

## Original

## Amplitud de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda

Miryam Olivares Jara <sup>a,\*</sup>, Enrique Santas Olmeda <sup>a</sup>, Gema Miñana Escrivà <sup>b</sup>, Patricia Palau Sampio <sup>a</sup>, Pilar Merlos Díaz <sup>a</sup>, Juan Sanchis Forés <sup>a</sup> y Julio Núñez Villota <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Manises, Manises, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 6 de mayo de 2012

Aceptado el 1 de septiembre de 2012

On-line el 18 de enero de 2013

*Palabras clave:*

Insuficiencia cardiaca

Ancho de distribución eritrocitaria

Pronóstico

## RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes utilizada clásicamente para el diagnóstico diferencial de las anemias. En los últimos años, se ha sugerido que el ADE podría ser un marcador pronóstico útil en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Sin embargo, es escasa la evidencia que respalda su papel en población no seleccionada con insuficiencia cardiaca aguda (ICA), de manera independiente a los factores de riesgo establecidos. El objetivo del estudio fue establecer la asociación entre el ADE y la mortalidad a largo plazo en pacientes ingresados por ICA.

**Pacientes y método:** Se analizaron 1.190 pacientes consecutivos ingresados por ICA en nuestro centro. A todos los pacientes se les realizó una determinación de ADE durante el ingreso. Los valores del ADE se estratificaron en cuartiles (Q) y su asociación con la mortalidad total se evaluó mediante regresión de Cox.

**Resultados:** Tras una mediana de seguimiento de 15 meses (intervalo intercuartílico 3-33 meses) se identificaron 458 (38%) muertes. Se observó un incremento progresivo de las tasas de mortalidad desde Q1 a Q4: 1,34, 1,82, 2,56 y 3,53 por 10 pacientes-año de seguimiento para Q1, Q2, Q3 y Q4, respectivamente (p de la tendencia < 0,001). En el análisis multivariante, esta asociación se mantuvo independiente para los pacientes pertenecientes a Q3 (15-16%) y Q4 (> 16%) frente a Q1 (< 14%): hazard ratio [HR] 1,66, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,24-2,22, p < 0,01; y HR 1,80, IC 95% 1,33-2,43, p < 0,01, respectivamente, en un modelo ajustado por las variables pronósticas establecidas en ICA.

**Conclusión:** En pacientes con ICA los valores elevados del ADE se asocian a una mayor mortalidad a largo plazo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Red cell distribution width and mortality risk in acute heart failure patients

## ABSTRACT

*Keywords:*

Heart failure

Red cell distribution width

Pronostic

**Background and objective:** Red cell distribution width (RDW) is a quantitative measure of the variability in size of erythrocytes, and it is used for the differential diagnosis of anemia. Recent reports have suggested that high RDW could play a role for risk stratification in patients with chronic heart failure. However, the prognostic role of RDW in unselected population with acute heart failure (AHF), after a thoroughly multivariate adjustment, has not been well established. The aim of this study was to establish the association between RDW and long-term mortality in patients admitted for AHF.

**Patients and method:** We analyzed 1,190 consecutive patients admitted for AHF in our center. RDW measurement was performed on admission. RDW values were stratified into quartiles (Q) and the association of RDW with total mortality was assessed using Cox regression.

**Results:** After a median follow-up of 15 months (interquartile range 3-33 months) 458 (38%) deaths were identified. There was a progressive increase in mortality rates from Q1 to Q4: 1.34, 1.82, 2.56 and 3.53 per 10 patients-year of follow-up (for Q1, Q2, Q3 and Q4 respectively, P for trend < .001). In the

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [miryam\\_olivares@hotmail.com](mailto:miryam_olivares@hotmail.com) (M. Olivares Jara).

multivariate analysis, this association remained independent for patients in Q3 (15-16%) and Q4 (> 16%) versus Q1 ( $\leq 14\%$ ), hazard ratio (HR): 1.66, 95% confidence interval (95% CI) 1.24-2.22,  $P < .01$ , HR: 1.80, 95% CI 1.33-2.43,  $p < .01$ , respectively, in a model adjusted for established prognostic markers in AHF.

**Conclusion:** In patients with AHF, higher RDW values were associated with increased long-term mortality.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En los últimos años, está creciendo un gran interés por encontrar nuevos biomarcadores en insuficiencia cardiaca (IC) ampliamente accesibles, relacionados con procesos fisiopatológicos clave en la progresión de la enfermedad, que permitan mejorar la estratificación de riesgo de los pacientes y puedan tener potenciales implicaciones terapéuticas. Uno de estos biomarcadores en auge es el índice de ancho de distribución eritrocitaria (ADE), que representa la medida de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes. En condiciones normales, esta sigue una distribución normal, donde el ADE representa el coeficiente de variación de dicha curva y habitualmente se expresa en porcentaje. Un aumento de su valor refleja procesos tanto de destrucción como de falta de producción de los hematíes, por lo que clásicamente ha sido utilizado en el diagnóstico diferencial de las anemias, y su determinación es rutinaria en los tests de laboratorio habituales<sup>1,2</sup>. En IC se ha observado que existe una correlación importante entre los valores de ADE y marcadores de inflamación crónica, signos de eritropoyesis ineficaz, menores valores de hierro sérico, ferritina o índice de saturación de la transferrina, y disfunción renal<sup>3</sup>. En un reciente trabajo, Pascual-Figal et al. mostraron que los valores elevados de ADE determinados durante un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) se asociaron con el desarrollo de anemia *de novo* durante el seguimiento<sup>4</sup>. Sin embargo, ha sido la asociación del ADE con episodios adversos clínicos en IC lo que ha sido motivo de importante investigación clínica en los últimos años. Así pues, se ha señalado recientemente que valores elevados se asocian con mayor riesgo de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con IC estable, independientemente de la presencia o no de anemia, otras variables hematológicas, y otros marcadores de reconocido valor pronóstico, como los péptidos natriuréticos o el grado de disfunción renal<sup>5-7</sup>. Incluso se ha mostrado que podrían predecir el desarrollo de IC en población general<sup>8</sup>. Sin embargo, la mayor parte de los estudios han evaluado el marcador en el contexto de la IC estable. En el ámbito de la ICA disponemos de poca evidencia de su utilidad práctica, dado que se han desarrollado escasos estudios y con algunas limitaciones: a) no han incluido covariables de reconocido valor pronóstico, como son la función renal, la fracción de eyeción<sup>9</sup>, o los péptidos natriuréticos<sup>10</sup>, y b) se han realizado en población seleccionada en un contexto *post hoc*<sup>11</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la relación entre los valores de ADE al ingreso hospitalario en una serie amplia de pacientes no seleccionados ingresados por ICA, y la mortalidad en el seguimiento a largo plazo.

## Pacientes y método

Estudiamos una cohorte de 1.190 pacientes consecutivos, ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde junio de 2003 hasta el 1 de julio de 2009 con el diagnóstico de ICA. Esta se definió como la presencia de síntomas o signos secundarios a una función cardíaca anormal, así como de anomalías estructurales o funcionales del corazón como cardiomegalia, tercer ruido o soplo cardíaco, anomalías en el estudio ecocardiográfico o elevación de los valores séricos de péptidos natriuréticos, siguiendo las recomendaciones europeas vigentes<sup>12,13</sup>. Excluimos los pacientes que, en el momento del

ingreso, presentaban otros procesos que podrían interferir en los valores de las variables estudiadas, como fueron: trastornos hematológicos (n = 12), neumonías (n = 16), cáncer (n = 18), sepsis (n = 8) y enfermedades inflamatorias crónicas (n = 11). A todos ellos se les realizó una determinación de ADE en el momento del ingreso hospitalario usando un contador automático de células sanguíneas. Se definió la presencia de anemia de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud: hemoglobina < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres<sup>14</sup>. La fracción de eyeción se obtuvo mediante ecocardiografía realizada durante el ingreso hospitalario (Sonos 5500, Philips, Massachusetts, EE.UU.).

El seguimiento de los pacientes se realizó durante una mediana de 15 meses (intervalo intercuartílico 3-33 meses) y su seguimiento se censuró en caso de fallecimiento, cirugía de recambio valvular o trasplante cardíaco. La supervivencia se constató mediante visitas clínicas rutinarias o por contacto telefónico con el paciente o familiares, en su defecto. La información sobre las causas de la muerte se extrajo de la historia clínica, siendo adjudicadas por un investigador que desconocía los valores hematológicos. Estas se categorizaron de acuerdo con la clasificación de la American Heart Association<sup>15</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar) o en forma de mediana (intervalo intercuartílico) si la variable no seguía una distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables discretas se presentaron en forma de porcentajes. Los valores del ADE se estratificaron en cuartiles (Q) y su relación con respecto a las características basales se contrastó mediante las pruebas de ji al cuadrado, ANOVA y Kruskal-Wallis para variables categóricas, continuas paramétricas y continuas no paramétricas, respectivamente. Se cuantificó también el valor de p de la tendencia. La asociación independiente entre los Q del ADE y la mortalidad total se evaluó mediante el análisis de regresión de Cox. Las covariables incluidas en el modelo multivariante se seleccionaron en base al conocimiento médico previo, independientemente del valor de p. Se incluyeron en el análisis multivariante final las siguientes covariables: edad, sexo, clase funcional de la New York Heart Association basal previa al ingreso, presión arterial sistólica al ingreso (PAS), IC previa, ictus, fibrilación auricular, sodio sérico, hemoglobina, CA125 sérico, urea sérica, brain natriuretic peptide (BNP, «péptido natriurético cerebral») sérico, frecuencia cardíaca al ingreso, fracción de eyeción ventricular izquierda (FEVI), antecedente de cardiopatía isquémica y tratamiento con anti-coagulantes o betabloqueantes. La capacidad discriminativa del modelo final se evaluó mediante el estadístico C de Harrell, y su calibración mediante el test de Hosmer-Lemeshov. Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de  $p < 0.05$ . Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico Stata 11.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, EE.UU.).

## Resultados

La media (DE) de edad de la población fue de 73 (11) años. El 50,8% fueron mujeres, el 54% presentaron una FEVI conservada

Tabla 1

Características basales estratificadas por cuartiles de ancho de distribución eritrocitaria

Variables	Q1 (12-14%) (n=297)	Q2 (14-15%) (n=298)	Q3 (15-16%) (n=298)	Q4 (> 16%) (n=297)	p
<i>Datos demográficos e historia clínica</i>					
Edad (años)	71 (12)	73,1 (11,5)	73,6 (11,6)	73,6 (10,4)	<0,001
Mujeres, n (%)	151 (50,8)	151 (50,7)	151 (50,7)	154 (51,8)	0,921
Ingresa previo por ICA, n (%)	74 (25,0)	98 (32,9)	114 (38,3)	144 (48,5)	<0,001
Hipertensión, n (%)	221 (74,4)	235 (78,9)	236 (79,2)	230 (77,4)	0,38
Diabetes, n (%)	117 (39,4)	120 (40,3)	115 (38,6)	134 (45,1)	0,22
Dislipidemia, n (%)	138 (46,4)	136 (45,6)	131 (44)	135 (45,4)	0,71
Tabaquismo, n (%)	40 (13,5)	40 (13,4)	28 (9,4)	25 (8,4)	0,02
Alcoholismo, n (%)	21 (7)	23 (7,7)	7 (2,3)	11 (3,7)	0,007
Cardiopatía isquémica, n (%)	98 (33)	115 (38,6)	117 (39,2)	124 (41,7)	0,03
Cardiopatía valvular, n (%)	75 (25,3)	86 (28,9)	89 (29,9)	103 (34,7)	0,014
ICAD, n (%)	175 (58,9)	210 (70,5)	208 (69,8)	232 (78,1)	<0,001
Derrame pleural, n (%)	103 (34,7)	124 (41,6)	137 (46)	167 (56,2)	<0,001
Edemas periféricos, n (%)	131 (44,1)	158 (53)	183 (61,4)	206 (69,3)	<0,001
NYHA III-IV previa, n (%)	36 (12,1)	43 (14,4)	62 (20,9)	80 (26,9)	<0,001
Portador de DAI, n (%)	3 (1)	5 (1,7)	6 (2)	11 (3,7)	0,024
<i>Constantes vitales</i>					
Frecuencia cardiaca (lpm)	103 (30)	106 (31)	99 (29)	96 (29)	<0,001
PAS (mmHg)	156 (40)	151 (35)	151 (38)	140 (32)	<0,001
<i>Electrocardiograma</i>					
Fibrilación auricular, n (%)	99 (33,3)	132 (44,3)	134 (45)	148 (49,8)	<0,001
QRS > 120 ms, n (%)	83 (28)	83 (27,9)	109 (36,6)	92 (31)	0,137
<i>Parámetros de laboratorio</i>					
Hemoglobina (g/dl)	13,1 (1,7)	12,9 (1,8)	12,8 (1,7)	11,4 (1,8)	<0,001
Urea sérica (mg/dl)	58 (29)	60 (28)	61 (27)	72 (39)	<0,001
FGE (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	64 (25)	61 (22)	57 (24)	55 (27)	<0,001
Sodio (mEq/l)	139 (5)	139 (4)	139 (4)	139 (5)	<0,96
BNP (pg/ml) <sup>a</sup>	201 (160)	217 (210)	272 (219)	320 (266)	<0,001
Colesterol (mg/dl)	185 (44)	175 (45)	166 (39)	156 (45)	<0,001
CA125 (U/ml) <sup>a</sup>	84 (82)	90 (101)	106 (112)	122 (122)	<0,001
Recuento linfocitario, (%)	47 (1,0)	42 (1,0)	42 (1,2)	57 (2,1)	<0,001
PCR (mg/dl)	38 (52)	35 (46)	31 (39)	35 (41)	0,49
<i>Ecocardiografía</i>					
FEVI (%)	51 (15)	51 (15)	50 (16)	51 (16)	0,64
Diámetro de AI (mm)	42 (7)	43 (7)	44 (7)	46 (12)	<0,001
DTDVI (mm)	55 (9)	56 (9)	56 (10)	56 (10)	0,35
<i>Tratamiento médico</i>					
Betabloqueantes, n (%)	180 (60,6)	166 (55,7)	182 (61)	143 (48,1)	0,013
Diuréticos, n (%)	289 (97,3)	294 (98,7)	292 (98)	293 (98,6)	0,34
Antialdosterónicos, n (%)	59 (19,9)	60 (20,1)	61 (20,5)	71 (23,9)	0,24
IECA, n (%)	123 (41,4)	119 (39,9)	117 (39,2)	121 (40,7)	0,83
ARA-II, n (%)	95 (32)	98 (32,9)	92 (30,9)	76 (25,6)	0,076
Estatinas, n (%)	143 (48,1)	130 (43,6)	115 (38,6)	108 (36,4)	0,002
ACO, n (%)	98 (33)	136 (45,6)	121 (40,6)	144 (48,5)	0,001

ACO: anticoagulación oral; AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BNP: *brain natriuretic peptide* («péptido natriurético cerebral»); CA 125: antígeno carbohidrato 125; DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; FGE: filtrado glomerular estimado; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; ICAD: insuficiencia cardiaca aguda descompensada; IECA: inhibidores de la enzima conversa de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; Q: cuartiles.

Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar), excepto si se señala lo contrario, y las variables categóricas se expresan como porcentajes.

<sup>a</sup> Mediana (intervalo intercuartílico).

(FE ≥ 50%) y el 38,2% presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica. La mediana de ADE fue del 15% (intervalo intercuartílico 14-16). Las características basales se compararon entre Q de ADE (tabla 1).

#### Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria y otras variables

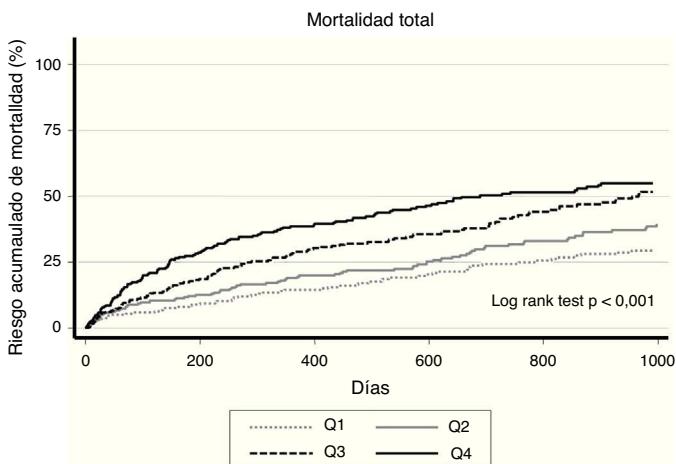
En general, se observó una asociación entre la mayoría de las variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad y los valores de ADE (tabla 1). Es de resaltar que no se observó relación alguna entre la FEVI y los valores de ADE.

La presencia de edemas tibiomaleolares, derrame pleural, fibrilación auricular, ingresos previos por IC, valores de urea, BNP y diámetros de la aurícula izquierda se asociaron independiente y positivamente con los valores del logaritmo de ADE (lnADE). Por el contrario, la frecuencia cardiaca al ingreso, los

valores de colesterol total y la hemoglobina se asociaron inversamente con el lnADE. La variable que explica de manera más importante los valores del lnADE fue la cifra de hemoglobina (54,7% del R<sup>2</sup>), seguida del colesterol sérico total (15,6% del R<sup>2</sup>) y la PAS (8,1% del R<sup>2</sup>).

#### Ancho de distribución eritrocitaria y mortalidad a largo plazo

Tras una mediana de seguimiento de 15 meses (intervalo intercuartílico 3-33 meses) se identificaron 458 (38%) muertes totales. Se constató un incremento progresivo de las tasas de mortalidad total desde Q1 a Q4: 1,34, 1,82, 2,56 y 3,53 por 10 pacientes-año de seguimiento, para Q1 (≤ 14%), Q2 (14-16%), Q3 (15-16%) y Q4 (> 16%), respectivamente (p de la tendencia < 0,001). Estas diferencias de riesgo son ya tangibles durante el primer año tras el episodio índice de hospitalización por



**Figura 1.** Riesgo acumulado de mortalidad total de acuerdo con los valores del ancho de distribución eritrocitaria.

Q: cuartil.

ICA, manteniéndose a lo largo del resto de seguimiento, como se aprecia en la figura 1.

Tras un minucioso análisis multivariante, ajustado por factores de riesgo bien establecidos en ICA, esta asociación se mantuvo independiente tanto para el lnADE como para los pacientes pertenecientes a Q3 y Q4 (es decir, los pacientes con valores de ADE > 15%) frente a Q1: hazard ratio (HR) 1,66, intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 1,25-2,22,  $p < 0,01$ ; HR: 1,80, IC 95% 1,34-2,43,  $p < 0,01$ , respectivamente (tabla 2). El modelo final mostró una adecuada capacidad discriminativa y calibración (estadístico C de Harrell = 0,73 y test de Hosmer-Lemeshow = 0,23).

Cuando se analizó el impacto pronóstico de los valores de ADE de acuerdo con la presencia o no de disfunción sistólica, observamos que el riesgo de muerte se incrementó desde Q1 a

**Tabla 2**

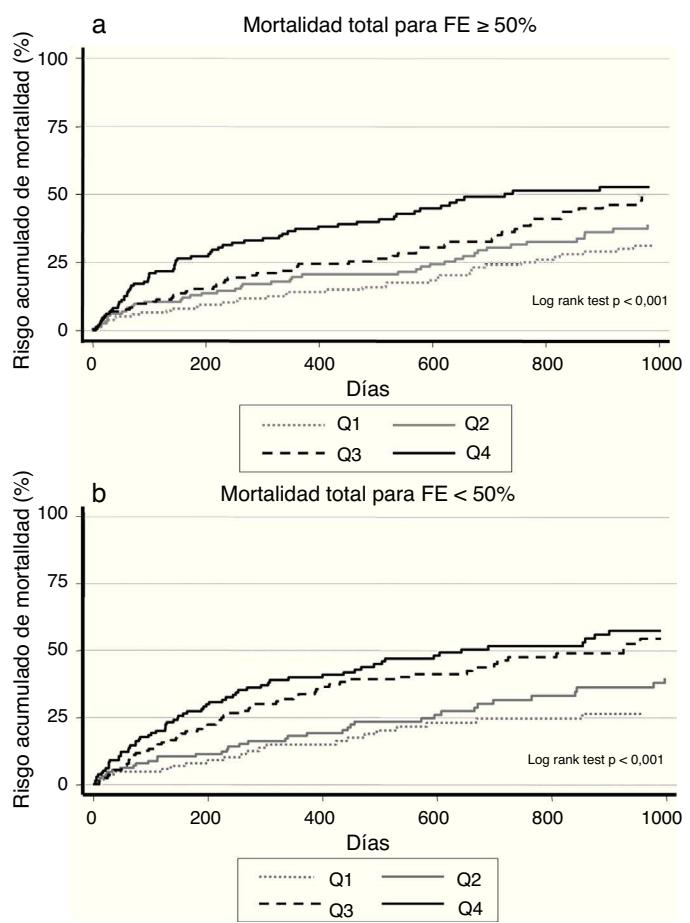
Ancho de distribución eritrocitaria y mortalidad en insuficiencia cardiaca aguda. Análisis multivariante de regresión de Cox

	Hazard ratio (IC 95%)	p	Ómnibus p
<b>Modelo multivariante final<sup>a</sup></b>			
LnADE, incremento en una unidad	2,70 (1,31-5,60)		0,007
ADE, cuartiles			
Q2 ( $\leq 14\%$ )	1,27 (0,94-1,71)	0,112	0,001
Q3 (15-16%)	1,66 (1,25-2,22)	0,001	
Q4 ( $> 16\%$ )	1,80 (1,34-2,43)	$< 0,001$	
<b>Modelo multivariante final + variables confusoras no significativas<sup>b</sup></b>			
LnADE, incremento en una unidad	2,63 (1,25-5,54)		0,011
ADE, cuartiles			
Q2 ( $\leq 14\%$ )	1,27 (0,94-1,72)	0,115	0,002
Q3 (15-16%)	1,66 (1,25-2,22)	0,001	
Q4 ( $> 16\%$ )	1,80 (1,33-2,43)	$< 0,001$	

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; lnADE: logaritmo del ancho de distribución eritrocitaria.

<sup>a</sup> Modelo ajustado por edad, sexo, clase funcional de la New York Heart Association basal previa al ingreso, presión arterial sistólica (PAS) al ingreso, hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardiaca (IC) previa, ictus, fibrilación auricular (FA), sodio, hemoglobina, CA 125, urea, brain natriuretic peptide (BNP, «péptido natriurético cerebral»), frecuencia cardíaca al ingreso, fracción de eyeción ventricular izquierda (FEVI), antecedente de cardiopatía isquémica y tratamiento con anticoagulantes betabloqueantes.

<sup>b</sup> Modelo ajustado por edad, sexo, clase funcional de la New York Heart Association basal previa al ingreso, PAS al ingreso, HTA, IC previa, ictus, FA, sodio, hemoglobina, CA 125, urea, BNP, frecuencia cardíaca al ingreso, FEVI, antecedente de cardiopatía isquémica, tratamiento con anticoagulantes, betabloqueantes, edemas periféricos, colesterol total y derrame pleural al ingreso.



**Figura 2.** a. Riesgo acumulado de mortalidad total en los pacientes con FEVI  $\geq 50\%$ , según los valores del ancho de distribución eritrocitaria. b. Riesgo acumulado de mortalidad total en los pacientes con FEVI < 50%, según los valores del ancho de distribución eritrocitaria.

FE: fracción de eyeción; FEVI: fracción de eyeción de ventrículo izquierdo; Q: cuartil.

Q4 en ambas categorías (fig. 2 a y b), hecho que se confirmó en el contexto multivariante, donde el riesgo de muerte atribuible al ADE fue homogéneo en ambas categorías de función ventricular ( $p$  de la interacción = 0,25).

En un análisis de sensibilidad, ajustando por potenciales variables confusoras no incluidas en el modelo final de Cox, pero independientemente asociadas a los valores de ADE (colesterol total, presencia de derrame pleural y edemas periféricos), la asociación entre los valores de ADE y el riesgo de muerte se mantuvo independiente y de magnitud similar (tabla 2).

## Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio es que en una población amplia y no seleccionada de pacientes con ICA, incluyendo más de la mitad de los pacientes con FEVI preservada, los valores más elevados de ADE se asociaron de manera independiente con una mayor mortalidad total durante un seguimiento a largo plazo.

Los valores de ADE han surgido en los últimos años como un potente marcador pronóstico en IC. Felker et al. fueron los primeros en mostrar, en 2 cohortes de pacientes con IC estable (del programa CHARM y la base de datos de la Universidad de Duke), que los valores de ADE elevados se asociaban a una mayor morbilidad<sup>5</sup>. Estos datos, junto a su potencial uso práctico dada la amplia disponibilidad de su determinación y su bajo coste económico, sirvieron para desarrollar nuevos estudios que confirmaron esos

hallazgos. Así pues, en pacientes con IC estable, Al-Najjar et al. confirmaron el papel pronóstico del ADE de manera independiente a los valores de péptidos natriuréticos<sup>6</sup>. Bonaque et al. han indicado recientemente que, también en el contexto de la IC estable, un valor aumentado de ADE se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad y de nuevas hospitalizaciones por IC, de manera adicional a las clásicas variables con interés pronóstico<sup>16</sup>.

En la ICA, sin embargo, la evidencia que respalda la utilidad pronóstica del ADE es mucho menor. Hasta el momento, únicamente 3 estudios han evaluado el rol del ADE como marcador pronóstico en este contexto; en todos ellos los valores elevados de ADE se asocian a una mayor mortalidad tras un ingreso hospitalario por ICA, pero la aplicación en la práctica clínica de sus conclusiones está limitada por varios aspectos. En el estudio previo de Jackson et al. no se incluyeron en el modelo pronóstico datos de importancia clínica reconocida como son la fracción de eyección o la función renal<sup>9</sup>. En otro estudio observacional en pacientes con ICA<sup>10</sup> no se disponía de datos de los péptidos natriuréticos, biomarcador de indiscutible valor en la actualidad<sup>17</sup>. Finalmente, en el estudio que evalúa los valores de ADE en conjunto a un mayor número de variables pronósticas<sup>11</sup>, los valores de ADE se asociaron a la mortalidad a un año tras la hospitalización por ICA, pero la muestra de pacientes incluida en el estudio es relativamente pequeña (n = 205) y fue seleccionada de un análisis *post hoc* del estudio PRIDE. Nuestros resultados, en una serie amplia de pacientes no seleccionados, vienen a corroborar los datos de estudios previos, de tal forma que incluso en un modelo pronóstico ajustado por la función renal, los péptidos natriuréticos o la fracción de eyección, los valores de ADE siguen teniendo un valor pronóstico independiente en relación con la mortalidad en el seguimiento.

De manera similar a la IC, en otras enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria<sup>18</sup>, la enfermedad cerebro-vascular<sup>19</sup> o la tromboembolia pulmonar<sup>20</sup>, los valores de ADE también se han asociado a un mayor riesgo de complicaciones.

El umbral de valores de ADE que discrimina un peor pronóstico corresponde a los pacientes de Q3 y Q4, es decir, aquellos con un valor de ADE superior al 15%, correspondiente al mismo valor que en el análisis de van Kimmenade et al.<sup>11</sup>, y similar al del análisis de Pascual-Figal et al., del 14,4%<sup>9</sup>, y el de Jackson et al., del 14,5%<sup>9</sup>. Estos valores son similares (15-15,5%) a los propuestos por algunos autores como referencia para la estratificación de riesgo en IC estable<sup>16</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales los valores elevados de ADE se relacionan con un peor pronóstico en la IC no son totalmente conocidos. Un incremento de la anisocitosis eritrocitaria, es decir, una mayor variabilidad del tamaño de los eritrocitos y, por tanto, un incremento de los valores de ADE, se puede encontrar en situaciones en las que existe una alteración de la eritropoyesis, o bien un incremento de la destrucción de los eritrocitos<sup>21</sup>. Una eritropoyesis ineficaz puede tener lugar cuando existe déficit de ciertos nutrientes esenciales para la formación de los glóbulos rojos, tales como hierro, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>. Los pacientes con IC presentan frecuentemente ferropenia y, a su vez, una dificultad para la movilización y la utilización de los depósitos de hierro<sup>22,23</sup>. En estadios más avanzados de la enfermedad pueden presentarse, además, otros déficits nutricionales, por malabsorción intestinal o por desarrollar una caquexia cardiaca, que pueden contribuir a su vez a la eritropoyesis ineficaz<sup>24</sup>. A su vez, las citoquinas proinflamatorias circulantes en la IC se han asociado con una inhibición de la maduración de los eritrocitos inducida por la eritropoyetina, de modo que se incrementarían los valores de ADE<sup>25,26</sup>.

La utilidad desde el punto de vista pronóstico del ADE es independiente de la presencia de anemia o de la alteración de otras variables hematológicas. Sin embargo, sí conocemos que valores

elevados de ADE se relacionan en pacientes con IC con marcadores que reflejan un desorden en el metabolismo del hierro, como son un menor hierro sérico, ferritina, o índice de saturación de la transferrina, así como con marcadores de inflamación crónica o disfunción renal<sup>3</sup>, todos ellos aspectos ligados a la aparición y a la perpetuación de la anemia en la IC. En este sentido, Pascual-Figal et al. demostraron que los valores de ADE en el contexto de una hospitalización por IC se ligaban al desarrollo de anemia en el seguimiento, en pacientes no previamente anémicos<sup>4</sup>. Por tanto, unos valores de ADE anormalmente elevados podrían reflejar el estado inflamatorio crónico, la eritropoyesis ineficaz y el desorden del metabolismo del hierro que frecuentemente coexisten en la insuficiencia cardiaca, y que se asocian a un estadio funcional más avanzado y a un peor pronóstico, tanto en un estado preanémico como en el caso de una anemia ya establecida<sup>27</sup>. Recientes estudios que evalúan el papel pronóstico, independientemente de la anemia, del desorden en el metabolismo del hierro (déficit de hierro funcional o absoluto) en la IC, como el de Jankowska et al., parecen apoyar esta hipótesis de plausibilidad fisiopatológica<sup>28</sup>. Además, recientemente se ha observado que, en una amplia cohorte de pacientes ambulatorios con IC, un incremento progresivo en determinaciones seriadas de los valores de ADE se asocia a una mayor progresión y a un estadio más avanzado de la enfermedad<sup>29</sup>.

Así pues, nuestro estudio muestra la serie más amplia hasta el momento de pacientes no seleccionados con ICA, en los que valores de ADE anormalmente elevados se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en el seguimiento a largo plazo, independientemente de la FEVI, los péptidos natriuréticos, la anemia o la disfunción renal. Nuestros datos vienen a confirmar los resultados de series previas y, en general, a apoyar que en la IC el ADE es un importante marcador pronóstico, que sumado a su bajo coste y su amplia disponibilidad, podría incorporarse a los modelos pronósticos que se realizan actualmente al ingreso en un paciente con ICA. Además, se abren las puertas de testar si aquellos pacientes con ADE elevado podrían ser subsidiarios de medidas diagnósticas o terapéuticas adicionales.

La principal limitación del estudio es su carácter observacional y unicéntrico, por lo que, debido a su diseño, puede estar sujeto a diferentes tipos de sesgos y factores de confusión residuales. A su vez, evaluamos los valores de ADE en el contexto del paciente agudo, con lo que desconocemos el valor que la posible variabilidad de los mismos en determinaciones seriadas ambulatorias tras el alta puede tener en su valor pronóstico.

## Conclusiones

El ADE es un biomarcador simple y ampliamente disponible con potencial para identificar pacientes con un mayor riesgo de mortalidad tras un ingreso hospitalario por ICA. Los valores elevados del ADE se asocian a una mayor mortalidad a largo plazo, independientemente de las clásicas variables pronósticas en ICA, incluyendo la anemia, los péptidos natriuréticos y la función sistólica del ventrículo izquierdo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Harrington AM, Ward PC, Kroft SH. Iron deficiency anemia, beta-thalassemia minor, and anemia of chronic disease: A morphologic reappraisal. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:466-71.
2. Romero Artaza J, Carbia CD, Ceballo MF, Díaz NB. Red cell distribution width (RDW): Its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina (B Aires)*. 1999;59:17-22.

3. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158:659-66.
4. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Manzano-Fernández S, Fernández A, Garrido IP, Pastor-Pérez F, et al. Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012;160:196-200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.04.018>.
5. 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.
6. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: An inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1155-62.
7. Quirós López R, García Alegría J, Martín Escalante MD, Trujillo Santos J, Villena Ruiz MA, Perea Milla E. Factores pronósticos y supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico inicial de insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:602-8.
8. Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engström G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: A population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1355-61.
9. Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1152-4.
10. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:840-6.
11. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi Jr JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:129-36.
12. 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 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 (ES-ICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
13. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
14. World Health Organization. Nutritional anemias: Report of a WHO Scientific Group. Ginebra: World Health Organization; 2009.
15. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, de Simone G, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2010-update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-54.
16. 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 (Engl)*. 2012;65:606-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.12.006>.
17. Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21:208-14.
18. 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.
19. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*. 2009;277:103-8.
20. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2012;109:128-34.
21. Bessman D. What's an RDW? *Am J Clin Pathol*. 1981;76:242-3.
22. 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.
23. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anaemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485-9.
24. Von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2007; 73:298-309.
25. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055-9.
26. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20:83-90.
27. Graus-Amorós J, Formiga F, Aramburu O, Recio-Iglesias J, Trullàs JC, Urrutia A. Anemia en la insuficiencia cardiaca: su utilidad como marcador pronóstico o de comorbilidad: estudio GESAIC-2. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:656-9.
28. 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;31:1872-80.
29. Cauthen CA, Tong W, Jain A, Wilson Tang WH. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2012;18:146-52.