

## Artículo original

## Ancho de distribución eritrocitaria y predicción adicional del riesgo de hemorragia mayor en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST



Marianela Sánchez-Martínez<sup>a</sup>, Ángel López-Cuenca<sup>b</sup>, Francisco Marín<sup>a</sup>, Pedro J. Flores-Blanco<sup>a</sup>, Andrea García Narbon<sup>c</sup>, Ignacio de las Heras-Gómez<sup>c</sup>, María J. Sánchez-Galian<sup>a</sup>, Mariano Valdés-Chávarri<sup>a,d</sup>, James L. Januzzi<sup>e</sup> y Sergio Manzano-Fernández<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital de la Vega Lorenzo Guirao, Cieza, Murcia, España

<sup>c</sup>Departamento de Bioquímica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>d</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>e</sup>Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

## Historia del artículo:

Recibido el 24 de agosto de 2013

Aceptado el 20 de diciembre de 2013

On-line el 16 de mayo de 2014

## Palabras clave:

Ancho de distribución eritrocitaria

Hemorragia

Síndrome coronario agudo

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El ancho de distribución eritrocitaria se ha relacionado con incremento del riesgo hemorrágico intrahospitalario en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Sin embargo, se desconoce su utilidad para predecir complicaciones hemorrágicas tras el ingreso hospitalario. El objetivo fue evaluar el papel complementario del ancho de distribución eritrocitaria sobre la escala CRUSADE en la predicción del riesgo a largo plazo de hemorragias en estos pacientes.

**Métodos:** Se midió el ancho de distribución eritrocitaria al ingreso en 293 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST; a todos se les dio seguimiento clínico y se registró la aparición de hemorragias mayores, definidas según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*.

**Resultados:** Durante un seguimiento de 782 [intervalo intercuartílico, 510-1.112] días, 30 pacientes (10,2%) presentaron eventos hemorrágicos. El análisis por cuartiles reveló un incremento abrupto de hemorragias a partir del cuarto cuartil (> 14,9%;  $p = 0,001$ ). Tras el análisis multivariable, el ancho de distribución eritrocitaria > 14,9% se asoció con mayor riesgo de eventos ( $\text{hazard ratio} = 2,67$ ; intervalo de confianza del 95%, 1,17-6,10;  $p = 0,02$ ). Los pacientes con valores  $\leq 14,9\%$  y CRUSADE  $\leq 40$  presentaron las menores tasas de hemorragias, mientras que los pacientes con valores > 14,9% y CRUSADE > 40 puntos (alto y muy alto riesgo) presentaron las mayores ( $\log \text{rank test}$ ,  $p < 0,001$ ). Además, la adición del ancho de distribución eritrocitaria a la escala CRUSADE para predecir hemorragias mostró tasas de mejora integrada del 5,2% ( $p < 0,001$ ) y de reclasificación del 10% ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los valores elevados del ancho de distribución eritrocitaria se asocian a mayor riesgo hemorrágico y aportan información adicional a la escala CRUSADE.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Red Cell Distribution Width and Additive Risk Prediction for Major Bleeding in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Red cell distribution width has been linked to an increased risk for in-hospital bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. However, its usefulness for predicting bleeding complications beyond the hospitalization period remains unknown. Our aim was to evaluate the complementary value of red cell distribution width and the CRUSADE scale to predict long-term bleeding risk in these patients.

**Methods:** Red cell distribution width was measured at admission in 293 patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. All patients were clinically followed up and major bleeding events were recorded (defined according to Bleeding Academic Research Consortium Definition criteria).

**Results:** During a follow-up of 782 days [interquartile range, 510-1112 days], events occurred in 30 (10.2%) patients. Quartile analyses showed an abrupt increase in major bleedings at the fourth red cell distribution width quartile (> 14.9%;  $P = .001$ ). After multivariate adjustment, red cell distribution width > 14.9% was associated with higher risk of events ( $\text{hazard ratio} = 2.67$ ; 95% confidence interval, 1.17-6.10;  $P = .02$ ). Patients with values  $\leq 14.9\%$  and a CRUSADE score  $\leq 40$  had the lowest events rate, while

## Keywords:

Red cell distribution width

Bleeding

Acute coronary syndrome

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 Murcia, España.

Correo electrónico: [sergiosmf13@hotmail.com](mailto:sergiosmf13@hotmail.com) (S. Manzano-Fernández).

patients with values > 14.9% and a CRUSADE score > 40 points (high and very high risk) had the highest rate of bleeding (log rank test,  $P < .001$ ). Further, the addition of red cell distribution width to the CRUSADE score for the prediction of major bleeding had a significant integrated discrimination improvement of 5.2% ( $P < .001$ ) and a net reclassification improvement of 10% ( $P = .001$ ).

**Conclusions:** In non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients, elevated red cell distribution width is predictive of increased major bleeding risk and provides additional information to the CRUSADE scale.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

ADE: ancho de distribución eritrocitaria  
 HM: hemorragia mayor  
 SCA: síndrome coronario agudo  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones hemorrágicas constituyen un importante factor de pronóstico adverso en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)<sup>1–3</sup>. Estudios anteriores han indicado que los pacientes con una hemorragia mayor (HM) en este contexto tienen un riesgo de hasta un 20% de muerte, infarto de miocardio o ictus durante los primeros 30 días, en comparación con el 5% de los pacientes que no padecen una HM durante los primeros 30 días<sup>1</sup>. Este riesgo se extiende más allá del periodo periprocedimiento incluso cuando la gravedad de la hemorragia no supone un peligro para la vida<sup>1</sup>. Desde el punto de vista fisiopatológico, se cree que el riesgo asociado a la HM es multifactorial, e incluye la interrupción del tratamiento con fármacos antitrombóticos efectivos, la reducción del aporte de oxígeno al miocardio a causa de hipoperfusión, la activación plaquetaria y los posibles efectos adversos de la transfusión<sup>4</sup>.

Dada la asociación nociva existente entre la HM y la evolución clínica en el SCA, es importante identificar factores de riesgo capaces de predecir la hemorragia. Parece lógico explorar parámetros analíticos que puedan proporcionar información adicional a las escalas de riesgo hemorrágico. El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes<sup>5</sup>, recientemente se ha observado que tiene un alto valor predictivo de eventos cardiovasculares en múltiples poblaciones de pacientes, incluidos los que han padecido un SCA<sup>6–12</sup>. Muy recientemente, se ha relacionado el aumento del ADE con una mayor tasa de hemorragia en pacientes con SCA<sup>13,14</sup>. Sin embargo, estos estudios solo evaluaron el papel del ADE para predecir eventos hemorrágicos durante la hospitalización y no describieron su utilidad para predecir hemorragias durante el seguimiento.

En consecuencia, el objetivo del presente estudio es determinar el papel del ADE en la predicción del riesgo de HM durante el seguimiento de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y establecer si el ADE añade valor predictivo a un modelo ampliamente aceptado para la predicción del riesgo de HM, la escala CRUSADE<sup>15</sup>.

## MÉTODOS

### Participantes y diseño del estudio

Entre septiembre de 2006 y diciembre de 2008, se incluyó prospectivamente a 293 pacientes consecutivos con diagnóstico

final establecido de angina inestable de alto riesgo o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. El de SCASEST de alto riesgo se definió por la presencia de síntomas isquémicos de duración  $\geq 10$  min aparecidos en las 72 h previas al ingreso, junto con una desviación del segmento ST  $\geq 1$  mm o una elevación de concentraciones de los biomarcadores de necrosis cardíaca<sup>16</sup>. Se excluyó a los pacientes con evidencia de enfermedad infecciosa, del tejido conjuntivo o inflamatoria, así como a los que tomaban suplementos de hierro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> o fármacos inmunosupresores. Se excluyó también a los pacientes que rechazaron participar o no tenían capacidad de dar su consentimiento informado.

Durante todo el periodo de hospitalización, se registraron prospectivamente las características clínicas basales. El riesgo de HM se calculó con la escala de riesgo CRUSADE. Se clasificó a los pacientes en cinco categorías en función de dicha escala: muy bajo,  $\leq 20$  puntos; bajo, 21–30 puntos; moderado, 31–40 puntos; alto, 41–50 puntos, y muy alto,  $> 50$  puntos. Las decisiones de tratamiento clínico acerca de cada paciente las tomaron los cardiólogos responsables, que tenían acceso clínico a los valores de ADE. El estudio recibió la aprobación del comité ético local y se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente en el momento de su inclusión.

### Bioquímica

Todas las muestras de sangre se obtuvieron a la llegada al servicio de urgencias y se procesaron inmediatamente después de la extracción. Todos los parámetros hematológicos se determinaron con un analizador automático XE-2100 (Sysmex; Kobe, Japón) y todos los parámetros bioquímicos se obtuvieron con el analizador modular PE (Roche Diagnostics; Mannheim, Alemania). La anemia se definió según los criterios de la Organización Mundial de la Salud<sup>17</sup>: hemoglobina  $< 13$  g/dl para los varones y  $< 12$  g/dl para las mujeres. Los datos de función renal se estimaron a partir del filtrado glomerular estimado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>18</sup>:  $([140 - \text{edad}] \times \text{peso [kg]}) / (\text{creatinina sérica [mg/dl]} \times 72) (\times 0,85 \text{ para las mujeres})$ .

### Seguimiento y variables de valoración

Tras el alta hospitalaria, los pacientes fueron objeto de seguimiento durante una mediana de 782 [intervalo intercuartílico, 510–1.112] días. Se examinaron cuidadosamente todas las historias clínicas y se contactó con los pacientes o sus familiares para determinar la incidencia de episodios hemorrágicos durante el seguimiento. El objetivo clínico se definió como la aparición de una HM, definida según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*<sup>19</sup>, correspondiente a una hemorragia de los tipos 3 a 5: tipo 3 a, hemorragia manifiesta junto con disminución de hemoglobina de 3–5 g/dl, cualquier transfusión con hemorragia manifiesta; tipo 3 b, hemorragia manifiesta junto con disminución de hemoglobina de 5 g/dl, taponamiento cardíaco, hemorragia cuyo control requiere intervención quirúrgica (excluidas las

dentales, nasales, cutáneas o hemorroidales), hemorragia que requiere fármacos vasoactivos intravenosos; tipo 3 c, hemorragia intracraneal (no incluye las microhemorragias, la transformación hemorrágica o la intramedular), subcategorías confirmadas mediante autopsia o técnicas de imagen o punción lumbar, hemorragia intraocular que compromete la visión; tipo 4, hemorragia relacionada con revascularización coronaria (hemorragia intracraneal perioperatoria en un plazo de 48 h, reintervención tras el cierre de esternotomía para controlar una hemorragia, transfusión  $\geq 5$  U de sangre total o concentrados de hematíes en un plazo de 48 h, drenaje de tubo de tórax  $\geq 2$  l en 24 h); tipo 5, hemorragia mortal (tipo 5 a, probable; tipo 5 b, demostrada).

## Análisis estadístico

Para determinar si tenían una distribución normal se evaluaron las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar y los de distribución anormal se presentan en forma de mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables discretas se expresan en porcentajes. Se agrupó a los pacientes según los cuartiles de ADE. Se compararon las diferencias en las características basales mediante análisis de la varianza o prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas y prueba de la  $\chi^2$  para las discretas. Las comparaciones de los dos biomarcadores en los grupos con y sin eventos se realizaron con la prueba de la U de Mann-Whitney. Se calcularon las *hazard ratio* y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) obtenidos del análisis de regresión de Cox para identificar los factores predictivos de HM durante el seguimiento. Se calculó el efecto independiente del ADE en las complicaciones de HM empleando un análisis de regresión multivariante de Cox en el que se incluyeron las covariables con  $p < 0,05$  en el análisis univariante. Se evaluó el supuesto de linealidad con la prueba de residuos martingales. Se utilizaron gráficos de riesgos acumulativos logarítmicos, covariables dependientes del tiempo y residuos de Schoenfeld para evaluar la adherencia a los supuestos de riesgos proporcionales de Cox. Las covariables de la escala de riesgo CRUSADE con  $p < 0,05$  se incluyeron inicialmente una a una en el modelo multivariante (modelo 1). A continuación, se analizaron como una sola variable, la escala de riesgo, todas las covariables que forman parte de la puntuación de riesgo CRUSADE, incluidas la que obtuvieron  $p > 0,05$  en el modelo 2. Se evaluó la mejora de la exactitud predictiva mediante el cálculo de la mejora de reclasificación neta y la mejora de la discriminación integrada, según lo descrito por Pencina et al<sup>20</sup>. Finalmente, se estimó la incidencia acumulativa de HM según el método de Kaplan-Meier y se usó *log rank test* para las comparaciones. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Formaron la población del estudio 293 pacientes con SCASEST (tabla 1). La mediana del ADE fue del 13,9% [13,2-14,9]. Los pacientes con valores de ADE superiores eran de más edad, con más frecuencia de mujeres y mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipemia, anemia, ictus previo y disfunción renal. Estos pacientes tenían también peores valores en la escala de riesgo CRUSADE y en ellos era menos frecuente el tratamiento de revascularización. Tal como se preveía, los pacientes con cifras ADE superiores tenían cifras de hemoglobina y de volumen corpuscular medio inferiores, mientras que las de proteína C reactiva eran superiores. En el momento del alta, los pacientes con valores de ADE superiores recibían con menor

frecuencia tratamiento con clopidogrel (tabla 1 del material suplementario).

Durante el seguimiento, 30 pacientes (2,3/10<sup>4</sup> años-paciente) padecieron HM; 16 (53,3%) tuvieron episodios de tipo 3 a; 8 (26,7%), de tipo 3 b; 2 (6,7%), de tipo 3 c; 2 (6,7%), de tipo 4, y 2 (6,7%), de tipo 5 b. La localización de la HM fue gastrointestinal en 12 casos (40%), intracraneal en 4 (13,3%), taponamiento cardiaco en 4 (13,3%), pulmonar en 2 (6,7%), osteomuscular en 2 (6,7%), urológica en 2 (6,7%); se produjeron hemorragia relacionada con injerto aortocoronario en 2 (6,7%) y en el lugar de punción en 2 (6,7%). Padecieron HM durante la hospitalización índice 8 pacientes (27%); 14 pacientes (47%), en los primeros 30 días; 22 (73%), durante el primer año, y 25 (83%), el segundo.

En la tabla 1 se muestra la distribución de las características y parámetros de laboratorio según la aparición de HM. Es de destacar que los pacientes que presentaron HM tenían valores ADE superiores (el 14,6% [13,4-16,0] frente al 13,8% [13,1-14,7];  $p = 0,03$ ) (figura 1). Los análisis por cuartiles de los valores de ADE examinados en función de las tasas de HM revelaron que había un aumento brusco de las HM en el cuarto cuartil de ADE (ADE  $\leq 13,2\%$ , 5,1/10<sup>4</sup> años-paciente; ADE del 13,3 al 13,9%, 5,8/10<sup>4</sup> años-paciente; ADE del 14,0 al 14,9%, 8,7/10<sup>4</sup> años-paciente; ADE  $> 14,9\%$ , 2,1/10<sup>4</sup> años-paciente) (figura 2). Además, los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier pusieron de manifiesto que, en comparación con los pacientes con ADE  $\leq 14,9\%$ , los que tenían valores de ADE superiores al cuarto cuartil (ADE  $> 14,9\%$ ) presentaban una tasa de HM más elevada (el 19,4 frente al 7,5%; *log rank test*,  $p < 0,001$ ). En el análisis de regresión de Cox multivariante (tabla 2), el ADE  $> 14,9\%$  (*hazard ratio* = 2,41; IC95%, 1,15-5,02;  $p = 0,02$ ) se asoció a un aumento a más del doble en el riesgo de HM. En el análisis de reclasificación, el ADE  $> 14,9\%$  añadía una información significativa a la escala de riesgo CRUSADE. La mejora de discriminación integrada relativa con la adición del ADE  $> 14,9\%$  fue del 5,2% ( $p = 0,01$ ), mientras que la mejora de la reclasificación neta fue del 10% (IC95%, 6-19;  $p = 0,02$ ). La probabilidad de una predicción correcta de los eventos de HM y la ausencia de HM cuando se añadía el ADE  $> 14,9\%$  a la escala de riesgo CRUSADE se reflejaba en el porcentaje de casos de ausencia de HM y de HM reclasificados correctamente (el 7 y el 3% respectivamente). Además, la adición de un ADE  $> 14,9\%$  se asoció a una mejora significativa del índice C, que pasó de 0,63 (IC95%, 0,57-0,69) a 0,68 (IC95%, 0,62-0,73;  $p = 0,15$ ). Este hecho se pone de manifiesto (figura 3) en que los pacientes con escala de riesgo CRUSADE  $< 40$  puntos (riesgo de hemorragia no alto) y un ADE  $\leq 14,9\%$  fueron los que tuvieron una tasa de HM más baja (6,4%), mientras que los pacientes con escala de riesgo CRUSADE  $> 40$  puntos (riesgo alto de hemorragia) y un ADE  $> 14,9\%$  fueron los que presentaron la tasa más alta (26,7%;  $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se evaluó el papel del ADE en la predicción de HM en una cohorte de pacientes con SCASEST. En esa población, se observó que la mayoría de los episodios de HM se producían bastante después de la hospitalización. Además, los pacientes con elevación del ADE ( $> 14,9\%$ ) en el momento de la hospitalización tenían mayor riesgo de HM, con un aumento al doble del riesgo de los pacientes con ADE  $\leq 14,9\%$ . Además, se observó también que el ADE añade una información útil a la escala de riesgo CRUSADE respecto a la predicción de este importante resultado clínico. Finalmente, el riesgo asociado con la elevación del ADE se producía de forma temprana y persistía durante todo el periodo de seguimiento.

**Tabla 1**

Características clínicas de la población en estudio según la hemorragia mayor

Variables	HM (n = 30)	Sin HM (n = 263)	p
Edad (años)	76 ± 9	67 ± 12	< 0,001
Edad > 75 años	18 (60)	80 (30)	0,001
Sexo (varones)	9 (30)	82 (31)	0,90
Índice de masa corporal	29 ± 4	29 ± 4	0,98
Presión arterial sistólica (mmHg)	131 [121-159]	140 [122-160]	0,56
Frecuencia cardíaca (lpm)	80 [71-91]	76 [66-90]	0,23
Diabetes mellitus	18 (60)	126 (48)	0,21
Hipertensión	25 (83)	211 (80)	0,68
Hiperlipemia	20 (67)	155 (59)	0,41
Tabaquismo actual	3 (10)	69 (26)	0,05
SCASEST previo	8 (27)	79 (30)	0,70
IAMCEST previo	8 (27)	50 (19)	0,32
Fibrilación/aleteo auricular	2 (7)	25 (9)	1,0
Ictus previo	5 (17)	23 (9)	0,18
Insuficiencia cardíaca previa	3 (10)	12 (5)	1,0
Fracción de eyección	52 [44-66]	60 [50-65]	0,52
Fracción de eyección > 50%	18 (60)	197 (79)	0,05
Enfermedad arterial periférica	8 (27)	20 (8)	0,004
FG estimado (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	60 [47-81]	74 [59-99]	0,005
Hemoglobina (g/dl)	12,9 ± 2,3	13,8 ± 1,8	0,02
Hematocrito (%)	39 ± 7	41 ± 5	0,02
VCM (fl)	87 ± 5	88 ± 5	0,16
Troponina T (ng/ml)	0,08 [0,01-0,45]	0,05 [0,01-0,66]	0,95
Proteína C reactiva (mg/dl)	0,9 [0,4-2,4]	0,7 [0,3-2,7]	0,89
Puntuación de riesgo CRUSADE	38 ± 16	28 ± 15	0,001
Número de vasos afectados (0/1/2/3 ± EPI)	1 ± 4/6 ± 27/4 ± 17/12 ± 52	24 ± 15/48 ± 29/45 ± 28/45 ± 28	0,09
Revascularización	23 (77)	167 (64)	0,15
ICP-S/CABG	18 (60)/5 (17)	151 (57)/16 (6)	0,15
SLF/SMSR	14 (47)/4 (13)	128 (49)/23 (9)	0,49
Acceso vascular femoral	11 (37)	70 (27)	0,18
Uso de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa	2 (7)	23 (9)	0,27
Diagnóstico final: AI/IAMSEST	6 (20)/24 (80)	86 (33)/177 (67)	0,16
Ácido acetilsalicílico	28 (100)	244 (96)	0,61
Clopidogrel	24 (86)	209 (82)	0,80
Bloqueador beta	26 (93)	225 (88)	0,75
IECA/ARA-II	26 (93)	222 (87)	0,54
Estatina	27 (96)	247 (97)	1,0
Acenocumarol	0 (0)	20 (8)	0,24

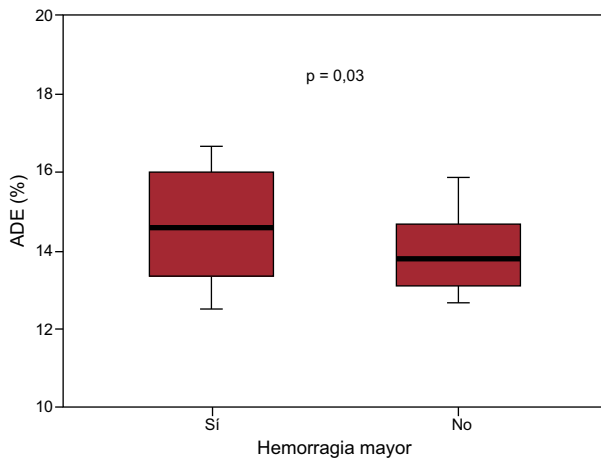
AI: angina inestable; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EPI: enfermedad en coronaria principal izquierda; FG: filtrado glomerular; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; ICP-S: intervención coronaria percutánea con implante de *stent*; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stent* liberador de fármacos; SMSR: *stent* metálico sin recubrimiento; VCM: volumen corpuscular medio.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

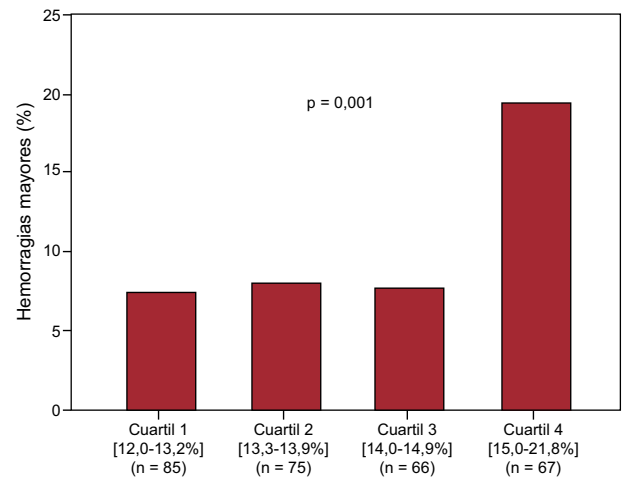
El ADE se determina sistemáticamente como parte del hemograma para obtener información sobre la heterogeneidad del tamaño de los hematíes circulantes. Por lo que se refiere a su cálculo, el ADE es el coeficiente de variación del volumen corpuscular medio y, en consecuencia, los valores superiores de ADE reflejan mayor heterogeneidad del volumen corpuscular medio (anisocitosis), que generalmente se debe a la alteración de la maduración o la degradación de los eritrocitos<sup>5</sup>. El ADE se emplea como índice complementario para facilitar el diagnóstico de diferentes tipos de anemia, pero se ha evaluado también su uso como posible marcador en la detección sistemática de cáncer de colon y enfermedad celíaca<sup>21</sup>. Además, el aumento del ADE se ha relacionado también con la presencia de deficiencias nutricionales (p. ej., hierro, folato o vitamina B<sub>12</sub>)<sup>21,22</sup> y con la liberación de

citocinas en respuesta a la inflamación<sup>23</sup>. Así pues, el estrés oxidativo daña directamente los eritrocitos y conduce a una reducción del periodo de supervivencia eritrocitaria; de igual modo, estas citocinas atenúan la actividad de la eritropoyetina y causan la producción de hematíes ineficaces, lo cual conduce a elevación del ADE<sup>24-26</sup>.

Como se ha mencionado antes, varios estudios han señalado que el aumento del ADE es un predictor de riesgo de eventos adversos en pacientes con una amplia gama de trastornos cardiovasculares diferentes<sup>6-12</sup>. Sin embargo, hay pocos datos sobre la relación entre el ADE y las complicaciones hemorrágicas en los pacientes con SCA. Además, el mecanismo por el que el ADE tiene relación con la hemorragia continúa siendo en gran parte desconocido, aunque parece tener carácter



**Figura 1.** Gráficos de cajas de los valores del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con y sin hemorragias mayores. Las líneas inferior y superior indican los percentiles 5 y 95; los límites inferior y superior de las cajas corresponden a los percentiles 25 y 75, y la línea horizontal en el interior de la caja es el valor de la mediana.



**Figura 2.** Complicaciones hemorrágicas mayores según los cuartiles del ancho de distribución eritrocitaria.

multifactorial. Dado que la elevación del ADE se observa a menudo en pacientes con diversas comorbilidades<sup>27</sup>, el ADE puede predecir la aparición de estas enfermedades, así como de otros trastornos asociados a la edad. En consecuencia, en el presente estudio, los pacientes con una elevación del ADE tenían un perfil clínico basal desfavorable que incluía edad avanzada y mayores frecuencia del sexo femenino y prevalencia de comorbilidades que se sabe que aumentan el riesgo de hemorragia, como hipertensión, diabetes mellitus, anemia, ictus previo y disfunción renal. Además, estos pacientes tenían también mayores concentraciones de proteína C reactiva y, por consiguiente, la inflamación puede desempeñar un

papel en el riesgo de hemorragia. De hecho, los estados proinflamatorios se han relacionado con alteraciones de la hemostasia, con un estado protrombótico que predispone a la tromboembolia y la coagulopatía con tendencia a la hemorragia<sup>28,29</sup>. Además, otros mecanismos indirectos como la deficiencia de eritropoyetina pueden contribuir a producir el aumento del riesgo de HM<sup>27</sup>. Se necesitan nuevas investigaciones para determinar las vías a través de las cuales el ADE se asocia a la hemorragia.

En un reciente estudio en el que participaron 513 pacientes con SCASEST, Gonçalves et al<sup>13</sup> pusieron de manifiesto que los pacientes con un ADE > 15,7% presentaban un aumento de 3 veces en las HM durante la hospitalización en comparación con

**Tabla 2**

Análisis de riesgos proporcionales de Cox para la predicción de hemorragias mayores

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (años)	3,43 (1,65-7,13)	0,001	1,09 (1,04-1,13)	< 0,001
Fracción de eyección > 50%	0,47 (0,23-0,97)	0,04	0,44 (0,21-0,94)	0,03
Enfermedad vascular previa	3,68 (1,64-8,28)	0,002	2,70 (1,19-6,16)	0,018
Hematocrito (%)	0,91 (0,86-0,97)	0,005	-	0,36
FG estimado (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,98 (0,97-0,99)	0,006	-	0,66
Insuficiencia cardiaca congestiva al ingreso	2,73 (1,17-6,36)	0,02	-	0,43
Frecuencia cardiaca (lpm)	1,00 (0,99-1,02)	0,72	-	-
Presión arterial sistólica (mmHg)	0,99 (0,97-1,01)	0,86	-	-
Diabetes mellitus	1,59 (0,78-3,31)	0,21	-	-
Sexo (varones)	0,91 (0,41-1,96)	0,80	-	-
Puntuación de riesgo CRUSADE (categorías)	1,42 (1,09-1,85)	0,008	-	0,80
Puntuación de riesgo CRUSADE (puntos)	1,040 (1,016-1,065)	0,001	3,97 (1,84-8,53)	< 0,001
ADE (cuartil 4 frente a cuartiles 1 a 3)	2,95 (1,43-6,08)	0,003	-	-
Modelo 1 <sup>a</sup>	-	-	2,41 (1,15-5,02)	0,02
Modelo 2 <sup>b</sup>	-	-	2,54 (1,23-5,26)	0,01
Modelo 3 <sup>c</sup>	-	-	2,48 (1,19-5,13)	0,15

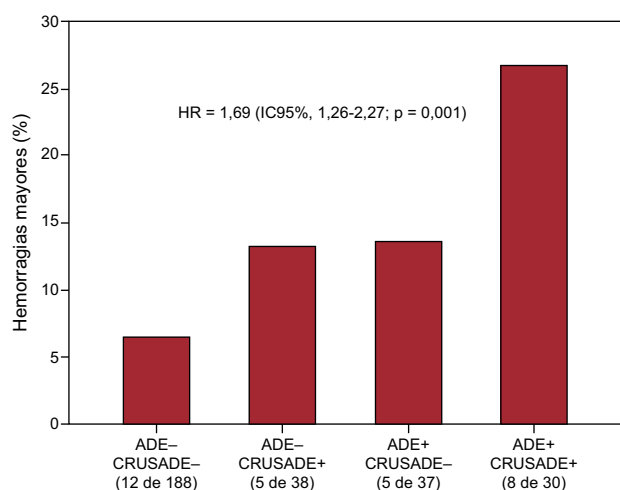
ADE: ancho de distribución eritrocitaria; FG: filtrado glomerular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

La puntuación de riesgo CRUSADE se evaluó por separado como variable continua y como variable dicotomizada, y se indican los valores de *hazard ratio* multivariable y los valores de p para las demás variables tomadas del modelo 1.

<sup>a</sup> Ajustado por edad, fracción de eyección > 50%, hematocrito, filtrado glomerular estimado, enfermedad vascular previa e insuficiencia cardiaca congestiva al ingreso.

<sup>b</sup> Ajustado por edad, fracción de eyección > 50% y puntuación de riesgo CRUSADE (riesgo muy bajo, ≤ 20 puntos; bajo, 21-30 puntos; moderado, 31-40 puntos; alto, 41-50 puntos, y muy alto, > 50 puntos).

<sup>c</sup> Ajustado por edad, fracción de eyección > 50% y puntuación de riesgo CRUSADE.



**Figura 3.** Adición de los valores del ancho de distribución eritrocitaria a la puntuación de riesgo CRUSADE para la estratificación del riesgo de hemorragia mayor. Las tasas de hemorragia mayor fueron significativamente superiores con el aumento de las puntuaciones combinadas. ancho de distribución eritrocitaria (-):  $\leq 14,9\%$ ; ancho de distribución eritrocitaria (+):  $> 14,9\%$ ; CRUSADE (+):  $> 40$  puntos (riesgo alto de hemorragia); CRUSADE (-):  $< 40$  puntos (sin riesgo alto de hemorragia). *Hazard ratio* por categoría y ajustada por edad (años) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $> 50\%$ . ADE: ancho de distribución eritrocitaria; IC95%: intervalo de confianza del 95%; HR: hazard ratio.

los pacientes con un ADE  $< 15,7\%$ . De igual modo, Fatemi et al<sup>14</sup> demostraron un aumento de 2,3 veces del riesgo de HM durante la hospitalización al comparar el cuartil más alto de ADE ( $> 14,3\%$ ) con el más bajo ( $< 12,7\%$ ) en una población amplia formada por 6.689 pacientes tratados con intervención coronaria percutánea. Los resultados de nuestro estudio no solo confirman estos resultados previos, sino que los amplían, dado que demostramos también que el ADE es un predictor potente de la HM más allá del periodo de hospitalización. Por otra parte, a diferencia de estos estudios previos, nosotros empleamos una definición estandarizada de la HM basada en los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*<sup>19</sup>, y ello puede ser útil para futuras comparaciones. Se observó también que la determinación del ADE aporta una información clínica útil para la predicción de HM, adicional a la proporcionada por la escala de riesgo hemorrágico CRUSADE en pacientes con SCASEST.

Tiene interés señalar que en este estudio la mejora de la predicción aportada por el ADE al añadirlo a la escala de riesgo CRUSADE pareció ser resultado de un aumento del porcentaje de reclasificaciones correctas de los episodios y los casos sin episodios, con una mejora de la reclasificación neta del 10%. Otra observación importante en nuestro estudio es que, incluso en el contexto de una puntuación de la escala de riesgo CRUSADE  $< 40$  puntos (riesgo no alto de hemorragia), la presencia de un ADE  $> 14,9\%$  comporta un riesgo de HM elevado, lo cual indica que la adición de este parámetro a las puntuaciones del riesgo hemorrágico puede resultar útil.

### Limitaciones

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. Se trata de un análisis pequeño, llevado a cabo en un solo centro. Además, como ocurre en todos los estudios de investigación observacionales, la aplicabilidad de los resultados obtenidos se debe tomar con precaución en los centros que atienden a otros tipos de pacientes y

de situaciones médicas, y se debe considerarlos generadores de hipótesis. Aunque los resultados resultan concluyentes, no se puede atribuir causalidad a la relación entre ADE y hemorragia; dado que los pacientes con un ADE alto tienen a menudo otros factores concomitantes de riesgo de hemorragia —como edad avanzada, mayor prevalencia de hipertensión o peor función renal—, es probable que el ADE indique el riesgo, y no medie en él<sup>6,14,30</sup>. Otra limitación de este estudio es que los análisis de laboratorio se realizaron en una sola ocasión y, en consecuencia, no se puede evaluar las fluctuaciones de los valores de ADE. Además, las cifras de ADE no se manejaron con un diseño ciego, lo que puede haber influido en el tratamiento clínico de los pacientes. Por otro lado, no se dispuso de datos de los marcadores de la eritropoyesis, el estado nutricional y el estrés oxidativo, que podrían ser indicios de interés respecto a la fisiopatología subyacente a la anisocitosis. Finalmente, por lo que respecta a la predicción de los resultados clínicos, el número de covariables incluidas en los modelos multivariados fue  $> 1$  cada 10 episodios. En consecuencia, los modelos pueden haber sido sobreajustados y, por lo tanto, los presentes resultados podrían no reproducirse en futuras muestras.

### CONCLUSIONES

Aunque se examinó en una cohorte relativamente pequeña, los resultados de este estudio indican que el ADE puede ser un predictor de la HM más allá del periodo de hospitalización en los pacientes con SCASEST, lo cual es novedoso. A la vista de estas observaciones y puesto que los resultados de estudios previos han establecido claramente una intensa relación entre las complicaciones hemorrágicas y la posterior evolución clínica adversa, se propone que la investigación futura debiera abarcar el posible papel de incluir los valores de ADE en las escalas de riesgo hemorrágico con objeto de mejorar el proceso de estratificación de estos pacientes, en especial tras el alta hospitalaria.

### CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Marín ha recibido financiación para investigación, consultoría y conferencias de Abbott, Boston Scientifics, Bayer, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, BMS/Pfizer y Boehringer Ingelheim. El Dr. Januzzi declara subvenciones de Roche Diagnostics, Critical Diagnostics, Siemens y Singulex.

### MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2013.12.020](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.12.020).

### BIBLIOGRAFÍA

- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:774-82.
- Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1362-8.
- Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-23.
- Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes Jr DR. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2019-27.
- Aronow HD, Peyser PA, Eagle KA, Bates ER, Werns SW, Russman PL, et al. Predictors of length of stay after coronary stenting. *Am Heart J*. 2001;142:799-805.

6. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, Khan W, Cavusoglu E. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost.* 2009;102:581–7.
7. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol.* 2010;106:988–93.
8. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:40–7.
9. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2008;117:163–8.
10. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;105:312–7.
11. Azab B, Torbey E, Hatoum H, Singh J, Khoueir G, Bachir R, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology.* 2011;119:72–80.
12. Bonaque JC, Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, González-Cánovas C, Vidal A, Muñoz-Esparza C, et al. El ancho de distribución eritrocitaria aporta valor pronóstico adicional en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:606–12.
13. Gonçalves S, Ferreira Santos SJ, Amador P, Rassi L, Rodrigues AR, Seixo F, et al. Impact of red blood cell distribution width on risk for bleeding events in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:27–33.
14. Fatemi O, Torguson R, Chen F, Ahmad S, Badr S, Satler LF, et al. Red cell distribution width as a bleeding predictor after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2013;166:104–9.
15. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119:1873–82.
16. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1598–660.
17. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5–37.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736–47.
20. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–72.
21. Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2002;44:612–6.
22. Salisbury AC, Amin A, Reid K, Wang T, Alexander K, Chan P, et al. Red blood cell indices and development of hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(13 Suppl 1):E1815.
23. Meroño O, Cladellas M, Recasens L, Garcia-Garcia C, Ribas N, Bazan V, et al. Anemia adquirida en el síndrome coronario agudo. Predictores, pronóstico intrahospitalario y mortalidad a un año. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:742–8.
24. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005;118:1288.
25. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:628–32.
26. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr.* 2010;29:600–4.
27. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169:515–23.
28. Knight CJ, Panesar M, Wright C, Clarke D, Butowski PS, Patel P, et al. Altered platelet function detected by flow cytometry. Effects of coronary artery disease and age. *ArteriosclerThromb Vasc Biol.* 1997;17:2044–53.
29. Acree LS, Killewich LA, Aston C, Taylor EL, Fields D, Dinger M, et al. Age-related influences on markers of inflammation and fibrinolysis. *FASEB J.* 2008;923:7.
30. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2010;65:258–65.