



## TREBALL DE RECERCA

*Títol: Pronòstic de l'Anèmia en el síndrome coronari agut.*

*Autora: Oona Meroño Dueñas*

*Direcció: Dra. Mercè Cladellas*

*Paraules clau: anèmia, SCA, inflamació.*

Departament de Medicina

Hospital del Mar

Universitat Autònoma de Barcelona

*Any: 2010, convocatòria: setembre*

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL D' INVESTIGACIÓ

**Mercé Cladellas Capdevila**, Professora Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, fa constar, que el treball titulat : **“Paper de l’anèmia en el síndrome coronari agut”** ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Oona Meroño Dueñas**, estant en condicions de poder ser presentat com a treball d' investigació de 12 crèdits, dins del programa de doctorat de Medicina Interna (curs 2009-2010), en la convocatòria de setembre.

Barcelona, setembre del dos mil deu.

## AGRAÏMENTS

Vull agrair la col·laboració de totes les persones que han fet possible aquest treball de recerca: al Dr. Bruguera, Cap de Servei de Cardiologia, al Dr. Comín per la idea sorgida prenent un cafè, al Dr. Recasens per la seva insistència, ànims donats i dades introduïdes a la base de dades junt al Dr. Garcia. Però sobretot, i de manera especial, vull donar les gràcies a la Dra. Cladelles, per la seva implicació, rigurositat i hores dedicades. Gràcies de tot cor.

## ÍNDIX

RESUM.....	5
INTRODUCCIÓ .....	6
OBJECTIUS .....	11
METODOLOGIA .....	12
DEFINICIONS .....	13
ANÀLISIS ESTADÍSTIC .....	15
RESULTATS .....	16
DISCUSSIÓ .....	27
LIMITACIONS .....	31
CONCLUSIONS.....	31
BIBLIOGRAFIA .....	32

## **RESUM**

**Introducció:** S'ha demostrat que l'anèmia és un factor de mal pronòstic en els pacients que ingressen per síndrome coronari agut (SCA). El nostre objectiu és valorar el pronòstic durant el primer any dels pacients que presenten un SCA i anèmia i de manera secundària analitzar les característiques dels principals marcadors bioquímics utilitzats en el diagnòstic de l'anèmia.

**Mètodes:** Durant el 2009 van ingressar consecutivament en la unitat coronària (UCC) 174 pacients amb SCA. Els pacients es van distribuir en tres grups: Grup 1 sense anèmia detectada, grup 2 sense anèmia al ingrés però amb valors d'hemoglobina (Hb) < a 13 g/dl en homes i <12 g/dl en dones detectats durant la seva estada hospitalària i grup 3 amb Hb al ingrés < a 13 g/dl en homes i < 12 g/dl en dones. Es van construir corbes de Kaplan-Meier i es va realitzar un anàlisi de risc proporcional de Cox .

**Resultats:** Els pacients del grup 3 van presentar més comorbiditats i una major taxa de mortalitat intrahospitalària (11,9%) amb relació als pacients del grup 1 (1%). Es va observar de manera significativa una major taxa de complicacions hemorràgiques en els pacients del grup 3 (21%). La mitjana de seguiment va ser de 3.15 mesos (0,26-6,72) i en aquest temps els pacients del grup 3 presentaven més complicacions ccv i mortalitat per qualsevol causa (RR de 3; IC 95%:1,1-8). Els pacients del grup 1 i 2 que presentaven valors de PCR  $\geq$  5 mg/dl tenien una major probabilitat de presentar anèmia.

**Conclusions:** S'ha objectivat que l'anèmia al ingrés és un predictor independent de mortalitat i de complicacions cardiovasculars durant el primer any de seguiment en pacients que ingressen per un SCA després d'ajustar per diverses comorbiditats. Es va objectivar que els pacients amb valors normals d'Hb al ingrés i que presentaven un valor de PCR  $\geq$  5 mg/dl tenien una major probabilitat de desenvolupar anèmia durant la seva estada hospitalària.

## **INTRODUCCIÓ**

En els últims anys, s'han publicat diversos estudis que demostren que la presència d'anèmia en els pacients que ingressen per un síndrome coronari agut (SCA) comporta un augment de la morbiditat i de la mortalitat durant l'ingrés hospitalari<sup>1,2,3,4</sup> i algun estudi ha constatat un pitjor pronòstic d'aquests malalts a llarg termini<sup>5</sup>.

La freqüència de l'anèmia en els pacients en el moment del ingrés per un SCA descrita és d'un 15% però pot arribar a fins a un 43% en pacients d'edat avançada<sup>1,2</sup>. S'ha observat també que aquests pacients anèmics presenten una major freqüència de complicacions hemorràgiques. En l'estudi publicat per Aronson i cols.<sup>5</sup>, es va veure que el 3,7% dels pacients anèmics durant l'ingrés presentaven una hemorràgia major i el 9,7% una hemorràgia menor. Aquests autors van observar que el 50% dels pacients experimentava un descens del valor d'hemoglobina (Hb) > 1.3 g/dl durant l'hospitalització, sense un sagnat aparent ni altre causa evident per a aquesta caiguda del valor de la Hb.

La majoria dels pacients que ingressen amb SCA i que es detecten xifres de hemoglobina baixes al ingrés no tenen antecedents d'anèmia prèvia coneguda si no que es descobreix en l'anàlisi d'ingrés. El tipus d'anèmia pot ser ferropènica per dèficit de ferro, estar associada a malalties cròniques o bé ser produïda per una situació mixta. Donat que es desconeix el perquè de l'anèmia en el context del SCA i les implicacions que comporta, hauria d'haver una classificació que en un futur permetés la possibilitat de rebre un tractament individual. El coneixement del metabolisme del ferro i dels paràmetres bioquímics que s'exposen a continuació són importants per obtenir informació de la causa de l'anèmia.

### Metabolisme del ferro i classificació de les anèmies segons paràmetres bioquímics

El contingut total de ferro en l' adult oscil·la entre 2000 i 4000 mg. Es distribueix en dos compartiments: un pool d'emmagatzematge i un pool funcional. El ferro en el compartiment d'emmagatzematge representa el 30 % del total; es troba localitzat com ferritina i hemosiderina en les cèl·lules del sistema reticuloendotelial del fetge, melsa, medul·la òssia i hepatòcits .

El pool funcional està format pel ferro que actua com co-factor de proteïnes com mioglobina, citocroms i flavoproteïnes i el ferro incorporat a l' hemoglobina, que és un 65 % del pool corporal total. El ferro és intercanviat entre el pool funcional i el d'emmagatzematge i transportat en el plasma unit a la transferrina. El 0,1 % del ferro corporal total (aproximadament 3 mg) circula unit a la transferrina. Aquesta proteïna es reconeguda pels teixits a través d' un receptor específic (receptor soluble de la transferrina o sTfR) la expressió del qual en la superfície cel·lular augmenta en relació directa amb les necessitats tissulars de ferro. Entre el 5 i el 10 % del ferro ingerit amb els aliments es absorbit, principalment en el duodè i part alta del jejú. L'absorció millora amb l'acidesa gàstrica que estabilitza el ferro i els agents reductors com l' àcid ascòrbic, que converteix el ferro a la forma ferrosa més soluble.

## Figura 1. Metabolisme del ferro<sup>6</sup>

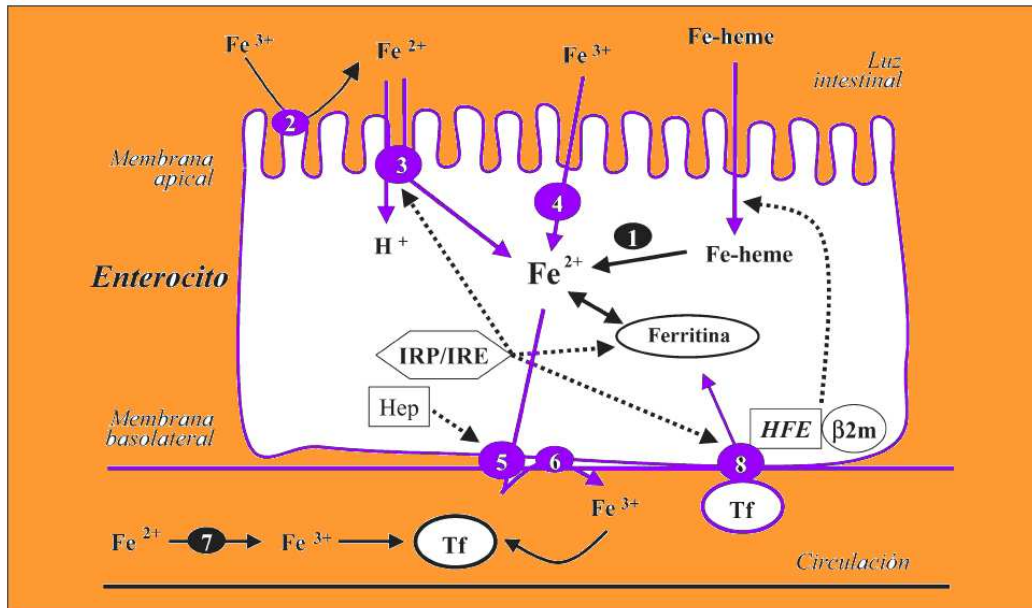


Fig. 2.—Mecanismes de absorció intestinal del ferro. 1: Hemooxigenasa; 2: Ferrireductasa (Citocromo b duodenal, Dcytb); 3: Transportador de metalls divalents-1 (DMT-1, Nramp-2); 4: Sistema mobilferrina-paraferitina; 5: Ferroportina-1 (Freg-1); 6: Hefastina; 7: Ceruloplasmina; 8: Receptor de transferrina-1 (TfR-1); β2m: β-2-microglobulina; HFE: producte del gen de la hemocromatosis; Hep: hepcidina; IRP: proteïnes reguladores del ferro; IRE: elements de resposta al ferro; Tf: transferrina. (.....): regulació.

En els pacients es poden descriure dos patrons de deficiència de ferro: absoluta i funcional. En la deficiència absoluta hi ha una disminució de la reserva corporal de ferro explicable per exemple, per la pèrdua crònica de sang, (extraccions freqüents de sang, sagnat gastrointestinal ocult, etc.). La deficiència funcional o relativa es presenta quan el pool de reserva de ferro està conservat, però no hi ha una disponibilitat suficient en relació a les demandes per mantenir un nivell correcte de eritropoesi. En les malalties inflamatòries cròniques l'anèmia sol ser multifactorial i es pot produir per un escurçament de la supervivència del eritròcits en circulació, o bé per la disminució dels nivells de eritropoietina (Epo) o de la resposta dels precursors eritroides a la mateixa. A vegades a aquests mecanismes s'afegeix una activació del sistema immunitari i inflamatori, que produeix una elevació dels nivells de citokines i de la concentració de la proteïna C reactiva (PCR) que provoquen un augment de la captació de ferro en els macròfags del sistema reticulo-endotelial. D'aquesta manera el ferro queda



bloquejat, produint-se una disminució de la seva disponibilitat per a l' eritropoesi. S'estima que en un 20% dels pacients amb anèmia inflamatòria crònica (AIC) el principal factor limitant per a l'hemoglobinització de l'eritròcit es el dèficit funcional de ferro<sup>7</sup>.

Per a poder conèixer l'estat del ferro podem estudiar l'hemoglobinització dels eritròcits. El contingut d'Hb en els eritròcits i els seus precursors (reticulòcits) és una dada que ens informa de l'activitat del moll d'ós. Així doncs, la HCM (quantitat mitja d' Hb de cada eritròcit) és una mesura de la disponibilitat i de la introducció efectiva del ferro en l' Hb intracel.lular que s'ha produït en els 90-120 dies previs. En canvi, la CHr que correspon a l'Hb reticulocitària mitja i que és l'equivalent de la HCM en les cèl.lules precursors eritrocitàries, ens ofereix la oportunitat de detectar i monitoritzar canvis més precoços en l'estat de l' Hb ( els reticulòcits solen tardar uns 5 dies en aparèixer en el torrent sanguini i desapareixen en 1 o 2 dies per passar a ser un eritròcit madur).

Fins fa poc, la definició d'anèmia ferropènica (AF) es basava en la presència d'anèmia amb una morfologia dels eritròcits hipocroms (volum corpuscular baix) en conjunció amb nivells de ferritina i de saturació de transferrina baixos o amb un augment del sTfR. Però s'ha demostrat que aquests paràmetres són insuficients per detectar precoçment el dèficit de ferro. Així, i en el context de trobar marcadors més potents i eficaços, s'ha vist que l'índex de sTfR-F (sTfR/log ferritina) és el marcador més precís del dèficit funcional de ferro<sup>7, 8,9,10,11</sup> .

L'estudi de Christian Thomas and Lothar Thomas<sup>7</sup> demostren que mesurant la CHr i l'índex de sTfR-F permet diferenciar quatre situacions biològiques de l'estat del ferro i la seva implicació en la eritropoesi. Aquest autors utilitzen com a valors de tall el valors següents: la

de CHr > a 28 i l'índex de sTfR-F < 1,5 sempre hi quan la PCR sigui < 5mg/L. Si la PCR és  $\geq 5$  implica que el component inflamatori és molt marcat i en aquesta situació el valor de tall per a el sTfR-F hauria de ser < 0,8 . Per al nostre estudi s'ha agafat els valors de normalitat de Chr > a 28 i índex de sTfR-F < 1,5 ( si la PCR és < 5mg/L. Si PCR  $\geq 5$  mg/dl hem utilitzat el valor 0.8) tal i com indica l'estudi de abans esmentat. En la figura 2 i 3 es reflexa aquesta divisió i les seves implicacions en el tractament.

**FIGURA 2.** Situacions biològiques del metabolisme ferro

28 CHr (pg)	Ferro total organisme normal  Hemoglobinització normal  <b>A</b>	Dèficit ferro amb hemoglobinització normal de les cel vermelles  <b>B</b>
	Disminució hemoglobinització amb dipòsits total ferro normals (dèficit funcional de ferro)  <b>C</b>	Disminució dels dipòsits de ferro amb disminució de la hemoglobinització de cel vermelles (an. ferropènica)  <b>D</b>
	0	1,5
	sTfR (mg/L)/log ferritina (microg/L)	

**FIGURA 3.** Implicació terapèutica de les situacions biològiques del ferro (FE)

	<p>Eritropoesis hipoproliferativa ACD. <b>Eritropoietina</b> <b>A</b></p>	<p>Dèficit latent de FE <b>FE oral</b> <b>B</b></p>
<p>28 CHr</p>	<p>Estat convinat de IDE/ACD <b>Eritropoietina+FE iv</b> <b>C</b></p>	<p>Dèficit de FE <b>FE oral</b> <b>D</b></p>
	0	1,5
	sTfR (mg/L)/log ferritina (microg/L)	

## OBJECTIUS

En resum, es coneix que la presència de anèmia en el context d'un SCA comporta un augment de la morbi-mortalitat intrahospitalària, però la seva implicació en el pronòstic a més llarg

terme o les possibles causes d'aquesta anèmia estan menys estudiades. Donat que es un factor de risc potencialment tractable que podria canviar el pronòstic dels pacients, hauríem de disposar d'un sistema que ens permeti diferenciar de forma precoç la causa de l'anèmia per a poder individualitzar el seu tractament.

És per aquests motius que l'objectiu d'aquest estudi va consistir en conèixer les característiques de l'anèmia en els pacients que ingressen en la nostra unitat coronària amb SCA i avaluar el pronòstic durant el primer any després del SCA. Com a objectiu secundari es va analitzar els principals marcadors bioquímics utilitzats en el diagnòstic i classificació de la anèmia, amb la finalitat de poder diferenciar les anèmies ferropèniques (AF) d'aquelles que s'associen a processos inflamatoris crònics (AIC) amb o sense ferro disponible.

## **METODOLOGIA**

Durant el any 2009 es van estudiar de forma prospectiva a tots el malalts que van ingressar consecutivament en la unitat coronaria (UCC) amb un SCA. Es va recollir informació sobre els antecedents patològics, tipus de SCA pel que ingressaven els pacients, exploració física, proves complementaries diagnòstiques i terapèutiques, entre elles analítiques, tractaments i complicacions presentades durant l'ingrés. Als pacients als que se'ls hi detectava anèmia, es portava a terme en les 24 hores següents un perfil analític complet de filiació d'anèmia que incloïa hemograma bàsic, VSG, PCR, ferro, transferrina, saturació de transferrina, ferritina, sTfR, i CHr.

Els pacients ingressats es van distribuir en tres grups: el **grup 1** format pels pacients que es mantenien amb valors d'hemoglobina normals al ingrés i durant l'estada hospitalària, el **grup 2** format pels que ingressaven amb valors d'hemoglobina normal però s'anemitzaven durant l'estada hospitalària (es detectaven valors d'Hb < a 13 g/dl en homes i < 12 g/dl en dones) i el **grup 3** format pels pacients que presentaven anèmia en el moment de l'ingrés.

Els pacients anèmics als quals se'ls hi va realitzar el perfil analític de filiació d'anèmia es van classificar seguint les criteris de la taula publicada l'estudi de C.Thomas and L.Thomas<sup>7</sup> en 4 grups. Posteriorment aquests resultats es van comparar amb l'etiologia de l'anèmia atribuïda durant l'ingrés pel clínic responsable del malalt amb els mètodes de diagnòstic convencionals .

## DEFINICIONS

El SCA es va dividir en dos grups: (1) SCAEST: Dolor toràcic i/o símptomes compatibles amb elevació del segment ST i troponina T positiva. (2) SCASEST: Dolor toràcic i/o símptomes compatibles sense elevació del segment ST i/o troponina T positiva.

L'anèmia es va definir segons la definició de la OMS: Hb inferior a 13 g/dl en homes i 12 g/dl en dones, la diabetis (DM) com a DM coneguda o tractada i la hipertensió arterial (HTA) com a xifres de HTA superiors a 140/90 en dos ocasions o estar en tractament farmacològic. Es van considerar malalts dislipèmics als que tenien tractament previ amb estatines o història de nivells de colesterol total superior a 240 mg/dl. Fumar es va definir com a us inhalat de qualsevol quantitat de cigarrets, puros i pipes i l'obesitat com a índex de massa corporal  $\geq 30$

Kg/m<sup>2</sup>. La insuficiència cardíaca es va considerar com a evidència clínica o radiològica de signes de congestió venosa pulmonar segons classificació clínica de Killip. Es va definir insuficiència renal si la creatinina plasmàtica era superior a 1,5 mg/dL. Tots els pacients i les seves coronariografies es van classificar en funció del número d'artèries coronàries estenòtiques, tenint en compte el tronc comú (TC), la descendent anterior (DA), la circumflexa (Cx) i la coronària dreta (CD). La funció sistòlica global del ventricle esquerre (FEVE) va ser calculada amb ecocardiograma, ventriculografia o SPECT (GATED).

Hemorràgia major es va definir com tot sagnat intracraneal o sagnat clínicament evident amb caiguda de  $\geq 4$  g/dl de Hb o que fos causa de mort. També es va considerar hemorràgia major la que produeix una hipotensió que requereix tractament amb inotrops endovenosos o intervenció quirúrgica o transfusió de  $> 3$  concentrats d'eritròcits. Hemorràgia menor es va definir com sagnat no intracraneal clínicament evident o demostrat per tècniques d'imatge amb caiguda de Hb  $< 4$  g/dl o rebre transfusió de sang  $\leq 3$  concentrats) <sup>12,13</sup>.

Com a complicacions cardiovasculars durant el seguiment es van considerar de forma global la presència d'un nou síndrome coronari agut, necessitat de nova revascularització, nou ingrés per insuficiència cardíaca o ictus. Com a mortalitat global es va considerar la mort per qualsevol causa i com a mortalitat cardiovascular la mort deguda a una causa cardiovascular (infart, insuficiència cardíaca, arítmia ventricular o ictus).

## **ANÀLISIS ESTADÍSTIC**

Les variables contínues es van expressar amb la mitja i la desviació estàndard (DE) o com mitjana quan no segueien la distribució normal i el percentil 25 i el percentil 75. Les variables categòriques es van expressar amb el número real i el percentatge. L'anàlisi de les diferències clíniques es va portar a terme mitjançant la anàlisi bivariant de l'Anova per un factor i les proporcions es van analitzar amb el test de  $X^2$  i el test exacte de Fischer quan va ser apropiat.

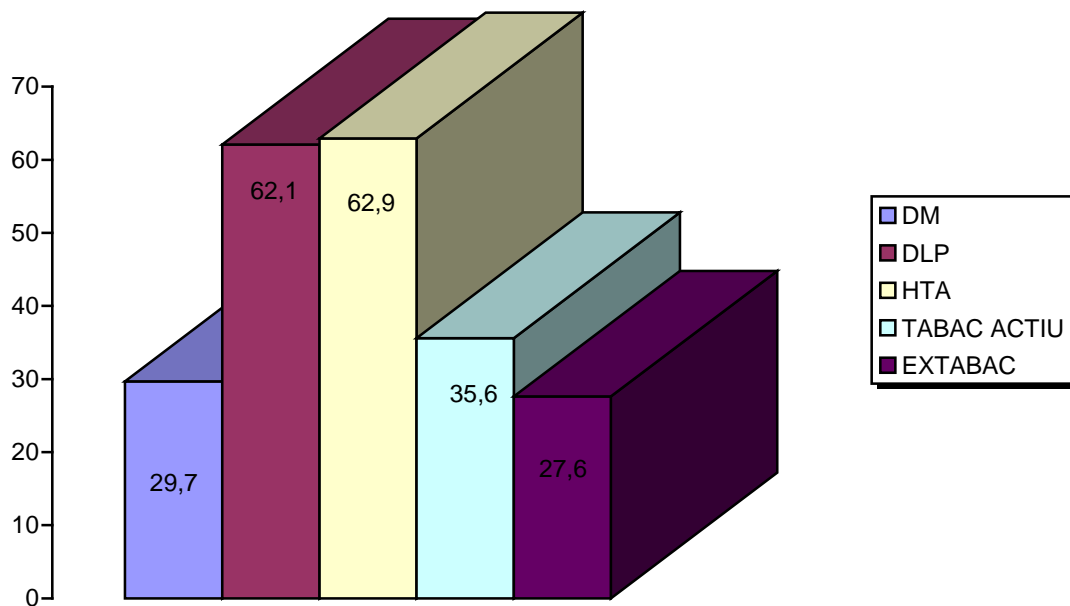
Es van construir corbes de Kaplan-Meier per comparar la supervivència entre els pacients dels 3 grups amb la variable conjunta de complicacions cardiovasculars i mortalitat. Per establir quins van ser els millors determinants de la supervivència, es va realitzar un anàlisi de risc proporcional de Cox i com a covariables es van introduir les que assolien una significació estadística marginal ( $p < 0,10$ ) en l'anàlisi bivariant (model saturat). Posteriorment, les variables eren excloses d'una en una si la seva exclusió no modificava significativament la raó de versemblança del model. Si la seva exclusió canviava més del 15% de la variable d'interès, era considerat com un efecte de confusió i aquesta variable es mantenia en el model amb independència de la seva significació estadística. Els resultats es van expressar amb el risc relatiu i els intervals de confiança al 95%.

Es va considerar com significatiu una  $p < 0,05$  i els anàlisis es van portar a terme amb el paquet estadístic SPSS versió 18.

## RESULTATS

Es van reclutar un total de 174 pacients: 123 eren homes (71%) i 51 dones (29%). L'edat mitja va ser de  $65 \pm 13$  anys. La distribució dels factors de risc cardiovascular (FRCV) es mostra a la figura 4.

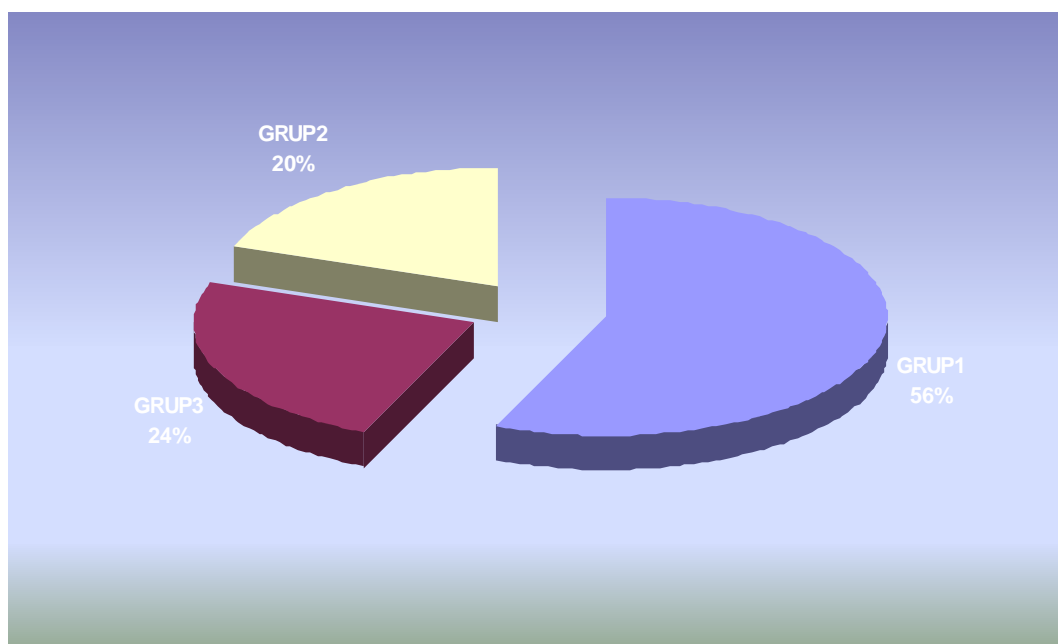
**Figura 4.** Distribució factors de risc coronari (%)





Les característiques clíniques de la població les veiem figura 5 i a la taula 1. Es va observar que els pacients del grup 3 que van ingressar amb anèmia són els que van presentar més comorbiditats i una major taxa de mortalitat intrahospitalària (11,9%) amb relació als pacients del grup 1 (1%)

**Figura 5.** Distribució pacients segons presentació d'anèmia.



Taula 1. Característiques clíniques

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P
Pacients (n=174)	98(56)	34(20)	42(24)	
Sexe				0.005
Homes, n (%)	78(79.6)	23(67.6)	22(52.4)	
Dones, n (%)	20(20.4)	11(32.4)	20(47.6)	
Edat, anys (mitja ± DE)	61.6 ±12.8	66.1 ±13.2	72.7 ±10.8.2	<0.00
<b>FRCV:</b>				
Diabetes, n (%)	19 (19.4)	10 (29.4)	22(55)	<0.00
Hipertensió, n (%)	55(57.3)	21(61.8)	31(77.5)	0.08
Dislipèmia, n (%)	60(63.2)	19 (55.9)	24(64.9)	0.24
Tabaquisme, n (%)	46(47.9)	13 (38.2)	3(7.3)	0.001
<b>COMORBILITATS</b>				
MPOC, n (%)	6(6.3)	4(11.8)	4(9.8)	0.352
Insuficiència renal, n (%)	1(1%)	3(8.8)	10(25)	<0.00
Vasculopatia perifèrica, n (%)	8(8.3)	2(5.9)	9(22)	0.04
Ictus previ, n (%)	1 (1)	2 (5.9)	6 (14.6)	0.05
Neoplàsia previa n (%)	5(5.2)	3(8.8)	3(7.3)	0.8
<b>DADES DEL INGRÉS</b>				
FC al ingrés (mitja ± DE)	76.1±20	82.9±24.3	81.1±24.5	0.2
Glicèmia inicial mg/dl (mitja ± DE)	148±63.4	185±90.6	208±114	0.001
Creatinina al ingrés mg/dl (mitja ± DE)	0.93±0.2	1.3 ±1.4	1.4± 0.8	0.004
Tipus SCA				0.9
Amb elevació del st n (%)	43(43.9)	18(52.3)	18(42.9)	
Sense elevació del st n (%)	55(56.1)	16(47.1)	24(57.1)	
FEVE % (mitja ± DE)	54.5±12	46.2±13	42.7±15	<0.00
Killip màxim durant ingrés				<0.00
Killip I, n (%)	84(89.4)	23(69.7)	20(57.1)	
Killip II, n (%)	6(6.4)	2(6.1)	2(5.7)	
Killip III-IV, n (%)	4(4.3)	8(24.2)	13(37.1)	
Dies ingrés a UCC (mitja ± DE)	2.6±1.4	3.6±2.1	4.4±4.0	0.001
Mortalitat intrahospitalària, n (%)	1(1)	1(2.9)	5(11.9)	0.6

DE: Desviació estàndard

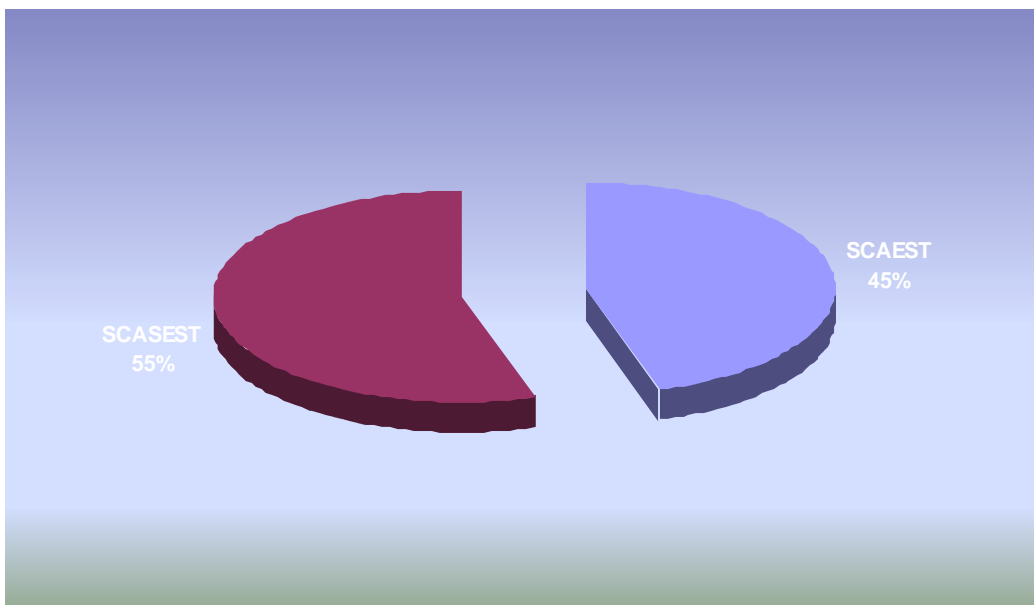
Grup 1; pacients ni al ingrés ni durant el procediment.

Grup 2; pacients sense anèmia al ingrés però que durant l'ingrés es detectaven a valors d'Hb < a 13 g/dl en homes i < 12 g/dl en dones.

Grup 3; pacients que presentaven anèmia en el moment del ingrés.

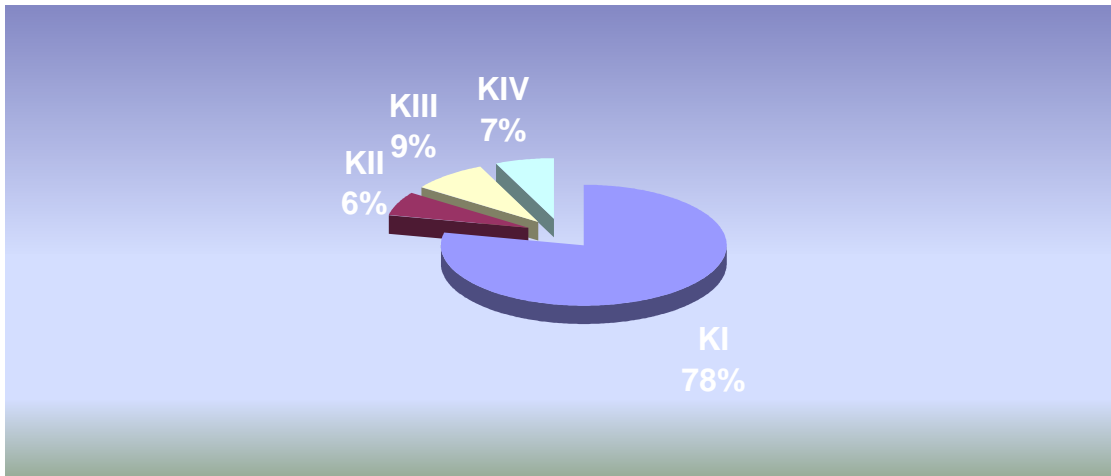
La distribució dels pacients en funció del tipus de SCA pel qual van ingressar la veiem a la Figura 6.

**Figura 6.** Tipus SCA



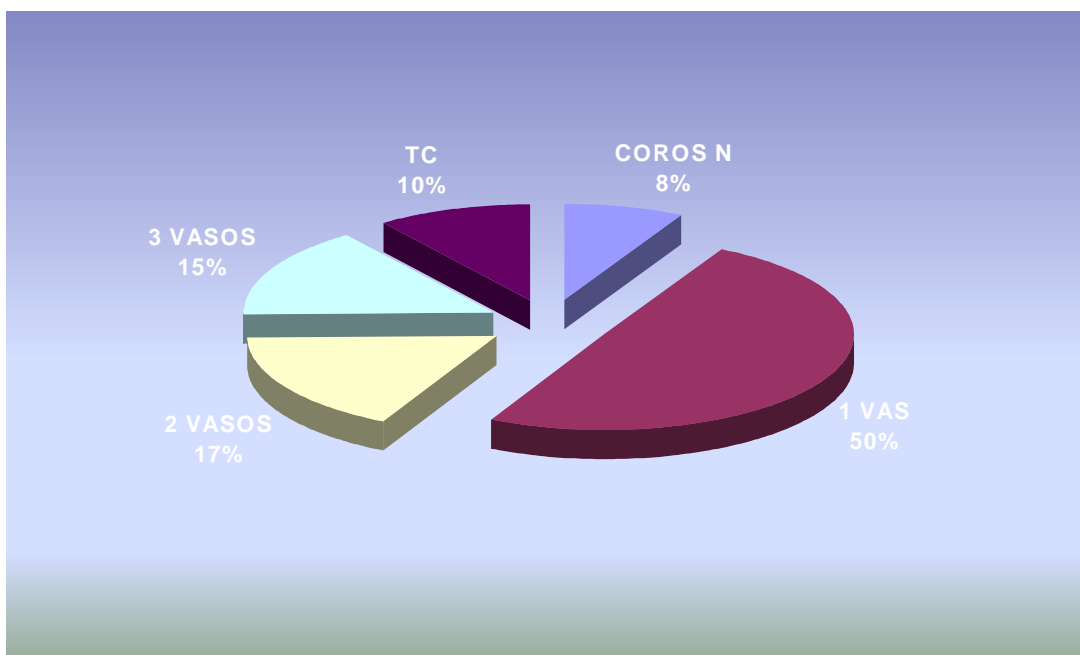
Respecte el tractament que van rebre durant l'estada a la UCC va ser el següent: el 99,4 % van rebre AAS, el 98,9% clopidogrel, el 92,5% heparina de baix pes molecular, el 83,4% van rebre beta-bloquejants, el 69,7% van rebre IECAS i el 8% ARAII. Globalment la distribució dels 174 pacients en funció del Killip màxim que van presentar durant la seva evolució la veiem a la figura 7. L'estada mitjana a la coronària va ser de 3,2 dies (p25 2,0- p75 3,0).

**Figura 7.** Distribució de pacients segons classificació de Killip.



Es va fer coronariografia a 134 pacients que representen el 77% dels pacients ingressats per SCA: 60 dels 79 (75,9%) pacients amb elevació del ST i 74 dels 95 (77,9%) ingressats amb SCA sense elevació del ST. El número de vasos afectats queda reflectit en la figura 8. En un 76,9% del total de les coronariografies realitzades es va realitzar com a mínim una angioplàstia .

**Figura 8.** Número de vasos afectats



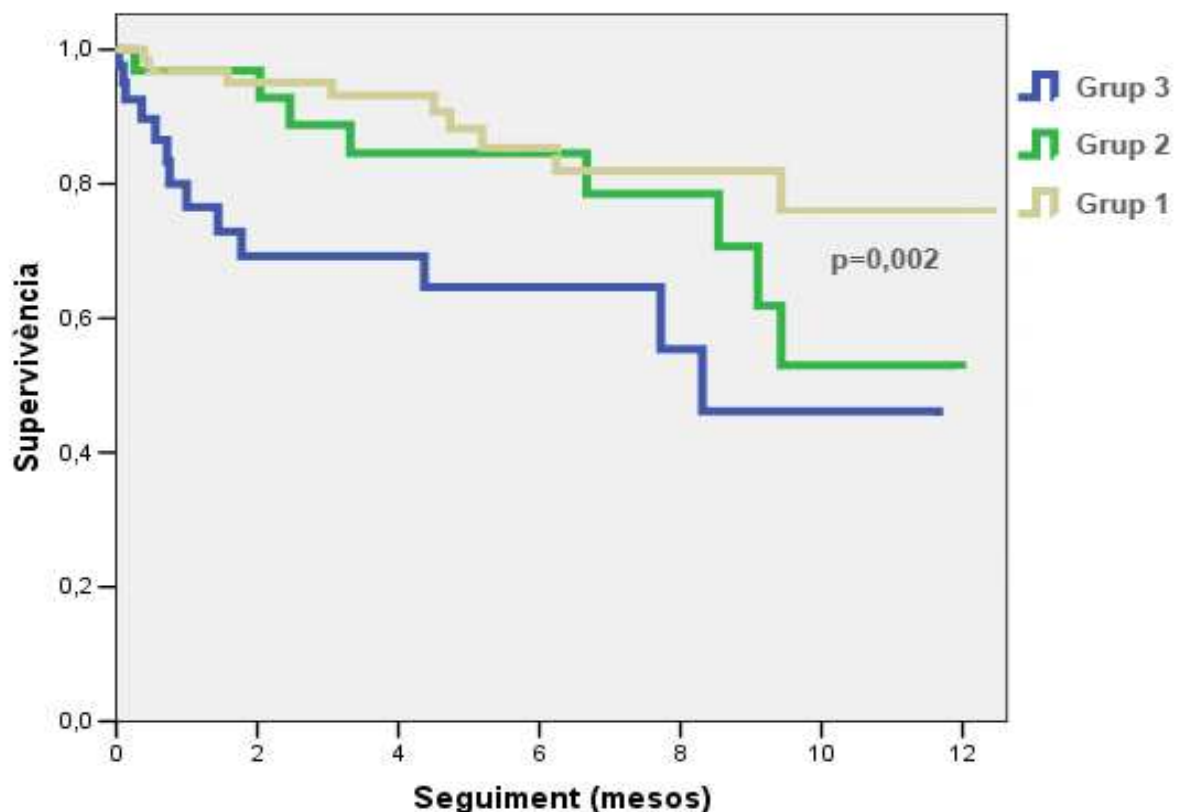
En referència al tema del nostre estudi, només 20 pacients (11,5%) en la història clínica van referir antecedents d'anèmia ja coneguda. Del total dels 174 pacients ingressats 98 pacients (56,3%) no van presentar anèmia ni al ingrés ni durant l'estada hospitalària (grup 1), 34 (19,5%) van arribar amb valors normals d'Hb però es van anemitzar durant la seva estada hospitalària (grup 2) i els 42 (24,1%) pacients restants presentaven anèmia al ingrés (grup 3) . No es van objectivar diferències significatives en la forma de presentació clínica del SCA (amb o sense elevació del ST) entre els tres grups.

La mitja de l'hemoglobina mínima detectada en el grup 1 va ser de 14,1 g/dl ( $\pm 1,1$ ), en el grup 2 va ser de 11,2 g/dl ( $\pm 1,2$ ) i en el grup 3 de 9,4 g/dl ( $\pm 1,7$ ) ( $p < 0,001$ ). En l'anàlisi del comportament de l' Hb durant l'estada hospitalària es va observar que la mitjana de la pèrdua de punts d'Hb en el grup 1 va ser de 0,6 g/dl (p25:0,1-p75:1,5) ; en el grup 2 la mitjana de caiguda de l'Hb va ser de 2,4 g/dl (p25:1,7-p:75:3,6) i en el grup 3 que ja van ingressar anèmics la mitjana va ser de 0.8 g/dl (p25:0,0- p75:2.7).

A l'estudi es van produir les complicacions hemorràgiques següents: 11 (6,3%) pacients van presentar una hemorràgia menor i 6 (3,6%) pacients una hemorràgia major. En quan a la distribució d'aquestes complicacions en els diferents grups es va observar que les hemorràgies es van succeir de manera més freqüent en els pacients del grup 3. Dels 42 pacients d'aquest grup, 9 (21%) van presentar una hemorràgia, de les quals 4 (44%) van ser majors. Aquestes diferències van ser significatives ( $p < 0,05$ ). Van haver 7 transfusions de sang, 6 de les quals en pacients del grup 3.

La mitjana de seguiment clínic dels pacients ingressats va ser de 3,15 mesos (p25:0,26-p75:6,72). L'evolució dels pacients en funció de la distribució ens els tres grups va ser la següent: els pacients que estaven vius i sense complicacions cardiovasculars als sis mesos eren el 85% dels pacients del grup 1, el 80% dels pacients del grup 2 i el 64% dels pacients del grup 3. Aquests resultats es tradueixen en que els pacients del grup d'anèmia al ingrés (grup 3) van ser els que més complicacions cardiovasculars i/o mortalitat van presentar durant el seguiment amb un RR de 3 (IC 95%:1,1-8) ajustat per edat, sexe, hipertensió i killip màxim (figura 9 i taula 2).

**FIGURA 9.** Mortalitat general i complicacions cardiovasculars



Taula 2. Característiques clíniques en funció de la supervivència i/o complicacions CCV durant el seguiment

	Vius i lliures de complicacions	Morts/amb complicacions	Valors de la p
Pacients n(%)	142(81.6)	32(18.4)	
Edat, anys (mitja $\pm$ DE)	63.7 $\pm$ 13.3	71.7 $\pm$ 10.5	0.002
Sexe			0.8
Homes, n (%)	100(70.4)	23(71.9)	
Dones, n (%)	42(29.6)	9(28.1)	
<b>Factors de risc</b>			
Diabetis, n (%)	41 (29.1)	10 (32.2)	0.9
Hipertensió, n (%)	81(58.3)	26(83.9)	0.008
Dislipèmia, n (%)	82(60.7)	21 (67.8)	0.1
Tabaquisme actiu, n (%)	55(39.3)	7(22.6)	0.29
<b>COMORBILITATS</b>			
MPOC, n (%)	10(7.1)	4(12.9)	0.06
Insuficiència renal, n (%)	8(5.7%)	6(20)	0.009
Vasculopatia perifèrica, n (%)	14(10)	5(16.1)	0.3
Ictus previ, n (%)	5 (3.6)	4 (12.9)	0.036
Neoplàsia prèvia n (%)	8(5.7)	3(9.7)	0.07
<b>DADES DEL INGRÉS</b>			
FC al ingrés (mitja $\pm$ DE)	77 $\pm$ 20	86 $\pm$ 28	0.04
Glucèmia inicial mg/dl (mitja $\pm$ DE)	164 $\pm$ 77	190 $\pm$ 122	0.14
Creatinina al ingrés mg/dl (mitja $\pm$ DE)	1.1 $\pm$ 0.78	1.3 $\pm$ 0.85	0.12
FEVE % (mitja $\pm$ DE)	50.4 $\pm$ 13	49.41 $\pm$ 16	0.14
Killip màxim durant ingrés			0.012
Killip I, n (%)	110(83.3)	17(56.7)	
Killip II, n (%)	7(5.3)	3(10)	
Killip III-IV, n (%)	15(11.4)	10(33.3)	
Dies ingrés a UCC (mitja $\pm$ DE)	3.1 $\pm$ 2	4.1 $\pm$ 3.8	0.04

DE: Desviació estandar

El segon objectiu de l'estudi va consistir en analitzar la utilitat dels nous marcadors del metabolisme del ferro que permeten diferenciar el tipus d'anèmia. Dels 76 pacients que havien presentat anèmia en el moment de l'ingrés o s'havien anemitzat durant l'estada (grup 2 i 3), només en 32 casos va quedar reflectida l'anèmia algun punt de l'informe d'alta. En 22 pacients dels 76 (29%) es va completar l'estudi d'anèmia amb les proves estàndard del diagnòstic de l'anèmia (fibrogastrososcòpia, fibrocolonoscòpia, extensió sang perifèrica, etc.) o bé interconsulta amb el servei de digestiu o d'hematologia. En 8 pacients (11 %) no es va fer estudi d'anèmia, en 6 per trasllat a un altre centre i en 2 van ser per alta voluntària. En els 45 pacients restants (60%) no es va portar a terme l'estudi d'anèmia sense cap motiu aparent.

Van haver 23 pacients amb una PCR  $\geq$  a 5 mg/dl. Quan vàrem analitzar el subgrup d'aquests pacients es va observar que 11 (48%) havien ingressat anèmics, 8 (35%) van ingressar amb valors normals d'Hb però van presentar anèmia durant l'ingrés i només 4 (17%) es van mantenir amb valors normals durant tota l'estada hospitalària ( $p < 0,001$ ). La probabilitat de presentar anèmia si la PCR era  $\geq$  5 mg/dl i havent ingressat amb valor Hb normal era del 67%. Això suposa un risc relatiu del 3,2 respecte al dels pacients que ingressen amb valors de Hb normal i amb una PCR  $<$  5 mg/dl.

Respecte les causes de l'anèmia atribuïda durant l'ingrés pel clínic responsable del malalt amb els mètodes de diagnòstic convencionals van ser les següents: dels 34 pacients del grup 2, en 3 (8,8%) pacients l'anèmia es va atribuir a un sagnat agut, en 6 (17,6%) casos es va atribuir a una ferropènia, en 1 (2,9%) cas es va associar a malaltia crònica i els 24 (70,5%) casos restants no es va estudiar la causa de l'anèmia. Dels 42 pacients del grup 3, en 8 (19%)



pacients l'anèmia es va atribuir a un sagnat agut, en 8 (19 %) casos van ser atribuïdes a una ferropènia, 4 (9%) es van associar a malalties cròniques, en 3 (6%) la causa va ser inflamatòria per bloqueig del ferro i en 20 (47%) pacients no es va estudiar el motiu de l'anèmia.

Es van escollir els pacients als quals se'ls hi va realitzar un perfil analític d'anèmia complet (un total de 35) i es van classificar en funció de la CHr i l'índex de sTfR-F en 4 grups, seguint les criteris de la taula publicada en l'estudi de C.Thomas and L. Thomas<sup>7</sup>. A posteriori es va comprovar si l'estat del ferro de cada pacient segons aquesta classificació coincidia amb la causa mèdica a la que es va atribuir l'anèmia durant l'ingrés.

La distribució dels pacients en els 4 grups en funció de la taula publicada a l'estudi de C.Thomas and L.Thomas<sup>7</sup> la veiem a la a Figura 10: 27 (77%) estaven distribuïts en el grup A que correspondria a un patró d'anèmia amb hemoglobinització normal i ferro normal. És a dir que l'anèmia estaria produïda o per un escurçament de la supervivència del eritròcits en circulació o bé per la disminució dels nivells de eritropoietina (Epo) o de la resposta dels precursors eritroides a la mateixa. Només 7 (20%) pacients dels 35 analitzats, estaven en el grup C que es correspondria a una disminució de l' hemoglobinització amb dipòsits total ferro normals, és a dir, a un dèficit funcional de ferro. Finalment, 1 pacient estava en el grup D (causa ferropènica per disminució dels nivells totals del ferro).

**Figura 10.** Classificació pacients segons taula de Christian Thomas and Lothar Thomas<sup>7</sup>

28 CHr (pg)	<p>Ferro normal Hemoglobinització normal</p> <p><b>GRUP A</b> <b>27 PACIENTS</b></p>	<p>Dèficit ferro amb hemoglobinització normal de les cel vermelles (dèficit latent FE)</p> <p><b>GRUP B</b> <b>CAP PACIENT</b></p>
	<p>Disminució hemoglobinització amb dipòsits total de Ferro normal (dèficit funcional de Ferro)</p> <p><b>GRUP C</b> <b>7 PACIENTS</b></p>	<p>Disminució dels dipòsits de ferro amb disminució de la hemoglobinització de cel vermelles (an. Ferropènica)</p> <p><b>GRUP D</b> <b>1 PACIENT</b></p>
	0	1,5
	sTfR (mg/L)/log ferritina (microg/L)	

Quan es va comparar els paràmetres bioquímics publicats a l'estudi de C. Thomas and L.Thomas<sup>7</sup> amb la causa mèdica a la que s'havia atribuït l'anèmia de manera clínica es va veure que en 10 pacients (28,6%) no coincidia, en 4 (11,4%) pacients si que coincidia i en els 21 (60%) casos restants no es va poder esbrinar doncs no es va estudiar el motiu de l'anèmia.

## **DISCUSSIÓ**

Aquest estudi confirma que l'anèmia al ingrés és un predictor independent de mortalitat i de complicacions cardiovasculars durant el primer any de seguiment en pacients que ingressen per un SCA després d'ajustar per diverses comorbiditats. Hem constatat que els pacients que estan anèmics en el moment de la presentació del SCA tenen pitjor pronòstic si els comparem amb els que no ho estan. En el nostre estudi la mitjana de seguiment va ser de 3.15 mesos (p25:0,26-p75:6,72) i en aquest temps presentaven de manera significativa més complicacions cardiovasculars i/o èxits per qualsevol causa (RR de 3; IC 95%:1,1-8). Aquests resultats estan d'acord amb diferents estudis previs que han descrit que els valors d'hemoglobina al ingrés són un factor de mal pronòstic<sup>1,2,3,4,14</sup>. Aquest resultat es podria explicar per diversos mecanismes: l'anèmia disminueix el contingut d'oxigen (O<sub>2</sub>) en sang i disminueix l'oxigen alliberat al miocardi, a l'hora que augmenta el consum d'O<sub>2</sub> miocàrdic al augmentar el dèbit cardíac per a mantenir una adequada oxigenació cel·lular<sup>4,15,16</sup>. Podrien també influir altres factors com una major resposta inflamatòria i major activació neuro-hormonal, una inadequada i excèntrica remodelació del miocardi, un augment en l'estrès de paret, etc.

En referència als pacients que van ingressar amb valors normals d'hemoglobina però es van anemitzar durant l'ingrés hospitalari (grup 2), van presentar en la seva evolució una tendència a tenir més complicacions ccv i/o exitus per qualsevol causa en comparació amb els pacients que van mantenir valors d'Hb normals durant tot l'ingrés. Aquestes diferències trobades no van ser significatives, però aixó podria ser atribuïble al fet que el nostre estudi no té la suficient potència per demostrar-ho.

Respecte a l'anemització que es produeix en els pacients que ingressen per un SCA disposem en general de poca informació. En els darrers anys es comença a descriure la importància d'aquesta anemització associada sobretot a complicacions hemorràgiques<sup>3,17</sup>. S'ha descrit que les complicacions hemorràgiques són més freqüent en pacients anèmics i que encara empitjoren més el pronòstic. En aquests pacients que pateixen una hemorràgia sovint se'ls hi suspèn la medicació antiagregant i anticoagulant, encara que sigui temporalment, i a vegades necessiten transfusions de sang. En diversos estudis s'ha posat de manifest que aquestes transfusions de sang empitjoren el pronòstic del SCA<sup>3,18,19</sup>, doncs l'evolució dels pacients anèmics quan s'apliquen protocols de transfusió més restrictius és menys tòrpida que la dels pacients anèmics als que se'ls hi aplica protocols més permisius. Aquest augment en les complicacions associades amb la transfusió de glòbuls vermells podria estar en relació amb mecanismes d'inmunomodulació o amb el fet que es realitzen transfusions de sang amb una hemoglobina reduïda i depleccionada de 2,3-difosfoglicerat. Aquesta deplecció provoca un desplaçament de la corba de dissociació de l'oxihemoglobina cap a l'esquerra i redueix l'aportació d'oxigen<sup>20</sup> a nivell tissular, fet que pot provocar una disfunció orgànica secundària.

En el nostre estudi s'ha observat una taxa d'hemorràgia del 9,2% d'acord amb la descrita en la literatura que està entre el 2 i el 9%<sup>21, 22, 23</sup>. Coincidint amb aquests estudis hem observat que la taxa de complicacions hemorràgiques va ser més alta en els pacients en els que es va detectar l'anèmia en el moment del ingrés arribant a ser del 21%. Crida l'atenció aquest valor doncs això suposa un risc de presentar hemorràgia 5 vegades més gran respecte el dels pacients que es mantenen amb valors normals d'hemoglobina durant l'ingrés ( $p < 0,05$ ). Així doncs queda palesa la importància de valorar de manera individual el risc hemorràgic en el moment del ingrés, doncs pot variar molt entre pacient i pacient. En aquesta valoració s'ha de tenir en compte que un factor influent molt potent és la presència d'anèmia. Amb aquesta intenció en els últims anys s'estan publicant diversos scores, entre ells el CRUSADE bleeding score<sup>24</sup>, que estratifica el risc hemorràgic en pacients amb SCASEST, i tots aquests scores tenen com a paràmetre a avaluar l'hematòcrit o l'Hb basal.

Un aspecte que encara està menys estudiat és l'anemització que es produeix sense cap evidència ni sospita d'hemorràgia en alguns pacients durant la seva hospitalització. Es desconeix en la majoria de casos per què es produeix aquesta anemització i si influeix en el pronòstic d'aquests pacients. En el nostre estudi, els 34 pacients del grup 2 van presentar una mitjana de caiguda de l'Hb de 2,4 g/dl (p25:1,7-p75:3,6) i només 3 pacients d'aquests 34 que van presentar complicacions hemorràgiques: una major i dos menors. Dels 31 pacients restants, en 24 no es va saber el motiu de l'anemització. Aquesta dada crida molt l'atenció, doncs representa que en un 70,5% dels pacients que van ingressar sense anèmia en el nostre hospital i es van anemitzar no es va conèixer el motiu d'aquesta anèmia. Una possible

explicació d'aquesta anemització podria ser que l'estat inflamatori descrit en els pacients amb SCA<sup>25,28,26,27,28</sup> suposés un augment de les citoquines que suprimissin l'eritropoesi bloquejant el ferro en els dipòsits o disminuint la seva absorció intestinal<sup>5,28</sup>. Una dada observada en el nostre estudi que aniria a favor d'aquesta teoria es que al analitzar el subgrup de pacients amb valors de PCR  $\geq$  a 5 vam observar que la probabilitat de presentar anèmia durant l'ingrés havent ingressat amb valors Hb normals era del 67% ( $p < 0.001$ ). Aquesta probabilitat suposa un risc relatiu de 3,2 vegades més respecte al grup de pacients que tenint valors de PCR  $< 5$  i havent ingressat amb una Hb normal, van presentar anèmia durant l'hospitalització.

Al analitzar les dades del estudi es va observar la manca de dades que existeix entorn l'anèmia en les històries clíniques. Dels 74 pacients (grup 2 i 3) només en un 42% dels casos aquest diagnòstic va quedar reflectit en alguna part de l'informe d'alta i en un 61% no es va ampliar l'estudi d'aquesta anèmia sense cap causa aparent que ho expliqui. Avaluant aquestes dades arribem a la conclusió que els cardiòlegs encara no som del tot conscients de les implicacions pronòstiques de l'anèmia en els pacients amb SCA i de la importància del seu estudi per a individualitzar les opcions terapèutiques i així intentar modificar el seu pronòstic.

Finalment, no s'ha pogut avaluar de manera concloent als marcadors bioquímics utilitzats en el diagnòstic i classificació de la anèmia. La principal limitació ha estat el baix número de pacients en els que s'havia realitzat l'anàlisi completa de perfil d'anèmia amb tots els paràmetres necessaris per poder-los distribuir en la taula de C.Thomas and L.Thomas<sup>7</sup>.

## **LIMITACIONS**

Una de les limitacions del nostre estudi és que la grandària de la mostra de l'any 2009 (n=174) no és suficientment gran per obtenir els dos objectius de manera significativa, de manera que aquest estudi prospectiu no està tancat i seguim analitzant les dades. Un altra de les mancances de l'estudi és les poques dades existents dels paràmetres bioquímics del ferro i de l'estudi clínic de l'anèmia que han impedit extreure algunes conclusions. No obstant, els resultats han permès observar l'associació de valors elevats de PCR amb la probabilitat de presentar anèmia en el SCA, obrint així una nova línia d'investigació de l'estat inflamatori.

## **CONCLUSIONS**

En conclusió, s'ha objectivat que l'anèmia al ingrés és un predictor independent de mortalitat i de complicacions cardiovasculars durant el primer any de seguiment en pacients que ingressen per un SCA després d'ajustar per diverses comorbiditats. De la mateixa manera aquests pacients presenten major taxa de complicacions hemorràgiques. Aquest estudi també posa de manifest la poca consciència dels clínics en relació a la importància de l'anèmia en el SCA. En la nostra cohort de malalts, el 60% dels anèmics no van ser estudiats i únicament en un 42% va constar el diagnòstic d'anèmia en l'informe d'alta.

Dels número reduït de pacients dels que es va estudiar els marcadors bioquímics i es coneixia la causa de l'anèmia, es va observar poca coincidència. No obstant, es va objectivar que els pacients amb valors normals Hb al ingrés que presentaven un valor de PCR  $\geq 5$  mg/dl tenien una major probabilitat de desenvolupar anèmia durant la seva estada hospitalària.

## **BIBLIOGRAFIA**

---

- <sup>1</sup> Juan Jose Gonzalez Ferrer, Juan Carlos García-Rubira, et al. Pronóstico intrahospitalario de la hemoglobina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008.;61 (9):945-52.
- <sup>2</sup> Eikelboom JW et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
- <sup>3</sup> Jean-Pierre Bassand. Impact of anaemia, bleeding, and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J* 2007; 28: 1273-1274.
- <sup>4</sup> Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano R, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-9.
- <sup>5</sup> Aronson et al. Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Eur heart J* 2007;28:1289-1296.
- <sup>6</sup> M. Muñoz Gómez, A. Campos Garríguez et al. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología* 2005: Vol.XXV.1:9-19.
- <sup>7</sup> Christian Thomas and Lothar Thomas. Biochemical Markers and hematologic Indices in the diagnosis of functional Iron deficiency. *Clinical Chemistry* 2002;48: 1066-1076.
- <sup>8</sup> Punnonen K et al. Serum transferrin receptor and its ratio serum ferritin in the diagnosis of Iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
- <sup>9</sup> Suominen P, et al. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficit. *Blood* 1998:1-163.



<sup>10</sup> Eun Jung Lee, et al. Soluble Transferrin Receptor (sTfR), Ferritin, and sTfR/Log ferritin index in Anemic Patients with nonhematologic malignancy and Chronic Inflammation. *Clinical Chemistry*.2002;48:1118-1121

<sup>11</sup> Christian Thomas and Lothar Thomas. Biochemical markers and haematologic indices in the diagnosis of iron –restricted eritropoiesis and monitoring of r-HuEPO.*Jugoslov Med Biohem* 2004 ;23:235-239.

<sup>12</sup> Elliott M. Antman, MD; Carolyn H. McCabe, BS; Enrique P. Gurfinkel, MD; Alexander G. G. Turpie, MD; et al. Enoxaparin Prevents Death and Cardiac Ischemic Events in Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction Results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial *Circulation*. 1999;100:1593-1601.

<sup>13</sup> Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30

<sup>14</sup> Goncalves PA, Ferreira J, Aguilar C, Trabulo M, Silva JA, Seabra-Gomes R. Prognostic value of baseline hemoglobin in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106: 402.

<sup>15</sup> Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation*. 1986; 74: 1085–1092

- <sup>16</sup> Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma*. 1996; 41: 416–423
- <sup>17</sup> Harold L. Dauerman, Darleen Lessard, Jorge Yarzebski, et al. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96:1379-1383.
- <sup>18</sup> Wu Wc, Rathore SS, Wang Y, Radford Mj, Krumholz Hm. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236
- <sup>19</sup> Sunil V. Rao<sup>1,\*</sup>, John A. Eikelboom<sup>2</sup>, Christopher B. Granger<sup>1</sup>, Robert A. Harrington<sup>1</sup>, Robert M. Califf<sup>3</sup> and Jean-Pierre Bassand. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28 (10): 1193-1204.
- <sup>20</sup> Valeri CR, Collins FB. Physiologic effects of 2,3-DPG-depleted red cells with high affinity for oxygen. *J Appl Physiol*. 1971; 31:823-827.
- <sup>21</sup> Blick SK, Orman JS, Wagstaff AJ y Scott LJ. Fondaparinux Sodium: A Review of its Use in the Management of Acute Coronary Syndromes *American Journal of Cardiovascular Drugs* 8(2):113-125, 2008
- <sup>22</sup> Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., et al. TRITON TIMI-38. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- <sup>23</sup> Jette Mortensen<sup>a, c</sup>, Sofie S. Thygesen<sup>a, c</sup>, Søren P. Johnsen<sup>b</sup>, Peter M. Vinther<sup>b</sup>, Steen D. Kristensen<sup>c</sup>, Jens Refsgaard<sup>a</sup>. Incidence of Bleeding in 'Real-Life' Acute Coronary Syndrome Patients Treated with Antithrombotic Therapy *Cardiology* 2008;111:41-46
- <sup>24</sup> Sumeet Subherwal, MD; Richard G. Bach, MD; Anita Y. Chen, MS; Brian F. Gage, MD, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non–ST–Segment–Elevation Myocardial Infarction. The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse

outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.)

<sup>25</sup> James S, Oldgren J, Lindback J, Johnston N, Siegbahn A, Wallentin L. An acute inflammatory reaction induced by myocardial damage is superimposed on a chronic inflammation in unstable coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149:619-626

<sup>26</sup> P L Sanchez, J L Morinigo, P Pabon, F Martin, I Piedra, I F Palacios, C Martin-Luengo Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome *Heart* 2004;90:264-269

<sup>27</sup> Christian Mueller, MD; Heinz J. Buettner, MD; John M. Hodgson, MD; Stephan Marsch, MD PhD; André P. Perruchoud, MD; Helmut Roskamm, MD; Franz-Josef Neumann, MD Inflammation and Long-Term Mortality After Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With a Very Early Invasive Strategy in 1042 Consecutive Patients *Circulation*. 2002;105:1412-1415

<sup>28</sup> Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-1276.