de salud genérico²¹⁻²³ que consta de 36 preguntas que miden ocho dimensiones de la salud (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental²⁴) y dos componentes resumen, mental y físico²⁵. En este instrumento, mayor puntuación indica mejor estado de salud. Siguiendo las recomendaciones de los autores de las versiones originales de estos cuestionarios, se obtuvo las puntuaciones mediante imputación siempre que el número de ítems con valores perdidos fuera inferior a la mitad en cada puntuación.

Submuestras para la estimación de la validez, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio

Para la evaluación de la validez y la consistencia interna, se analizó la muestra total de pacientes incluida en la primera visita del estudio (315 pacientes). La reproducibilidad se evaluó en pacientes estables entre las visitas 2 y 3 (163 pacientes). Para evaluar la sensibilidad al cambio, se clasificó a los pacientes según su evolución clínica entre las visitas 1 y 2. Se consideró cambio clínicamente relevante si el paciente experimentaba un cambio de al menos 1 categoría de la CF de la NYHA y una diferencia > 10% en la distancia alcanzada en la prueba de los 6 min, como se ha definido en estudios previos²⁶⁻³⁰. La submuestra de estabilidad incluía a los pacientes que no cumplían ninguno de los dos criterios anteriores de cambio clínico entre las visitas 1 (semana 0) y 2 (semana 24).

Análisis estadístico

Las diferencias entre submuestras y muestra original se analizaron usando pruebas paramétricas o no paramétricas según la distribución de las variables continuas o usando la prueba de la χ^2 para las variables categóricas.

Tabla 1
Características sociodemográficas y clínicas de la muestra total y las submuestras analizadas en la evaluación inicial

| | Todos (n = 315) | Submuestra sensibilidad al cambio | |
|---|-----------------|-----------------------------------|----------------------|
| | | Mejoría (n = 31) | Estabilidad (n = 72) |
| Sexo | | | |
| Varones | 233 (74) | 24 (73,3) | 58 (80,6) |
| Mujeres | 82 (26) | 7 (23,3) | 14 (19,4) |
| Edad (años) | 64,5 ± 12,2 | 62,4 ± 12,9 | 63,1 ± 12,6 |
| VP, edad | 8 (2,5) | 2 (6,5) | 1 (1,4) |
| Estado civil | | | |
| Pareja | 216 (69,9) | 22 (73,3) | 52 (74,3) |
| Solteros, divorciados o separados | 34 (11) | 7 (23,3) | 8 (11,4) |
| Viudos | 59 (19,1) | 1 (3,3) | 10 (14,3) |
| VP, estado civil | 6 (1,9) | 1 (3,2) | 2 (2,8) |
| Etiología de la insuficiencia cardíaca | | | |
| Isquémica | 113 (36,5) | 9 (29) | 29 (40,8) |
| No isquémica | 197 (63,5) | 22 (71) | 42 (59,2) |
| VP, etiología | 5 (1,6) | 0 | 1 (1,4) |
| Clase funcional de la NYHA | | | |
| I | 24 (8,3) | 0 | 5 (6,9) |
| II | 188 (64,8) | 16 (51,6) | 60 (83,3) |
| III | 75 (25,9) | 12 (38,7) | 7 (9,7) |
| IV | 3 (1) | 3 (9,7) | 0 |
| VP, clase funcional de la NYHA | 25 (7,9) | 0 | 0 |
| Comorbilidades | | | |
| HTA | 186 (59,6) | 21 (67,7) | 40 (55,6) |
| VP, HTA | 3 (1) | 0 | 0 |
| Dislipemia | 145 (46,9) | 10 (32,3) | 43 (59,7) |
| VP, dislipemia | 6 (1,9) | 0 | 0 |
| Insuficiencia renal crónica* | 31 (10,5) | 0 | 8 (12,1) |
| EPOC | 48 (15,6) | 7 (22,6) | 8 (11,1) |
| Función cognitiva | | | |
| Puntuación de Pfeiffer ajustada | 1,2 ± 1,7 | 1,3 ± 1,9 | 1,3 ± 1,7 |
| Deterioro cognitivo (ajustado) | 70 (22,7) | 5 (17,9) | 8 (11,3) |
| Distancia en la 6MWT (m) | 367,9 ± 173,2 | 309,5 ± 141,3 | 382,4 ± 135,5 |
| FEVI (%) | 32,3 ± 13,1 | 32,3 ± 12,9 | 32,4 ± 12,9 |
| Tratamientos | | | |
| IECA | 238 (77,3) | 24 (77,4) | 57 (79,2) |
| ARA-II | 70 (24,3) | 7 (28) | 15 (22,1) |
| Bloqueadores beta | 262 (85,6) | 22 (75,9) | 65 (90,3) |
| Diuréticos | 267 (86,1) | 27 (90) | 58 (81,7) |

Las variables categóricas se expresan como n (%) y las continuas, como media ± desviación estándar.

6MWT: prueba de 6 min de marcha; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*; VP: valores perdidos.

* Se definió insuficiencia renal crónica como creatinina sérica > 1,5 mg/dl.

Se evalúa en cada cuestionario: el intervalo de puntuaciones observado, el porcentaje de pacientes con algún ítem no respondido por dimensión como medida de factibilidad y el porcentaje de pacientes con la puntuación máxima (efecto techo) o mínima (efecto suelo). La fiabilidad se evaluó mediante el cálculo de la consistencia interna estimada con el coeficiente alfa de Cronbach³¹ y mediante el análisis de la reproducibilidad test-retest evaluada con coeficiente de correlación intraclase³². El coeficiente alfa de Cronbach es una medida de la homogeneidad entre los ítems de una dimensión en una única aplicación y se obtuvo a partir de la evaluación inicial de toda la muestra. El coeficiente de correlación intraclase es una medida de concordancia que se calculó en pacientes estables a partir de los datos de las últimas dos evaluaciones (semanas 24 y 26). Tanto el alfa de Cronbach como el coeficiente de correlación intraclase toman valores entre 0 y 1. Un valor de 0,7 es el estándar propuesto para comparaciones de grupo, mientras que para comparaciones individuales se considera adecuado un coeficiente de 0,9³³.

La validez de constructo se evaluó analizando la relación entre las puntuaciones de dimensiones similares de los cuestionarios de CVRS y con medidas clínicas afines³³: a) mediante una matriz de correlaciones (matriz *Multi-Trait Multi-Method*) se compararon las dimensiones del KCCQ, el MLHFQ y el SF-36³⁴, definiéndose *a priori* hipótesis de validez convergente y discriminante (entre dimensiones similares y distintas, respectivamente); b) se evaluó el patrón de puntuaciones del KCCQ respecto a la CF de la NYHA mediante la prueba no paramétrica de tendencia lineal de Cuzick, y c) la asociación de la dimensión de limitación física con la CF y la distancia en la prueba de los 6 min se analizó mediante correlación de Spearman.

La sensibilidad al cambio del KCCQ se evaluó comparando las medias de las puntuaciones entre las visitas 1 y 2 (prueba de Wilcoxon) y, a partir del cambio en las puntuaciones, se construyó el coeficiente de tamaño del efecto (media del cambio / desviación

estándar inicial)³⁵. Un tamaño del efecto > 0,8 se considera grande; uno de 0,5, moderado y cercano a 0,2, pequeño.

El análisis estadístico se efectuó con el *software* SPSS 17.0 para Windows (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la visita 1 se incluyó a 315 pacientes que forman la muestra inicial para estimar la validez del cuestionario (visita 1, semana 0); en la visita 2 (semana 24) acudieron 300 pacientes (8 no presentados y 7 fallecidos) y, de estos, 31 pacientes mejoraron clínicamente y constituyen la submuestras para el análisis de la sensibilidad al cambio; en la visita 3 (semana 26) acudieron 296 pacientes (4 no presentados); 163 habían estado estables entre la visita 2 y la visita 3 y constituyen la submuestra para el análisis de la fiabilidad.

En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio y las correspondientes a las distintas submuestras de sensibilidad al cambio. Respecto a la muestra total, en la submuestra de mejoría hubo menor proporción de viudos ($p = 0,01$), los pacientes tenían peor CF ($p < 0,001$) y recorrieron menos metros en la prueba de los 6 min ($p < 0,05$). En la submuestra de estabilidad también hubo diferencias en la CF ($p = 0,001$) y la proporción de pacientes con dislipemia ($p = 0,013$).

Análisis de la factibilidad

En el KCCQ (tabla 2), la proporción de pacientes con algún ítem no contestado fue elevada (27,9%). A pesar de ello, al imputar con la aplicación del tratamiento de valores faltantes propuesta por los autores originales, se obtuvieron puntuaciones para la mayoría de estos pacientes. Ello contrasta con el MLHFQ, en el que cerca de un

Tabla 2

Distribución de las puntuaciones y coeficientes de fiabilidad del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* y el *Short Form 36* calculados con la muestra inicial ($n = 315$)

| Escalas | Media \pm DE | Ítems con VP, % | Dimensiones con VP, % | Intervalo | Suelo, % | Techo, % | Cronbach α | CCI* |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------|----------|----------|-------------------|------------------|
| KCCQ | | | | | | | | |
| Limitación física | 70,1 \pm 25,7 | 10,5 | 0,6 | 0-100 | 0,3 | 10,9 | 0,9 | 0,92 (0,89-0,94) |
| Estabilidad síntomas | 56 \pm 23 | 0 | 0 | 0-100 | 4,1 | 12,4 | — | 0,68 (0,59-0,76) |
| Frecuencia síntomas | 75 \pm 24,6 | 4,1 | 0,6 | 0-100 | 0,3 | 23,6 | 0,8 | 0,93 (0,91-0,95) |
| Carga síntomas | 76,8 \pm 23,1 | 1 | 0 | 0-100 | 0,3 | 28,3 | 0,8 | 0,88 (0,85-0,91) |
| Total síntomas | 76 \pm 23,2 | 4,4 | 0 | 3,1-100 | 0 | 21,3 | 0,88 | 0,92 (0,9-0,94) |
| Autocuidado | 73,4 \pm 24,3 | 2,2 | 1 | 0-100 | 1 | 25 | 0,7 | 0,87 (0,83-0,91) |
| Calidad de vida | 59 \pm 25,7 | 1 | 0,6 | 0-100 | 2,2 | 7 | 0,83 | 0,9 (0,86-0,92) |
| Limitación social | 66,3 \pm 28,8 | 19 | 2,2 | 0-100 | 1,9 | 19,5 | 0,89 | 0,89 (0,85-0,92) |
| Sumario general | 68 \pm 23 | 27,9 | 0 | 1,8-100 | 0 | 2,9 | 0,96 | 0,94 (0,92-0,96) |
| Sumario clínico | 73,1 \pm 23 | 14,6 | 0 | 3,7-100 | 0 | 8,6 | 0,93 | 0,94 (0,92-0,96) |
| MLHFQ | | | | | | | | |
| Dimensión física | 14,6 \pm 10,7 | 3,5 | 3,2 | 0-39 | 0 | 8,9 | 0,93 | |
| Dimensión emocional | 8,5 \pm 6,4 | 1 | 3,2 | 0-25 | 0,7 | 9,8 | 0,87 | |
| Dimensión social | 7,1 \pm 5,5 | 6,7 | 3,2 | 0-20 | 0,3 | 17,7 | 0,75 | |
| Total | 36 \pm 23,6 | 10,5 | 3,2 | 0-95 | 0 | 1,3 | 0,94 | |
| SF-36 | | | | | | | | |
| Función física | 54,8 \pm 26,8 | 4,1 | 1 | 0-100 | 1,6 | 2,6 | 0,92 | |
| Rol físico | 56,6 \pm 30,9 | 2,5 | 1,6 | 0-100 | 5,2 | 15,8 | 0,93 | |
| Dolor corporal | 70 \pm 25,1 | 2,5 | 1,6 | 12-100 | 0 | 30 | 0,85 | |
| Salud general | 43 \pm 20,3 | 4,1 | 2,2 | 0-97 | 1 | 0 | 0,74 | |
| Vitalidad | 51,5 \pm 23,9 | 2,9 | 1,9 | 0-100 | 2,3 | 4,2 | 0,82 | |
| Función social | 69,7 \pm 27,9 | 3,8 | 0,6 | 0-100 | 1,9 | 30,4 | 0,82 | |
| Rol emocional | 75 \pm 27 | 3,8 | 2,5 | 0-100 | 3,3 | 38,1 | 0,93 | |
| Salud mental | 64,5 \pm 21,3 | 4,1 | 1,9 | 0-100 | 1 | 5,5 | 0,84 | |
| Sumario físico | 40,2 \pm 9 | — | 3,8 | 17,7-61 | — | — | — | |
| Sumario mental | 46,3 \pm 12 | — | 3,8 | 4,7-70,6 | — | — | — | |

CCI: coeficiente de correlación intraclase; DE: desviación estándar; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; SF-36: *Short Form 36*; VP: valores perdidos.

* El CCI se calculó en pacientes estables entre las evaluaciones 2 y 3 ($n = 163$).

3% de los pacientes presentaron valores perdidos en todas las puntuaciones.

La mayoría de las puntuaciones observadas para el KCCQ y el SF-36 se distribuyeron en toda la gama teórica. En el caso del MLHFQ, sólo su dimensión emocional mostró un intervalo observado igual al teórico (tabla 2). Los porcentajes del efecto suelo fueron generalmente bajos en el KCCQ, el MLHFQ y el SF-36, mientras que los porcentajes del efecto techo fueron elevados en el ítem carga de síntomas del KCCQ y en las dimensiones dolor corporal, función social y rol emocional del SF-36.

Análisis de la validez

La matriz de correlaciones entre las dimensiones del KCCQ y las de los otros dos cuestionarios muestra que la mayoría de las clasificadas como convergentes en nuestra hipótesis inicial (tabla 3) fueron > 0,5. Por ejemplo, las dimensiones de síntomas del KCCQ con la dimensión física del MLHFQ son cercanas a 0,8 y la dimensión de limitación social del KCCQ presentó una correlación de 0,7 con la función social del SF-36. Las correlaciones definidas a priori como discriminantes (tabla 3), estabilidad de los síntomas y de autocuidado del KCCQ con las demás puntuaciones, fueron bajas (con intervalos de 0,005-0,193 y 0,183-0,44).

Los coeficientes de Spearman obtenidos entre la dimensión física del KCCQ y las otras medidas físicas (otros cuestionarios, CF de la NYHA y distancia en la prueba de los 6 min) fueron moderadas o altas (0,40-0,81) y ligeramente superiores a las obtenidas para la dimensión física del MLHFQ (tabla 4).

La diferencia de las puntuaciones según la clase de la NYHA fue estadísticamente significativa (p < 0,001) para la dimensión de síntomas, el sumario general y el sumario clínico del KCCQ (fig. 1).

Reproducibilidad o fiabilidad

El coeficiente alfa de Cronbach (tabla 2) fue alto en todas las puntuaciones, con intervalos de 0,7-0,96 en el KCCQ, 0,75-0,94 en el MLHFQ y 0,74-0,93 el SF-36. El coeficiente de correlación intraclass (tabla 2) fue > 0,7 en las todas las puntuaciones del KCCQ, excepto en la referente a estabilidad de los síntomas (0,68).

Sensibilidad al cambio

Las diferencias en las puntuaciones (fig. 2) del KCCQ y el MLHFQ obtenidas en la submuestra de mejoría entre la primera (visita 1,

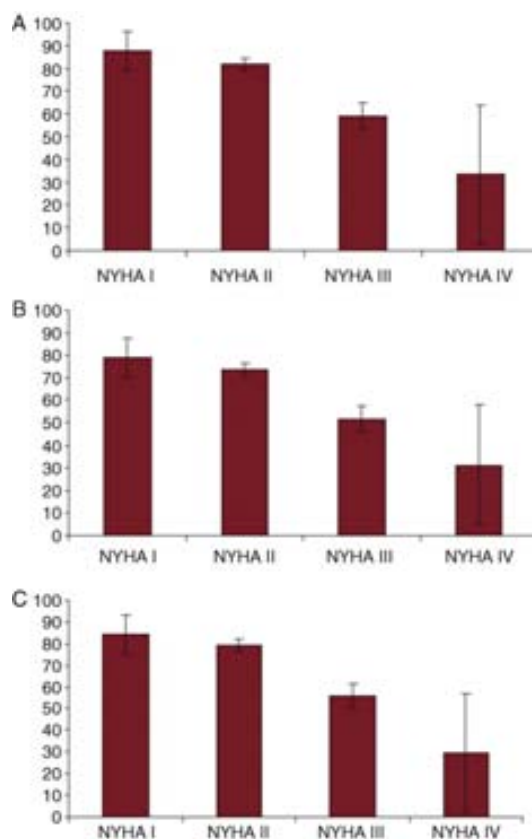


Figura 1. Relación entre la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y las puntuaciones del KCCQ en sus dimensiones expresadas como media e intervalo de confianza del 95%. A: sumario síntomas. B: sumario general. C: sumario clínico. p < 0,001 para la tendencia lineal (Cuzick) en los tres casos.

semana 0) y la segunda evaluación (visita 2, semana 24) fueron estadísticamente significativas, aunque gran parte de las puntuaciones del SF-36 no mostró cambios significativos. En este

Tabla 3
Matriz de correlaciones de Spearman (multi-trait multi-method) (n=315) para la valoración de la validez del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

| | Dimensiones y puntuaciones sumario del KCCQ | | | | | | | | | |
|---------------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | LF | ES | FS | CS | TS | AC | CV | LS | SG | SC |
| MLHFQ | | | | | | | | | | |
| Dimensión física | -0,772 | -0,193 | -0,781 | -0,788 | -0,808 | -0,44 | -0,711 | -0,735 | -0,845 | -0,839 |
| Dimensión emocional | -0,589 | -0,109 | -0,583 | -0,614 | -0,614 | -0,374 | -0,681 | -0,616 | -0,706 | -0,637 |
| Dimensión social | -0,499 | -0,094 | -0,521 | -0,533 | -0,542 | -0,292 | -0,589 | -0,613 | -0,634 | -0,548 |
| Total | -0,721 | -0,134 | -0,725 | -0,737 | -0,753 | -0,414 | -0,749 | -0,747 | -0,836 | -0,781 |
| SF-36 | | | | | | | | | | |
| Función física | 0,811 | 0,178 | 0,695 | 0,679 | 0,706 | 0,4 | 0,62 | 0,676 | 0,778 | 0,812 |
| Rol físico | 0,593 | 0,133 | 0,587 | 0,601 | 0,609 | 0,35 | 0,605 | 0,673 | 0,701 | 0,629 |
| Dolor corporal | 0,436 | -0,005 | 0,374 | 0,371 | 0,388 | 0,183 | 0,356 | 0,4 | 0,447 | 0,437 |
| Salud general | 0,409 | 0,187 | 0,478 | 0,509 | 0,505 | 0,307 | 0,591 | 0,527 | 0,572 | 0,478 |
| Vitalidad | 0,618 | 0,147 | 0,665 | 0,666 | 0,684 | 0,368 | 0,672 | 0,672 | 0,739 | 0,694 |
| Función social | 0,638 | 0,138 | 0,649 | 0,664 | 0,675 | 0,4 | 0,703 | 0,726 | 0,771 | 0,696 |
| Rol emocional | 0,483 | 0,159 | 0,446 | 0,483 | 0,475 | 0,361 | 0,503 | 0,495 | 0,557 | 0,515 |
| Salud mental | 0,482 | 0,138 | 0,511 | 0,519 | 0,528 | 0,299 | 0,623 | 0,515 | 0,613 | 0,543 |

AC: autocuidado; CS: carga síntomas; CV: calidad de vida; ES: estabilidad síntomas; FS: frecuencia síntomas; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LF: limitación física; LS: limitación social; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; SC: sumario clínico; SF-36: Short Form 36; SG: sumario global; TS: total síntomas.

Tabla 4
Análisis de la validez del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

| | 6MWT | CF NYHA | SF-36 función física | MLHFQ dimensión física |
|------------------------|--------|---------|----------------------|------------------------|
| KCCQ limitación física | 0,625 | -0,405 | 0,811 | -0,772 |
| MLHFQ dimensión física | -0,514 | 0,403 | -0,786 | |

Matriz de correlaciones de Spearman^a entre las dimensiones físicas del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), el *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) y el *Short Form 36* (SF-36) respecto a la valoración de la capacidad funcional subjetiva (clase funcional [CF] de la *New York Heart Association* [NYHA]) y objetiva (distancia en metros en la prueba de los 6 min de marcha [6MWT]).

^a Todas las correlaciones mostraron un valor de $p < 0,001$.

sentido, la submuestra de pacientes sin cambios (sin mejoría o empeoramiento según el criterio clínico definido) entre esas dos evaluaciones (submuestra estabilidad) no presentó cambios significativos en los cuestionarios específicos.

En la figura 2 se muestran también los coeficientes del tamaño del efecto observados para los tres cuestionarios. En el análisis de estos en la submuestra de mejoría, a excepción del ítem estabilidad de los síntomas y de siete puntuaciones del SF-36 con un tamaño



Figura 2. Evolución de la calidad de vida relacionada con la salud en las submuestras de mejoría (n=31) y estabilidad (n=72) entre la primera evaluación (semana 0, en azul) y la segunda (semana 24, en granate). Medias de las puntuaciones y coeficientes del tamaño del efecto (TE). KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; MLHFQ: *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*; SF-36: *Short Form 36*.

del efecto < 0,4, las demás dimensiones y puntuaciones sumario del KCCQ y el MLHFQ mostraron coeficientes al menos moderados con valores > 0,4 (0,41-0,72 y 0,46-0,54 respectivamente). En la submuestra de estabilidad, las puntuaciones de los tres cuestionarios prácticamente no mostraron cambio, con un tamaño del efecto < 0,2.

DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico hemos demostrado que la versión española del KCCQ es un cuestionario específico de calidad de vida para pacientes con ICC con unas adecuadas propiedades métricas, paralelas a las de la versión original¹¹, de las que destacan las excelentes validez y fiabilidad del constructo. Si a ello se une una buena factibilidad y una capacidad de detección de cambio al menos moderada, el KCCQ en su versión española constituye una herramienta óptima para su uso en pacientes con ICC en España, y además permite la comparación internacional del nivel de CVRS específica para la ICC.

Respecto a la factibilidad del KCCQ, el bajo porcentaje de pacientes con valores perdidos en las puntuaciones, inferior al observado en el MLHFQ, indica la buena comprensión y aceptación del cuestionario por los pacientes con ICC. Los bajos efectos suelo y techo del KCCQ y el MLHFQ en comparación con el SF-36 ponen de manifiesto una de las ventajas de los instrumentos específicos respecto a los genéricos: su mayor adecuación al espectro de gravedad de los pacientes.

Hemos demostrado que el KCCQ es un instrumento válido para la medida de la CVRS específica en los pacientes con ICC. Las correlaciones entre las dimensiones afines de KCCQ, MLHFQ y SF-36 fueron altas para aquellas en las que se esperó una correlación convergente y bajas para las que se esperó una relación discriminante. El KCCQ asimismo mostró una correlación al menos moderada con la CF de la NYHA y la distancia cubierta en la prueba de los 6 min.

Las diferencias significativas observadas en las puntuaciones del sumario de síntomas y los resúmenes general y clínico del KCCQ respaldan su capacidad de discriminación entre grados de gravedad. Por otra parte, la débil asociación observada entre las dimensiones exclusivas del KCCQ (estabilidad de los síntomas y autocuidado) y las de los demás cuestionarios demuestra el valor añadido del KCCQ respecto al MLHFQ en cuanto al contenido, pues la amplitud de las dimensiones medidas por un instrumento es un criterio relevante que considerar a la hora de seleccionar uno para su aplicación en la práctica clínica tanto como en investigación.

El KCCQ ha mostrado en este estudio una excelente fiabilidad, tanto respecto a su consistencia interna como respecto a su reproducibilidad, dado que para todas las puntuaciones del cuestionario se han obtenido coeficientes superiores a los estándares métricos recomendados³³. El alfa de Cronbach del dominio limitación física y de las puntuaciones sumario general y clínico superó el valor 0,9 propuesto como estándar para comparaciones individuales. En esta línea, el coeficiente de correlación intraclass como medida de fiabilidad test-retest fue > 0,7 en todas las puntuaciones con valores > 0,9 en los resúmenes general y clínico. En nuestro estudio, a diferencia de la validación original del KCCQ, para evaluar la sensibilidad al cambio no se usó el *responsiveness statistic* usado por los autores del KCCQ, sino que empleamos el tamaño del efecto de Cohen, ya que este es un método más exacto para la valoración de la sensibilidad al cambio³⁶. En este sentido, la sensibilidad al cambio observada en el dominio limitación física y en las puntuaciones sumario general y clínico fue moderada³⁵ y similar a la observada para el MLHFQ o las puntuaciones físicas del SF-36.

Limitaciones del estudio

La cohorte seleccionada para el estudio era una población relativamente estable (el 65% en CF II) y, por lo tanto, con poco margen de mejoría: sólo 31 pacientes mostraron mejoría y ninguno mostró empeoramiento según nuestro criterio predefinido. La definición de mejoría planteada en nuestro estudio no deja de ser una valoración indirecta del cambio en la CVRS: por una parte, la determinación de la CF está sujeta a variabilidad³⁷ y, por otra, aunque se establece para la prueba de los 6 min un incremento > 6% como clínicamente relevante^{8,26,28-30}, la correlación de esta distancia con las puntuaciones de CVRS habitualmente es moderada. A pesar de unos criterios de inclusión amplios, la población incluida puede no ser completamente representativa de toda la población de pacientes con ICC debido a los criterios de exclusión inherentes a toda investigación clínica de estas características.

CONCLUSIONES

El KCCQ es un cuestionario específico de CVRS para pacientes con ICC con buenos resultados de fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio. Además, teniendo en cuenta que cubre aspectos no evaluados por los cuestionarios específicos de ICC previos, se debe tener en consideración su selección en la práctica clínica y la investigación como instrumento para monitorizar la CVRS de los pacientes.

FINANCIACIÓN

Financiado por una beca no condicionada de Menarini S.A. Acción Específica 2008 (PM08 003) del CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO 1

Investigadores del estudio Valic-KC

J. Comin, J. Bruguera, M. Rizzo, N. Manito, J. Lupon, A. Bayés-Genís, Eulalia Roig, M. Crespo-Leiro, C. Naya, F. Ridocci, L. de la Fuente, J.M. González-Matas, P. Pabón, A. Lara, J.L. Manzano, P. Conthe, M. Méndez, L. Pulpón, M. Gómez-Bueno, M. Sanz, T. Blasco, M. Martínez, I. González, G. Guzmán, A. Llàcer, K. Montes, A. Salcedo, J. Zumalde, N. Murga, J.V. Climent, M. Anguita, J.M. García, J. Beltrán, L. Pastor, A. Castro, P. Gallego, F. Sabatel, E. Sánchez, J.R. González-Juanatey, A. Varela, D. Pascual, P. Valdovinos, J. Quiles B. Sevilla, D. Jiménez, J. Noval, B. Fuertes, N. Tarín, R. Elosua, M. Cabañero, J. Vila, M. Ferrer, O. Garín y A. Pont.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita SM, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez NM, Alonso-Pulpon L, Muniz GJ. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1041-9.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10:933-89.
3. Heo S, Lennie TA, Okoli C, Moser DK. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. Heart Lung. 2009;38:100-8.

4. Alonso J, Ferrer M, Gandek B, Ware Jr JE, Aaronson NK, Mosconi P, et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.* 2004;13:283–98.
5. Anand IS, Florea VG. Traditional and novel approaches to management of heart failure: successes and failures. *Cardiol Clin.* 2008;26:59–72.
6. Dobre D, De Jongste MJ, Haaier-Ruskamp FM, Sanderman R, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV. The enigma of quality of life in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;125:407–9.
7. Rossi G. Nomenclature and diagnostic criteria in cardiology set by the New York Heart Association. Considerations on the 6th edition. *Cuore Circ.* 1967;51:287–93.
8. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2001;142:698–703.
9. Luther SA, McCullough PA, Havranek EP, Rumsfeld JS, Jones PG, Heidenreich PA, et al. The relationship between B-type natriuretic peptide and health status in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005;11:414–21.
10. Myers J, Zahaer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:439–45.
11. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1245–55.
12. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, et al. Validación de la versión española del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:251–9.
13. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure.* 1987;3:198–209.
14. Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, Zupkis RV. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol.* 1987;28:220–5.
15. Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med.* 1989;4:101–7.
16. Dunderdale K, Thompson DR, Beer SF, Furze G, Miles JN. Development and validation of a patient-centered health-related quality-of-life measure: the chronic heart failure assessment tool. *J Cardiovasc Nurs.* 2008;23:364–70.
17. O'Leary CJ, Jones PW. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart.* 2000;83:634–40.
18. Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. *Qual Life Res.* 2008;17:291–8.
19. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433–41.
20. Koenig HG, Westlund RE, George LK, Hughes DC, Blazer DG, Hybels C. Abbreviating the Duke Social Support Index for use in chronically ill elderly individuals. *Psychosomatics.* 1993;34:61–9.
21. McHorney CA, Ware Jr JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31:247–63.
22. Parajon T, Lupón J, González B, Urrutia A, Altamir S, Coll R, et al. Aplicación en España del cuestionario sobre calidad de vida «Minnesota Living With Heart Failure» para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:155–60.
23. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Pascual CR, Otero CM, Montes AO, García AN, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165:1274–9.
24. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit.* 2005;19:135–50.
25. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, De la Fuente L. Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998;111:410–6.
26. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132:919–23.
27. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. The reproducibility and sensitivity of the 6-min walk test in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:1742–51.
28. O'Keefe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart.* 1998;80:377–82.
29. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845–53.
30. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873–80.
31. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951;16:297–334.
32. Prieto L, Lamarca R, Casado A. Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient. *Med Clin (Barc).* 1998;110:142–5.
33. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res.* 2002;11:193–205.
34. Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multi-trait-multimethod matrix. *Psychol Bull.* 1959;56:81–105.
35. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
36. Norman GR, Wyrwich KW, Patrick DL. The mathematical relationship among different forms of responsiveness coefficients. *Qual Life Res.* 2007;16:815–22.
37. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung.* 2002;31:262–70.

Discussió conjunta

En el primer dels treballs de recerca de la present tesi (subprojecte 1) s'avalua la prevalença de l'anèmia en pacients amb ICC i el seu abordatge terapèutic en la síndrome d'anèmia cardio-renal [87]. La justificació d'aquest treball, resumidament, es basa en diversos punts [7, 9, 27, 33, 36, 110]:

- els pacients ancians amb ICC avançada pateixen anèmia en una alta proporció
- la majoria presenten l'anèmia en el context de la síndrome d'anèmia cardio-renal
- la coexistència d'ICC, anèmia i IRC implica un pronòstic molt dolent a curt termini
- aquests pacients estan mal representats en els estudis fins ara realitzats o en marxa en els que s'avalua la correcció de l'anèmia
- manca d'alternatives terapèutiques en aquests pacients tan avançats.

La literatura publicada fins a la data posa de relleu que la patogènesi de l'anèmia en aquests pacients és, possiblement, multifactorial i que aquests múltiples factors convergeixen en una mobilització inadequada del ferro corporal i un dèficit relatiu d'eritropoetina endògena, fet que comporta l'aparició de l'anèmia [53].

Malgrat que existeixen grans estudis en marxa per avaluar la correcció d'aquesta anèmia amb suplementació de ferro parenteral (endovenós) i suplementes d'eritropoetina recombinant (EPO) i que els resultats preliminars d'aquests estudis mostren que aquest abordatge terapèutic podria ser segur i beneficiós, en aquests estudis el tractament ha estat avaluat a curt termini i els pacients ancians amb ICC avançada i síndrome cardio-renal no han estat inclosos [54, 76, 84, 85].

Per tant, davant la manca d'informació sobre l'eficàcia de la correcció de l'anèmia en el subgrup de pacients ancians amb ICC avançada mitjançant l'ús combinat de ferro sacarosa intravenós i EPO beta, es va dur a terme aquest estudi pilot prospectiu no aleatori amb grup control en 65 pacients amb CRAS i ICC avançada per tal d'avaluar l'eficàcia d'aquest abordatge en termes de milloria de l'hemoglobina, milloria de les concentracions de pèptids natriurètics i la morbi-mortalitat dels pacients en un seguiment mig de 15 mesos [87].

En el període de l'estudi (gener de 2004 a gener de 2007), es varen avaluar 487 pacients amb ICC. D'aquests, un 41,1 % tenia anèmia i un 32,5% d'aquests últims varen complir criteris d'ICC avançada i síndrome cardio-renal. A diferència dels assajos clínics destaca l'alta prevalença de l'anèmia i del CRAS en aquests pacients.

Després d'un seguiment mig de 15 mesos, es demostra en aquest estudi que la correcció de l'anèmia amb el tractament combinat amb ferro sacarosa intravenós i EPO beta subcutània normalitza els nivells d'hemoglobina i redueix de forma significativa els nivells de NT-proBNP, que és un marcador independent de pronòstic a la ICC.

En aquest sentit, aquesta és la primera evidència publicada sobre la capacitat de millorar els nivells de pèptids natriurètics mitjançant aquesta combinació terapèutica, ja que els estudis que han demostrat una millora en els pèptids natriurètics ho han fet amb EPO sola [60-63], ferro sol[82] o en pacients sense anèmia [77].

Aquesta millora va estar associada a un increment dels nivells de ferritina i especialment de la saturació de transferrina en els pacients que varen rebre el tractament, mentre que aquests paràmetres no es varen modificar en el grup control. Això és lògic ja que l'administració de ferro endovenós concomitantment a l'EPO va permetre millorar tant el ferro de dipòsit (ferritina) com el de transport (saturació de transferrina).

Una de les dificultats dels estudis previs en aquest camp és que el seguiment amb teràpia sola o combinada va estar restringit a períodes inferiors a 12 mesos (usualment 6 mesos). En el nostre estudi, amb un seguiment mig de 15 mesos, es va demostrar que l'ús d'EPO i ferro endovenós va ser segur a llarg termini. Durant aquest seguiment no es va demostrar un increment de mortalitat, sinó que mes aviat la tendència d'aquest esdeveniment advers va ser menor en el grup de tractament actiu (encara que no significativament).

L'anàlisi del risc d'hospitalització de causa cardiovascular i de l'objectiu combinat de mort i/o ingrés per causa cardiovascular va ser significativament menor en el grup en què es va corregir l'anèmia. Això es va acompanyar d'una davallada en els dies d'estança hospitalària i en una millora molt significativa en la classe funcional de l'NYHA dels pacients que varen rebre tractament actiu en comparació al grup control. És de destacar l'alta taxa d'esdeveniments adversos observats en aquest estudi, malgrat un control exhaustiu en un programa especialitzat d'ICC, fet que posa de relleu l'elevada severitat dels pacients amb CRAS.

En una anàlisi multivariant ajustant per covariables, s'observa que l'estratègia terapèutica combinada amb ferro endovenós i eritropoetina recombinant és un factor predictiu independent de menor risc de l'esdeveniment combinat mort o ingrés per causa cardiovascular.

El patró de l'anèmia, tant en els estudis de Silverberg et al. com en el nostre, va ser el típic de l'anèmia de procés crònic amb dades de bloqueig del ferro que es caracteritzen per siderèmia

i saturació de transferrina baixes amb nivells de ferritina aparentment normals [42, 65, 66]. Els estudis de Silverberg et al. varen incloure un perfil de pacient amb algunes similituds al perfil de pacient del nostre estudi [65-69]:

- edat avançada
- símptomes avançats d'ICC
- reingressos previs
- tractament òptim de base
- manca d'altres alternatives terapèutiques
- règim combinat d'EPO i ferro sacarosa intravenós
- dosi similar dels fàrmacs
- resultats similars en termes d'hemoglobina i rehospitalització

En el nostre treball, en contraposició als de Silverberg, els pacients van ser tractats i seguits durant un període més llarg, es varen incloure pacients amb funció sistòlica preservada i el nivell de disfunció renal va ser menor.

En conjunt, la recerca duta a terme per aquests 2 grups comprèn un ventall ampli de pacients dins de l'univers de pacients amb CRAS, que fa que tots aquests treballs es complementin.

Les limitacions esmentades en els treball que han avaluat l'ús de ferro sol en la ICC són les mateixes que les comentades en els estudis amb EPO. Des d'un punt de vista fisiopatològic, tenint en compte que en pacients amb CRAS, les anomalies del metabolisme del ferro coexisteixen amb una resposta i síntesi inadequada de l'EPO endògena típica de l'anèmia de procés crònic, la sola administració de ferro pot no ser suficient en molts casos de CRAS en els quals es persegueix la normalització dels nivells d'hemoglobina [42, 111]. És per això que un abordatge combinat, possiblement seqüencial (primer corregir ferropènia i després valorar necessitat d'EPO) sigui l'aproximació més adient en aquests pacients.

Malgrat els resultats obtinguts, hi ha diversos aspectes que romanen per aclarir en el camp de la correcció de l'anèmia en pacients amb ICC i que són:

- manca d'evidència en objectius durs (mortalitat) [54]
- seguretat de l'ús de l'EPO, especialment després de la publicació de l'estudi TREAT [75]
- seguretat de l'administració de ferro intravenós a llarg termini
- nivells objectiu d'hemoglobina
- suplementació de ferro oral o parenteral
- temps de durada del tractament amb EPO

Moltes d'aquestes qüestions encara esperen resposta a partir de nous estudis amb ferro intravenós i amb EPO que estan en marxa [54, 76].

En el nostre estudi no es va avaluar específicament el nivell de QVRS amb qüestionaris específics. Malgrat això, les nostres dades conviden a pensar que la percepció de la salut dels pacients, estimada indirectament per la classe funcional, el NT-proBNP i la rehospitalització, va experimentar un canvi significatiu.

Tant els símptomes de limitació funcional, representats en aquest estudi amb la classe funcional de l'NYHA com la rehospitalització, formen una part molt consistent dels components que s'afecten en pacients amb ICC en termes de QVRS i estan recollits com a components de la puntuació final en la majoria de qüestionaris de QVRS per als pacients amb ICC [102, 103].

En concret, el KCCQ incorpora un domini específic per a la limitació funcional i un altre que valora la càrrega de símptomes, la seva freqüència i estabilitat. A més, en l'estudi de validació del KCCQ que conforma el segon dels treballs que presentem [102, 109], també varem demostrar que les puntuacions sumàries de QVRS es discriminen molt entre grups de diversa classe funcional de l'NYHA.

Per tant, aquests components de la QVRS (limitació funcional, símptomes i estabilitat de símptomes) podrien ser avaluats de forma indirecta mitjançant els canvis en la classe funcional de l'NYHA i la taxa de rehospitalització mesurada en l'estudi del subprojecte 1, aspectes que varen millorar de forma significativa en resposta al tractament combinat amb EPO i ferro intravenós respecte el grup control. De forma resumida, es podria inferir que la combinació d'EPO i ferro intravenós en pacients amb ICC avançada i CRAS, tot i tenir un efecte neutre en un objectiu dur com mortalitat, podria suposar una eina a considerar de cara a millorar la QVRS en aquests pacients sense altres alternatives terapèutiques. Cal remarcar, no obstant, que aquesta afirmació té una base especulativa i que un estudi específic sobre això seria desitjable per aclarir aquest punt.

En el segon treball de recerca (subprojecte 2) es va dur a terme la validació de la versió espanyola del qüestionari específic de qualitat de vida *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) com a instrument de valoració d'aquest objectiu centrat en el pacient amb un estudi desenvolupat en diversos centres de l'estat espanyol [109].

Aquest treball es va justificar per poder complir l'objectiu de disposar d'una eina validada per a la mesura de la QVRS en els pacients del nostre entorn. Aquest és un element indispensable per efectuar ulterior recerca en aquest camp usant un instrument factible, fiable, vàlid i amb bona sensibilitat al canvi. Aquest instrument validat ha de permetre descriure la percepció de salut des de la perspectiva del pacient de forma acurada i valorar l'efecte de noves intervencions terapèutiques en futura recerca. Els punts de partida d'aquest treball de recerca varen ser:

- evidència que els pacients ancians amb ICC tenen una marcada limitació de les seves capacitats funcionals
- aquesta limitació funcional es tradueix en una limitació en les activitats de vida diària tant o més marcada que la limitació experimentada per pacients amb altres patologies cròniques [91, 112]
- la *Heart Failure Association* de la *European Society of Cardiology* estableix que els objectius del tractament de la ICC han de ser no només la reducció de la morbi-mortalitat (els anomenats objectius durs), sinó també la milloria dels símptomes dels pacients, aquest últim ben representats per les mesures de QVRS mitjançant instruments específics o genèrics
- la constatació que, per a un segment molt gran de pacients amb malaltia crònica, la millora de símptomes i de la QVRS poden ser acceptables inclús si un nou tractament té un efecte neutre en mortalitat [93]
- la QVRS aporta una mesura des del punt de vista del pacient en termes de benestar i autonomia per a les activitats de vida diària que és una informació mal capturada per altres mesures clíniques més usuals
- els objectius centrats en el pacient, com la QVRS, sovint constitueixen per als pacients, familiars i per als professionals un autèntic indicador d'eficàcia de la terapèutica [95]

L'objectiu d'aquest treball va ser l'avaluació de la factibilitat, fiabilitat (reproductibilitat), validesa i sensibilitat al canvi de la versió espanyola del KCCQ en situació de pràctica clínica habitual en consultes externes especialitzades en ICC (cardiologia i medicina interna) en pacients de 34 centres distribuïts per la geografia espanyola. Els objectius avaluats són de gran rellevància en tot estudi de validació d'un qüestionari de qualitat de vida. S'entén com a factibilitat la propietat del qüestionari de ser complimentat adequadament per als pacients en termes de comprensió de les preguntes i de reflectir tot l'espectre de situacions dels mateixos en termes de qualitat de vida. La fiabilitat o reproductibilitat és la propietat que les respostes capturades són consistents en un mateix pacient quan aquest no experimenta canvis entre dos punts temporals d'avaluació. La validesa és la capacitat del qüestionari de mostrar una relació adequada i consistent amb altres mesures de qualitat de vida o mesures clíniques que recullin informació similar, com ara la classe funcional de l'NYHA o la distància caminada a la prova dels sis minuts. La sensibilitat al canvi és la capacitat de l'instrument de QVRS per detectar canvis en la qualitat de vida (millora, empitjorament, no canvi) quan es produeixen canvis clínics en el mateix sentit.

Es va dur a terme aquest treball ja que el KCCQ, àmpliament utilitzat, no havia rebut una validació mètrica en el nostre entorn cultural i geogràfic [109].

L'estudi es va plantejar com a multicèntric (Estudi VALIC-KC: *Estudio de validación al castellano del cuestionario de calidad de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire en pacientes*

con *Insuficiència Cardíaca*), prospectiu amb un component longitudinal i un altre transversal. Es van incloure un total de 315 pacients consecutius amb una mitjana d'edat superior als 65 anys. En aquests es va fer una avaluació basal i a les setmanes 24 i 26.

A més d'administrar el KCCQ, es varen administrar un altre qüestionari específic per a la ICC (el qüestionari *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* - MLWHFQ) i el qüestionari SF36 com a exemple de qüestionari de QVRS genèric. També es varen mesurar la capacitat funcional objectiva amb el test de la marxa de sis minuts i la classe funcional de l'NYHA.

La fiabilitat es va avaluar mitjançant el test/retest en els pacients estables entre les setmanes 24 i 26 (consistència interna). La validesa es va estudiar mitjançant el gradient de puntuacions segons l'NYHA i els altres tests de qualitat de vida en la primera avaluació basal. La sensibilitat al canvi es va avaluar entre la visita basal i la setmana 24 en els quals van experimentar milloria clínica mitjançant el coeficient de la grandària de l'efecte.

En aquest estudi es demostra que el KCCQ és un qüestionari específic de qualitat de vida per a pacients amb ICC amb unes adequades propietats mètriques, paral·leles a la de la versió original [102] de les quals destaquen una excel·lent validesa i fiabilitat del constructe. Si a això s'uneix una bona factibilitat i una capacitat de detecció de canvi almenys moderada i d'acord amb altres mesures específiques de qualitat de vida relacionada amb la salut a la ICC, el KCCQ en la seva versió espanyola constitueix una eina òptima per al seu ús en pacients amb ICC a Espanya i al seu torn permet la comparació del nivell de qualitat de vida a nivell internacional.

En termes de factibilitat, el KCCQ mostra un percentatge de falta de respostes en general baix, a excepció del domini limitació física i limitació social. El percentatge de dominis amb valors perduts va ser pràcticament nul pel KCCQ i en qualsevol cas inferior als observats en el test de Minnesota: això va a favor de la bona comprensió i acceptació del qüestionari per part dels pacients amb ICC.

La distribució de les puntuacions es va adequar correctament a tot l'espectre de gravetat (classe funcional de l'NYHA) dels pacients avaluats i és un indicador dels avantatges dels instruments específics respecte els genèrics.

La validesa del KCCQ es va fer palesa en mostrar que correlaciona bé amb mesures afins, intratest i amb altres qüestionaris usats en l'estudi (MLWHFQ i SF-36). En aquest sentit, el KCCQ va mostrar una correlació si més no moderada amb mesures funcionals com la classe funcional de l'NYHA i la distància caminada al test de 6 minuts de manera que és un qüestionari que permet discriminar entre els diversos nivells de severitat de la malaltia.

L'anàlisi de fiabilitat va mostrar que el KCCQ té adequades propietats, tant respecte a la seva consistència interna com a la seva reproductibilitat, atès que per a totes les puntuacions del qüestionari es van obtenir coeficients superiors als mínims estàndards mètrics recomanats.

En aquest sentit, l'alfa de *Cronbach* del domini limitació física i de les puntuacions de l'OSS i CSS varen superar el 0,9 proposat com a estàndard per a comparacions individuals.

En aquesta línia el coeficient de correlació intraclasse (CCI) com a mesura de fiabilitat test/re-test va ser superior a 0,7 en totes les puntuacions amb valors superiors a 0,9 en l'OSS i CSS. La sensibilitat al canvi del KCCQ va ser moderada en la línia d'altres tests de QVRS com l'MLWHFQ. Aquest fet pot estar en relació a què molts pacients estaven en bona situació funcional en el moment de la inclusió a l'estudi i per tant amb poques opcions de millora en aquest sentit. Els *effect size* com a mesura de sensibilitat al canvi observats en el SF-36 van ser menys favorables que els observats en el KCCQ o l'MLWHFQ possiblement en relació al seu caràcter genèric i no específic a l'hora de valorar la qualitat de vida relacionada amb la salut.

A més del KCCQ, l'MLWHFQ també ha estat validat en la seva versió espanyola en el nostre entorn [95]. Com en el cas del nostre treball, aquest qüestionari va demostrar unes adequades propietats mètriques. Els valors obtinguts en els terrenys de factibilitat, validesa, fiabilitat i sensibilitat al canvi varen ser molt semblants a les obtingudes en el nostre treball de recerca.

Un dels punts forts del nostre treball, respecte el qual es va dur a terme la validació del MLWHFQ, és que en el nostre estudi la sensibilitat al canvi es va determinar en base a la combinació de dos paràmetres molt usats en la pràctica diària com són la classe funcional de l'NYHA i la distància caminada en la prova dels 6 minuts, mentre que en l'estudi de Garin et al. el canvi no es va avaluar usant cap mesura objectiva de millora funcional. L'altra limitació en l'estudi de validació de l'MLWHFQ en espanyol va ser que l'avaluació de la reproductibilitat (test/retest) es va analitzar en els pacients en què es va assumir estabilitat en un període de dos mesos entre l'administració dels qüestionaris de test i retest. Aquest període va ser ostensiblement més llarg que en el nostre estudi on el lapse de temps va ser de dues setmanes, període que es considera més òptim per tal d'avaluar la reproductibilitat d'un qüestionari de QVRS.

És interessant destacar, que el KCCQ ha estat dels pocs qüestionaris de QVRS que han estat validats en la subpoblació de pacients amb ICC i anèmia [113]. En l'estudi FAIR-HF es va usar aquest qüestionari per avaluar la QVRS en pacients amb ICC, dèficit de ferro tant si eren anèmics com no. Precisament en els pacients anèmics amb dèficit de ferro, és on es va demostrar més sensibilitat al canvi després de rebre el tractament en termes de milloria de les puntuacions sumàries i dels diversos dominis [84, 85, 114]. Els pacients no anèmics, quan varen rebre tractament amb ferro també varen millorar en termes de QVRS, però en menys mesura que aquells pacients amb hemoglobines baixes.

Aquests aspectes que comentem en el paràgraf anterior són molt rellevants perquè, en aquest sentit, el KCCQ podria no només ser aplicable en pacients amb ICC en general, sinó també en el grup de pacients que presenten anèmia com a part del CRAS, amb una alta càrrega de comorbiditat i severitat de la malaltia de manera que aquest qüestionari podria ser molt indicat de cara a avaluar els canvis de QoL en resposta al tractament combinat amb ferro endovenós i EPO.

Limitacions metodològiques

Les limitacions metodològiques principals en el cas de la primera part de la tesi basada en l'estudi d'intervenció sobre l'anèmia en pacients amb ICC i disfunció renal (CRAS) [87] són que en aquest assaig no hi va haver aleatorització dels pacients i el tractament es va donar de forma oberta: ambdós aspectes poden suposar un potencial biaix a l'hora d'interpretar els resultats. Tanmateix, tots els pacients eren consecutius, les dades varen ser prospectivament recollides i basalment les característiques dels pacients varen ser similars entre els dos grups. En aquest sentit, el disseny de l'estudi, concebut com a pilot i amb la finalitat de generar noves hipòtesis, va permetre una avaluació d'un tipus de pacient sovint exclòs dels assajos i analitzar el seu maneig en un context de pràctica clínica habitual. En base als resultats obtinguts, seria desitjable la realització d'un estudi similar a gran escala, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo per tal d'avaluar l'eficàcia i seguretat del tractament combinat amb ferro endovenós i EPO. Les dificultats actuals per tirar endavant un projecte d'aquest tipus són:

- l'actitud expectant de la comunitat cardiològica respecte els resultats de l'estudi RED-HF
- la dificultat de coordinar un estudi d'aquestes característiques, ja que requeriria el concurs de dos *patrocinadors* diferents amb interessos científics i comercials no convergents en l'actualitat
- la dificultat d'obtenir finançament públic per endegar un projecte d'aquest tipus de forma independent

Possiblement, si els estudis en marxa amb EPO i ferro només mostren dades favorables en termes de seguretat, el context serà més favorable a dur a terme una avaluació combinada d'aquests agents en pacients amb CRAS.

Les limitacions del projecte de validació del KCCQ són, bàsicament [109]:

- la població seleccionada per a l'estudi va ser una població relativament estable amb una taxa de pacients en classe funcional II de l'NYHA propera al 65% i, per tant, amb poques opcions de millora després d'una intervenció terapèutica (fet cabdal per a valorar la sensibilitat al canvi)
- els resultats de l'estudi no es poden considerar una descripció representativa de la qualitat de vida de tots els malalts amb ICC a Espanya, ja que l'espectre de pacient amb ICC és molt variable entre nivells assistencials i al llarg del temps d'evolució del propi pacient

Malgrat això, la validesa externa dels estimadors obtinguts sobre les característiques mètriques de la versió espanyola del KCCQ es veu reforçada per la variabilitat dels pacients inclosos en termes d'etiologia, classe funcional, fracció d'ejecció, edat, sexe i altres característiques bàsiques, de manera que es pot afirmar que el qüestionari és adequat per valorar la qualitat de vida relacionada amb la salut en poblacions de pacients amb ICC de característiques diferents i en concret dels pacients que es visiten de forma habitual en la pràctica clínica diària.

Conclusions i aplicabilitat dels resultats

En l'àmbit de la Síndrome d'Anèmia Cardio-Renal, com a paradigma de comorbiditat emergent, hem observat que:

- l'anèmia és molt freqüent en pacients amb ICC
- la presència de CRAS en pacients amb ICC i anèmia té una elevada prevalença
- la correcció de l'anèmia a llarg termini amb el tractament combinat de ferro sacarat intravenós i eritropoetina humana recombinant beta, millora els nivells de pèptids natriurètics i redueix el risc d'esdeveniments cardiovasculars en pacients ancians amb ICC avançada, anèmia i IRC lleu-moderada.
- la milloria observada després del tractament combinat en aspectes funcionals i d'estabilitat clínica animen a pensar en un impacte positiu en objectius centrats en el pacient.
- la utilització del tractament combinat amb ferro intravenós i EPO va ser segura en un període llarg de seguiment

En l'àmbit de disposar d'instruments de mesura d'objectius rellevants des de la perspectiva del pacient com la QVRS, que siguin fiables i aplicables, hem observat que:

- El KCCQ és un qüestionari específic de qualitat de vida per a pacients amb ICC amb uns excel·lents estimadors de fiabilitat i validesa, així com moderada sensibilitat al canvi
- La versió espanyola del KCCQ mostra una bona factibilitat amb ICC atesa en consultes externes, pel que la seva aplicabilitat en la pràctica diària queda ben demostrada
- Per les seves característiques transculturals, permet establir comparacions entre països i disposar d'una mesura de qualitat de vida especialment útil per a estudis multicèntrics internacionals i així poder estimar de forma acurada la qualitat de vida i els seus canvis amb intervencions terapèutiques com a mesura d'eficàcia centrada en el pacient.

Els resultats obtinguts en els dos treballs centrals de la tesi tenen una aplicabilitat clínica pràctica en l'atenció dels pacients amb ICC en el dia a dia.

Pel que fa al subprojecte 1, que aborda l'anèmia i el CRAS com a comorbiditat emergent, existeixen diversos aspectes que posen de relleu la seva aplicabilitat:

- es posa de manifest l'alta prevalença de l'anèmia i del CRAS i la necessitat d'augmentar la conscienciació dels cardiólegs clínics, els internistes, geriatres i metges de família en la seva detecció i avaluació diagnòstica
- el treball del subprojecte 1, fonamenta les bases de l'avaluació i el maneig farmacològic de l'anèmia en pacients amb ICC i CRAS en base a l'eficàcia que es demostra en un grup de pacients que no són habitualment inclosos en assajos i amb poques alternatives terapèutiques
- s'estableix que en pacients ancians amb ICC refractaris, la correcció de l'anèmia és segura i té un bon impacte en l'evolució del pacient i marcadors d'eficàcia i permet establir un protocol de maneig en aquests pacients fins ara inexistent.

Pel que fa als objectius centrats en el pacient, l'aplicabilitat dels resultats de l'estudi VALIC-KC és evident: valida l'ús del KCCQ en la nostra població i per tant fa fiables les avaluacions de QVRS que n'obtinguem dels pacients, ja sigui per la presa de decisions en el dia a dia com per a plantejar estudis de recerca específics.

Bibliografia

- [1] Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 2007-18.
- [2] Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *American Heart Journal* 2003; 146(2): 258-64.
- [3] MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure - Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102(10): 1126-31.
- [4] Senni M, De Maria R, Gregori D, Gonzini L, Gorini M, Cacciatore G et al. Temporal trends in survival and hospitalizations in outpatients with chronic systolic heart failure in 1995 and 1999. *Journal of Cardiac Failure* 2005; 11(4): 270-8.
- [5] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10(10): 933-89.
- [6] Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, Teo KK, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(7): 1133-44.
- [7] Badano LP, Di LA, Bellotti P, Albanese MC, Sinagra G, Fioretti PM. Patients with chronic heart failure encountered in daily clinical practice are different from the "typical" patient enrolled in therapeutic trials. *Ital Heart J* 2003; 4(2): 84-91.
- [8] Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2010; 12(10): 1076-84.
- [9] Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003; 146(2): 250-7.
- [10] Sullivan MD, Levy WC, Russo JE, Crane B, Spertus JA. Summary health status measures in advanced heart failure: relationship to clinical variables and outcome. *J Card Fail* 2007; 13(7): 560-8.
- [11] Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(3): 309-16.

- [12] Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure - Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113(20): 2454-61.
- [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. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(11): 1780-6.
- [14] Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(3): 315-22.
- [15] Centro Nacional de Epidemiologia. <http://193.146.50.130>. 2011.
- [16] Rodriguez-Artalejo F, Banegas B, Jr., Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2): 163-70.
- [17] www.ine.es. 2011.
- [18] Anguita SM, Crespo Leiro MG, de Teresa GE, Jimenez NM, Alonso-Pulpon L, Muniz GJ. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(10): 1041-9.
- [19] Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(3): 361-71.
- [20] Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez Lambert JL, Cortina R, Arias JC et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol* 2001; 87(12): 1417-9.
- [21] Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart* 2003; 89(1): 49-53.
- [22] Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1653-9.
- [23] Sharpe N. Clinical trials and the real world: selection bias and generalisability of trial results. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16(1): 75-7.
- [24] 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; 327(10): 685-91.
- [25] Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001-7.
- [26] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709-17.
- [27] McMurray J. Heart failure: we need more trials in typical patients. *Eur Heart J* 2000; 21(9): 699-700.
- [28] Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1414-21.
- [29] Cohn J, Cleland JG, Lubsen J, Borer JS, Steg PG, Perelman M, Zannad F. Unconventional end points in cardiovascular clinical trials: should we be moving away from morbidity and mortality? *J Card Fail* 2009; 15(3): 199-205.

- [30] Hobbs FD, Jones MI, Allan TF, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physician perceptions on heart failure diagnosis and management (Euro-HF). *Eur Heart J* 2000; 21(22): 1877-87.
- [31] Erhardt LR, Cline CM. Organisation of the care of patients with heart failure. *Lancet* 1998; 352 Suppl 1: S115-S118.
- [32] Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1226-33.
- [33] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - The cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purification* 2004; 22(3): 277-84.
- [34] Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, Burton PBJ. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110(2): 149-54.
- [35] 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; 107(2): 223-5.
- [36] Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62(2): 281-6.
- [37] Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Iaina A, Schwartz D. The anemia of heart failure. *Acta Haematol* 2009; 122(2-3): 109-19.
- [38] Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, Coll R et al. [Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(1): 48-53.
- [39] Grigorian SL, Varela RA, Garcia-Acuna JM, Mazon RP, Virgos LA, Gonzalez-Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart* 2006; 92(6): 780-4.
- [40] Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, Van der MP. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(10): 818-27.
- [41] Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99(8): 1137-42.
- [42] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 1011-23.
- [43] Cole J, Ertoy D, Lin HC, Sutliff RL, Ezan E, Guyene TT et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106(11): 1391-8.
- [44] Gossmann J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U et al. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney International* 2001; 60(1): 83-6.
- [45] Ishani A, Weinhandl E, Zhao ZH, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of

- incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(3): 391-9.
- [46] 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 Journal* 2005; 19(12): 2023-+.
- [47] Matsumura M, Nomura H, Koni I, Mabuchi H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are associated with the need for increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. *Nephron* 1997; 77(2): 164-8.
- [48] Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Boscutti G, Risaliti A, Baccarani U, Mioni G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce hemoglobin concentrations, hematocrit, and serum erythropoietin levels in renal transplant recipients without posttransplant erythrocytosis. *Transplantation Proceedings* 2001; 33(1-2): 2038-40.
- [49] van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RMA, Schoemaker RG, Vellenga E et al. Levels of Hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005; 112(12): 1743-7.
- [50] Abramov D, Cohen RS, Katz SD, Mancini D, Maurer MS. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 2008; 102(8): 1069-72.
- [51] Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(12): 2485-9.
- [52] Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1872-80.
- [53] Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *European Heart Journal* 2005; 26(21): 2232-7.
- [54] Van der MP, Groeneweld H, Januzzi JL, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin Treatment in Patients with Chronic Heart Failure: a meta-analysis. *Heart* 2009.
- [55] Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(11): 1159-62.
- [56] van der Meer P, Lipsic E, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin: From hematopoiesis to cardioprotection. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005; 19(1): 7-8.
- [57] Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H et al. Randomized Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Patients With Symptomatic Heart Failure and Anemia. *Circulation* 2008; 117(4): 526-35.
- [58] Mancini DM, Kunavarapu C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients with advanced heart failure. *Kidney International* 2003; 64: S48-S52.
- [59] Mishra TK, Mishra SK, Mohanty NK, Rath PK. Prevalence, prognostic importance and therapeutic implications of anemia in heart failure. *Indian Heart J* 2005; 57(6): 670-4.
- [60] Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabro A et al. Erythropoietin

- improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *American Heart Journal* 2006; 152(6).
- [61] Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabro A, Campagna MS, Gallotta M, Nuti R. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *American Heart Journal* 2007; 154(4).
- [62] Palazzuoli A, Silverberg DS, Calabro A, Spinelli T, Quatrini I, Campagna MS et al. Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53(6): 462-7.
- [63] Palazzuoli A, Quatrini I, Calabro A, Antonelli G, Caputo M, Campagna MS et al. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate, and NYHA class in patients with cardiorenal anemia syndrome. *Clin Exp Med* 2011; 11(1): 43-8.
- [64] Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymlinski R et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(7): 753-62.
- [65] 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; 35(7): 1737-44.
- [66] Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1775-80.
- [67] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Keren G, Sheps D, Iaina A. Effect of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in resistant heart failure in octogenarians. *Israel Medical Association Journal* 2003; 5(5): 337-9.
- [68] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003; 18(1): 141-6.
- [69] Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney & Blood Pressure Research* 2005; 28(1): 41-7.
- [70] van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007; 28(18): 2208-16.
- [71] Klapholz M, Abraham WT, Ghali JK, Ponikowski P, Anker SD, Knusel B et al. The safety and tolerability of darbepoetin alfa in patients with anaemia and symptomatic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(11): 1071-7.
- [72] Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D et al. Normalization of

- hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071-84.
- [73] Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9559): 381-8.
- [74] Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085-98.
- [75] Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2019-32.
- [76] McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(8): 795-801.
- [77] Bergmann MW, Haufe S, Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Mehling H, Wassmuth R, Munch I et al. A pilot study of chronic, low-dose epoetin- β following percutaneous coronary intervention suggests safety, feasibility, and efficacy in patients with symptomatic ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(5): 560-8.
- [78] Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol* 2008; 83(7): 580-8.
- [79] Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5): 988-91.
- [80] Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(8): 2722-30.
- [81] Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(6): 1225-7.
- [82] Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Germano F. Intravenous iron reduces NT-Pro-Brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(17): 1657-65.
- [83] Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(2): 103-12.
- [84] Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436-48.
- [85] Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(11): 1084-91.
- [86] van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TDJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of

- plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(1): 63-7.
- [87] Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *Journal of Cardiac Failure* 2009; 15(9): 727-35.
- [88] Anand IS, Florea VG. Traditional and novel approaches to management of heart failure: successes and failures. *Cardiol Clin* 2008; 26(1): 59-72, vi.
- [89] al-Kaade S, Hauptman PJ. Health-related quality of life measurement in heart failure: challenges for the new millennium. *J Card Fail* 2001; 7(2): 194-201.
- [90] Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS et al. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 752-6.
- [91] Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CArdiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009; 157(3): 457-66.
- [92] Zuluaga MC, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva M et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(12): 1372-8.
- [93] Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(9): 1016-24.
- [94] Perez DJ, McGee R, Campbell AV, Christensen EA, Williams S. A comparison of time trade-off and quality of life measures in patients with advanced cancer. *Qual Life Res* 1997; 6(2): 133-8.
- [95] Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, Permanyer G. [Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire]. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(3): 251-9.
- [96] Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 2001; 142(4): 698-703.
- [97] Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. *J Card Fail* 2006; 12(6): 439-45.
- [98] Rossi G. [Nomenclature and diagnostic criteria in cardiology set by the New York Heart Association. Considerations on the 6th edition]. *Cuore Circ* 1967; 51(6): 287-93.
- [99] Heo S, Lennie TA, Okoli C, Moser DK. Quality of life in patients with heart failure: ask the patients. *Heart Lung* 2009; 38(2): 100-8.
- [100] Spertus J. Assessing patients' improvement in clinical trials. *BMJ* 2008; 336(7656): 1258-9.
- [101] Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998; 316(7133): 736-41.
- [102] Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(5): 1245-55.
- [103] Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part

- 2: content, reliability and validity of a new measure, The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure* 1987; 3: 198-209.
- [104] Wiklund I, Lindvall K, Swedberg K, Zupkis RV. Self-assessment of quality of life in severe heart failure. An instrument for clinical use. *Scand J Psychol* 1987; 28(3): 220-5.
- [105] Guyatt GH, Nogradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med* 1989; 4(2): 101-7.
- [106] Dunderdale K, Thompson DR, Beer SF, Furze G, Miles JN. Development and validation of a patient-centered health-related quality-of-life measure: the chronic heart failure assessment tool. *J Cardiovasc Nurs* 2008; 23(4): 364-70.
- [107] O'Leary CJ, Jones PW. The left ventricular dysfunction questionnaire (LVD-36): reliability, validity, and responsiveness. *Heart* 2000; 83(6): 634-40.
- [108] Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(14): 1451-9.
- [109] Comin-Colet J, Garin O, Lupon J, Manito N, Crespo-Leiro MG, Gomez-Bueno M et al. Validation of the Spanish version of the Kansas city cardiomyopathy questionnaire. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(1): 51-8.
- [110] Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2002; 4(6): 681-6.
- [111] Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 Suppl 1: S4-S8.
- [112] Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(2): 243-51.
- [113] Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. *Qual Life Res* 2008; 17(2): 291-8.
- [114] Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos G, Johnson P, Luscher T et al. Influence of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Health-Related Quality of Life Measures in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency: an Analysis from the FAIR-HF Study. *Circulation* 2010; 122(21_MeetingAbstracts): A19027.

Annexos

Annex 1.

Qüestionari KCCQ en castellà usat en la validació espanyola com a part del present treball de recerca

APÉNDICE 1: CUESTIONARIO DE CARDIOMIOPATÍA DE KANSAS CITY

Las preguntas siguientes se refieren a su **problema cardíaco** y cómo puede afectar a su vida. Por favor lea las siguientes preguntas y respóndalas. No hay respuestas correctas o incorrectas. Por favor escoja la respuesta que mejor se adapte a usted.

1. Los **problemas cardíacos** afectan de forma distinta a diferentes personas. Algunas sufren falta de aliento mientras que otras sienten cansancio. Por favor indique **cuánto le afectó** su problema **cardíaco** (falta de aliento o cansancio) en su capacidad para realizar las siguientes actividades durante **las últimas dos semanas**.

Por favor ponga una X en una casilla por línea

| Actividad | Extrema- damente limitado | Bastante limitado | Moderada- mente limitado | Ligera- mente limitado | No limitado | Limitado por otras causas o no realizó la actividad |
|--|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|---|
| Vestirse usted mismo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ducharse/Bañarse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Caminar una manzana por la calle | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trabajar en el jardín, en casa o al llevar la compra | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subir un sólo piso sin detenerse | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Andar de prisa o correr (como para coger el autobús) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2. Comparado con su situación hace **2semanas**, ¿han cambiado los síntomas de su **problema cardíaco** (falta de aliento, cansancio o tobillos hinchados)? Los síntomas de mi **problema cardíaco** son ahora:

| | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Mucho peores | Ligeramente peores | No hubo cambio | Ligeramente mejores | Mucho mejores | No tuve los síntomas las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

3. Durante las **últimas 2 semanas**, ¿cuántas veces tuvo usted **hinchazón** en los pies, tobillos or piernas cuando se levantó por las mañanas?

| | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Cada mañana | 3 o más veces por semana, pero no cada día | 1 ó 2 veces por semana | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

4. En las **últimas 2 semanas**, ¿cuánto le molestó la **hinchazón** en sus pies, tobillos o piernas?

| | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Extremadamente molesto | Moderadamente molesto | Un Poco molesto | Ligeramente molesto | Nada molesto | No he tenido hinchazón |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5. Durante las **últimas 2 semanas**, en promedio, ¿cuántas veces ha limitado el **cansancio** su capacidad para hacer lo que desea?

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Todo el tiempo | Varias veces al día | Al menos una vez al día | 3 o más veces por semana pero no diariamente | 1 ó 2 veces por semana | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

6. En las **últimas 2 semanas**, ¿cuánto le ha **molestado** el cansancio?

| | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Extremadamente molesto | Bastante molesto | Moderadamente molesto | Ligeramente molesto | Nada molesto | No he sentido cansancio |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

7. En las **últimas 2 semanas**, en promedio, ¿cuántas veces la **falta de aliento** ha limitado su capacidad de hacer lo que desea?

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Todo el tiempo | Varias veces al día | Al menos una vez al día | 3 ó más veces por semana pero no diariamente | 1 ó 2 veces por semana | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas dos semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

8. En las **últimas 2 semanas**, ¿cuánto le ha molestado la **falta de aliento**?

| | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|--|
| Extremadamente molesto | Bastante molesto | Moderadamente molesto | Ligeramente molesto | Nada molesto | Nunca me he quedado sin aliento |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

9. En las **últimas 2 semanas**, en promedio, ¿cuántas veces se ha visto forzado a dormir sentado en una silla o con al menos 3 cojines para sostenerlo debido a que **se queda sin aliento**?

- | | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Cada noche | 3 o más veces por semana, pero no cada día | 1 ó 2 veces por semana | Menos de una vez por semana | Nunca en las últimas 2 semanas |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

10. Los síntomas de **problemas cardíacos** pueden empeorar debido a varias razones. ¿Cuán seguro está usted de saber qué hacer, o a quién llamar, si su **problema cardíaco** empeora?

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Nada seguro | No muy seguro | Algo seguro | Bastante seguro | Completamente seguro |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

11. ¿Conoce usted las cosas que puede hacer para evitar que los síntomas de su **problema cardíaco** empeoren (por ejemplo, pesarse usted mismo, ingerir una dieta con poca sal , etc.)?

- | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| No lo comprendo en absoluto | No lo comprendo muy bien | Lo comprendo algo | Lo comprendo bastante | Lo comprendo completamente |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

12. Durante las últimas **2 semanas**, ¿cuánto le ha limitado su **problema cardíaco** disfrutar de la vida?

- | | | | | |
|--|--|---|---|--|
| Me ha limitado extremadamente disfrutar la vida | Me ha limitado bastante disfrutar la vida | Me ha limitado moderadamente disfrutar la vida | Me ha limitado ligeramente disfrutar la vida | No me ha limitado en absoluto disfrutar la vida |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

13. Si tuviese usted que pasar el resto de la vida con su **problema cardíaco** tal como está **ahora mismo**, ¿cómo se sentiría al respecto?

- | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Completamente insatisfecho | Bastante insatisfecho | Algo satisfecho | Bastante satisfecho | Completamente satisfecho |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

14. Durante las últimas **2 semanas**, ¿cuántas veces se ha sentido usted desanimado o sin motivación debido a su **problema cardíaco**?

- | | | | | |
|------------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Me sentí así todo el tiempo | Me sentí así casi todo el tiempo | Me sentí así ocasionalmente | Me sentí así raramente | Nunca me sentí así |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

15. ¿Cuánto le afecta el problema cardíaco a su estilo de vida? Por favor indique cómo su **problema cardíaco** puede haberle limitado la participación en las siguientes actividades durante las últimas **2 semanas**.

Por favor ponga una **X** en una casilla por línea

| Actividad | Severa- mente limitado | Bastante limitado | Moderada- mente limitado | Ligera- mente limitado | No limitado en absoluto | No corresponde o no lo hizo por otras razones |
|--|---------------------------------------|------------------------------|---|---------------------------------------|--|--|
| Pasatiempos, actividades recreativas | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Relaciones íntimas con los seres queridos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Salir de casa para visitar a la familia o amigos | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trabajar o hacer las tareas de la casa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

