



**Universidad**  
Zaragoza

# **Trabajo de Fin de Grado**

## **Insuficiencia cardiaca: valoración pronóstica de los cambios en el ancho de distribución eritrocitaria**

Autor:

Javier Jimeno Sánchez

Tutor/es:

Dr. Pérez Calvo, Juan Ignacio

Dra. Garcés Horna, Vanesa

**Universidad de Zaragoza**

**Facultad de Medicina**

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015

## Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis tutores del Trabajo de Fin de Grado:

Al Dr. Juan Pérez Calvo, por sus desinteresadas aportaciones y consejos.

Y a la Dra. Vanesa Garcés Horna, cuya inestimable paciencia y dedicación han permitido que se realice este proyecto.

# Contenido

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	5
3. Objetivos.....	10
4. Material y métodos.....	11
5. Resultados.....	15
6. Discusión.....	30
7. Limitaciones del estudio.....	35
8. Conclusiones.....	36
9. Anexos.....	37
10. Bibliografía.....	38

# 1. Resumen

**Introducción:** Diversos trabajos han demostrado el valor del ancho de distribución eritrocitaria (ADE) como biomarcador pronóstico independiente de morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardiaca (IC) aguda y crónica. Algunos autores han sugerido el valor de  $ADE \geq 15,4\%$  como referencia para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual. Asimismo, es escasa la evidencia sobre el posible valor pronóstico de la variabilidad del ADE en determinaciones seriadas ambulatorias.

**Objetivos:** Comprobar si en una población de pacientes ingresados por IC aguda, el valor de referencia  $ADE \geq 15,4\%$ , los valores de ADE estratificados en cuartiles y la variación en el tiempo del ADE se relacionan con una mayor incidencia tanto de muerte global como de reingreso por IC descompensada (endpoints primarios) tras un periodo de seguimiento ambulatorio (6 meses).

**Material y métodos:** Se estudió una cohorte de 221 pacientes ingresados por IC aguda, recogiendo datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos. Posteriormente se realizó un seguimiento ambulatorio en la consulta monográfica de IC (6 meses), siendo los pacientes controlados al primer, tercer y sexto mes tras el alta. Se realizó el análisis estadístico mediante SPSS 20.0.

**Resultados:** En total, fallecieron 22 pacientes y 67 reingresaron por IC descompensada. La edad media fue 79,41(8,08) años; 52% varones; fracción de eyección del ventrículo izquierdo: 52,89% (13,92); ADE: 15,8% (intervalo intercuartílico 14,65-17,6%). Los pacientes con  $ADE \geq 15,4\%$  tuvieron mayor incidencia de mortalidad global y de reingreso por IC descompensada ( $p=0,036$  y  $p=0,05$  respectivamente). El análisis de supervivencia distinguió según el valor de  $ADE \geq 15,4\%$  un aumento de mortalidad global (log rank test= 0,034). A su vez, se observó un incremento no significativo de incidencia de endpoints primarios a través de los cuartiles de ADE ( $p=0,174$  y  $p=0,078$ , respectivamente) y en aquellos pacientes cuyo ADE aumentó en el tiempo ( $p=0,119$  y  $p=0,200$ , respectivamente).

**Conclusión:** El punto de corte de  $ADE \geq 15,4\%$  se asoció en nuestra cohorte con una mayor incidencia de mortalidad global y de reingreso por IC descompensada, pero no se mantuvo la significación al estratificar la población en cuartiles de ADE. Asimismo, la elevación progresiva del ADE parece relacionarse con un mayor riesgo de mortalidad global y reingreso por IC.

*Palabras clave:* “heart failure”, “red cell distribution width”, “prognosis”.

## Abstract

**Background:** Multiple studies have investigated the role of red cell distribution width (RDW) as a new and independent prognostic biomarker of poor outcomes in both acute and chronic heart failure (HF). Some reports suggest that the value of  $RDW \geq 15.4\%$  should be taken into consideration for the management of these patients. Additionally, there is little evidence of the influence of rising RDW over time on the prognosis in ambulatory patients with HF.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate whether  $RDW \geq 15.4\%$  as cut-off point, RDW values stratified into quartiles and RDW variation over time are associated with higher rates of all-cause mortality and re-hospitalization for decompensated HF (primary endpoints) in patients admitted for acute HF after a follow-up of 6 months.

**Patients and methods:** We studied a cohort of 221 patients admitted for acute HF, having a wide range of clinical, laboratory and echocardiographic measures. Later, we executed a post discharge follow up in a monographic ambulatory HF consultation for 6 months (appointments at first, third and sixth months). All statistical analyses were performed using SPSS version 20.0.

**Results:** After 6 months, a total of 22 patients died and 67 required re-hospitalization for decompensated HF. The median age of the cohort was calculated to be 79.41(8.08) years; 52% male; left ventricular ejection fraction: 52.89% (13.92); RDW: 15.8% (interquartile range 14.65-17.6%).  $RDW \geq 15.4\%$  patients had higher all-cause mortality and re-hospitalization for decompensated HF rates ( $p=0.036$  and  $p=0.05$  respectively). Kaplan-Meier analysis showed an increase in the probability of death for those  $RDW \geq 15.4\%$  patients (log rank test= 0.034). Also, we observed a relationship between RDW quartiles and higher incidence of primary endpoints, without statistical significance ( $p=0.174$  and  $p=0.078$ , respectively). Likewise, serial increase in RDW was associated with poor long-term outcomes, without statistical significance ( $p=0.119$  y  $p=0.200$ , respectively).

**Conclusion:** In our cohort,  $RDW \geq 15.4\%$  as cut-off point was associated with higher rates of all-cause mortality and re-hospitalization for decompensated HF, but there was a non-significant progressive increase in the incidence of primary endpoints from the first to the fourth quartile. Additionally, HF patients who showed rising RDW may have poorer prognosis than those with lowering of RDW.

*Keywords: "heart failure", "red cell distribution width", "prognosis".*

## 2. Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las patologías cardiovasculares con mayor morbilidad y mortalidad asociada, con una prevalencia estimada de 23 millones de personas en los países desarrollados. Esta situación predomina fundamentalmente en la población anciana, donde la prevalencia aumenta hasta más del 10% en las personas mayores de 70 años<sup>1</sup>. La IC se puede definir como una anomalía de la estructura o de la función cardiaca que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades metabólicas de los tejidos, pese a presiones normales de llenado, o sólo a costa de presiones de llenado aumentadas.

Clínicamente, la IC se sospecha ante la presencia de un síndrome en el que los pacientes tienen síntomas y signos típicos, consecuencia del fracaso de la función de la bomba del corazón. Sin embargo, para establecer el diagnóstico de IC es preciso demostrar también la existencia de una anomalía de la estructura o de la función cardiaca<sup>2</sup>:

- Síntomas típicos: disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, inflamación de tobillos, fatiga (baja tolerancia al ejercicio), tos y asma cardiaca y hepatalgia.
- Signos típicos: edemas periféricos, presión venosa yugular elevada, crepitaciones pulmonares, tercer sonido del corazón (ritmo de galope), reflujo hepatoyugular y latido apical desplazado.
- Evidencia objetiva de anomalías en la estructura o función del corazón en reposo: las pruebas complementarias de primera línea son el ecocardiograma, el electrocardiograma y las pruebas de laboratorio.

De esta manera, convencionalmente la terminología principal para clasificar la IC se basa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>3</sup>:

1. IC con FEVI  $\leq$  35% o IC por disfunción ventricular sistólica: existe una disminución de la función de bomba del corazón resultado de un déficit de la contractilidad miocárdica. La etiología principal en este caso es la cardiopatía isquémica (66% aproximadamente), aunque probablemente hipertensión arterial y diabetes mellitus contribuyan en numerosas ocasiones. Otras etiologías posibles de IC sistólica son las valvulopatías y la miocardiopatía dilatada idiopática, así como infección viral previa, abuso de alcohol, quimioterapia, etc.
2. IC con FEVI  $>$  50% o IC con función ventricular preservada: existe una alteración en la distensibilidad ventricular resultado de una anomalía en la relajación de la pared miocárdica, lo que dificulta el llenado ventricular. En esta IC la función contráctil está conservada y parece existir un perfil tanto epidemiológico como etiológico distinto de la IC con FEVI baja. En comparación, los pacientes afectados de IC con FEVI preservada son más mayores y más frecuentemente mujeres y obesos. Las causas más frecuentes de disfunción diastólica son hipertensión arterial, cardiomiopatía hipertrófica y cardiomiopatía restrictiva. Siempre deben excluirse en el proceso diagnóstico aquellas causas de IC de origen extracardiaco, como la afectación pericárdica, la anemia, alteraciones del tiroides o ciertas hipovitaminosis.
3. IC con FEVI 35-50%: IC borderline/intermedia con características, tratamiento y pronóstico similares a la IC con función ventricular preservada o bien pacientes con una IC por disfunción sistólica leve.

En resumen, las principales etiologías de IC son la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria, seguidas de las valvulopatías y cardiomiopatías. El mecanismo fisiopatológico aceptado actualmente consiste en la activación, tras la acción de una noxa etiológica, de una respuesta neurohormonal responsable de la progresión de la enfermedad. A su vez, resulta fundamental identificar los factores precipitantes ante todo paciente con clínica de IC o deterioro de su clase funcional (incumplimiento o cambios en el tratamiento, transgresión dietética, isquemia miocárdica, crisis hipertensiva, enfermedad valvular aguda, arritmias cardiacas, anemia, alcohol, antiinflamatorios no esteroideos, etc)<sup>4</sup>.

Por otra parte, la IC también se puede clasificar según su cronología, diferenciando la IC de novo (aguda o subaguda), la IC transitoria (síntomas limitados a un periodo de tiempo, pudiendo ser recurrente o episódica) y la IC crónica (IC persistente en situación estable, con posibilidad de empeoramiento o descompensaciones). También se puede clasificar la IC según aparezcan síntomas de predominio derecho o izquierdo, así como según el gasto cardiaco bajo (más frecuente) o elevado (hipertiroidismo, fístulas arteriovenosas, anafilaxia, sepsis, etc). En cuanto a la clasificación de la IC según el grado de limitación de la capacidad funcional del paciente, la escala funcional de la New York Heart Association (NYHA) ofrece una idea evolutiva de la enfermedad y se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en casi todos los ensayos de tratamiento aleatorizados de la IC<sup>2</sup>.

<b>Tabla 1: Clasificación funcional de la <i>New York Heart Association</i> (NYHA) basada en gravedad de los síntomas y actividad física</b>	
<b>Clase I</b>	Sin limitación para la actividad física. La actividad física normal no causa excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase II</b>	Ligera limitación para la actividad física. Cómodo en reposo pero la actividad física normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase III</b>	Marcada limitación para la actividad física. Cómodo en reposo, si bien una actividad física menor que lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
<b>Clase IV</b>	Incapacidad para mantener actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, las molestias aumentan.

Recientemente, la *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association Task Force* (ACC/AHA) proponen una nueva clasificación de cuatro estadios, complementaria a la de la NYHA, en la que describen el concepto de preinsuficiencia cardiaca (estadios A y B). Resaltan la importancia de identificar y tratar estos pacientes asintomáticos a riesgo o con alteraciones estructurales o funcionales del corazón, ya que estos estadios se han asociado con elevada mortalidad a largo plazo<sup>3</sup>.

<b>Tabla 2: Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la anomalía estructural (ACC/AHA)</b>	
<b>Estadio A</b>	Alto riesgo de IC, pero sin enfermedad estructural ni síntomas. (Pacientes con diabetes, hipertensión, obesidad, etc).
<b>Estadio B</b>	Enfermedad estructural cardiaca, pero sin signos ni síntomas.
<b>Estadio C</b>	Enfermedad estructural cardiaca con síntomas previos o actuales de IC.
<b>Estadio D</b>	IC refractaria que requiere intervenciones específicas.

El pronóstico de la IC es malo, con una mortalidad aproximadamente del 50% a los 5 años del diagnóstico. En el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study), las tasas de mortalidad tras hospitalización por IC a los 30 días, al año y a los 5 años fueron de 10,4%, 22%, y 42,3%, respectivamente<sup>5</sup>. Asimismo, la progresión de la enfermedad se asocia con la aparición y el empeoramiento de síntomas, con un deterioro de la calidad de vida y con la existencia de episodios de descompensación franca que resultan en hospitalización. Gracias a los avances en el manejo de esta patología, se ha producido una reducción relativa de un 30-50% de las hospitalizaciones en los últimos años, junto con una pequeña pero significativa reducción de la mortalidad<sup>6</sup>.

Actualmente, la correcta estratificación del riesgo de los pacientes con IC resulta fundamental para dirigir el uso de terapias basadas en la evidencia e identificar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de medidas terapéuticas avanzadas. Se han descrito numerosas variables capaces de aportar información pronóstica en esta patología cardiovascular, aunque las principales condiciones predictoras de riesgo utilizadas en la práctica diaria son: edad, etiología primaria de la IC, clase funcional de la NYHA, FEVI, presencia de comorbilidades clave (insuficiencia renal, diabetes mellitus, anemia, hiperuricemia) y concentración de péptido natriurético (por ejemplo, NTproBNP) en plasma<sup>2</sup>.

### Tabla 3: Variables pronósticas más frecuentes en IC

(Modificado de Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica (2012). Tabla web 10: Variables pronósticas en la insuficiencia cardiaca<sup>3</sup>)

<b>Demografía, historia y examen físico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Edad, sexo, etnia, clase funcional de la NYHA, índice de masa corporal.</li> <li>– Signos de congestión, mayor presión venosa yugular, tercer ruido cardiaco, menor presión sistólica, mayor frecuencia cardiaca.</li> <li>– Diabetes mellitus, disfunción renal, depresión, EPOC.</li> <li>– Etiología isquémica, antecedentes de infarto de miocardio.</li> </ul>
<b>Pruebas de laboratorio sistemáticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sodio sérico, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica.</li> <li>– Creatinina sérica/aclaramiento de creatinina/IFGe, nitrógeno ureico, ácido úrico y marcadores de lesión tubular.</li> <li>– Hemoglobina, amplitud de la distribución eritrocitaria.</li> <li>– Troponinas I/T</li> <li>– Cociente albumina/creatinina en orina</li> </ul>
<b>Neurohormonas, citocinas y factores asociados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Actividad de la renina plasmática, angiotensina II, aldosterona.</li> <li>– Péptidos natriuréticos (C-terminal, N-terminal, etc).</li> <li>– Catecolaminas, (Gran) endotelina 1, adrenomedulina.</li> <li>– Vasopresina/copeptina, citosinas, sST-2, galectina 3.</li> </ul>
<b>Variables eléctricas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anchura del complejo QRS, hipertrofia del VI.</li> <li>– Fibrilación auricular y arritmias ventriculares complejas.</li> <li>– Variabilidad de la frecuencia cardiaca.</li> </ul>
<b>Variables en las imágenes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dimensiones internas y acortamiento fraccional del VI.</li> <li>– Cociente cardiorácico en las radiografías.</li> <li>– Fracción de eyección e índice de movimiento de la pared.</li> <li>– Tamaño de la aurícula izquierda.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Patrón de llenado restrictivo y función ventricular derecha.</li> <li>– Isquemia e imágenes de viabilidad, substratos arritmogénicos.</li> </ul>
<b>Prueba de esfuerzo/variables hemodinámicas (en reposo/de esfuerzo)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– VO<sub>2</sub>.</li> <li>– Pendiente VE/VCO<sub>2</sub>.</li> <li>– Máx./umbral (normal &gt; 20 ml/kg/min d).</li> <li>– Distancia caminada en 6 min (normal, &gt; 600 m d).</li> <li>– Índice cardiaco (normal, &gt; 2,5 l/min/m<sup>2</sup>).</li> <li>– Presión diastólica final del VI/presión en cuna de la arteria pulmonar (normal, &lt; 12 mmHg).</li> </ul>
<p><i>EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IFGe: índice de filtrado glomerular estimado; NYHA: New York Heart Association; sST-2: ST-2 soluble; VI: ventrículo izquierdo; VO<sub>2</sub>: consumo máximo de oxígeno.</i></p>	

En este contexto, durante la última década ha habido una verdadera explosión de estudios que han examinado diversos biomarcadores pronósticos en los pacientes con IC, entre los que se incluye el ancho de banda eritrocitaria<sup>7</sup>.

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) representa la medida de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes. Un aumento de su valor implica la existencia de procesos de destrucción o bien un déficit en la producción de hematíes, por lo que clásicamente el ADE se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas y su determinación es rutinaria en los estudios hematológicos habituales<sup>8</sup>. Recientemente, múltiples trabajos han demostrado la asociación del ADE con enfermedades no hematológicas, tales como enfermedades hepáticas, autoinmunes, respiratorias, infartos cerebrales y miocárdicos, etc<sup>9</sup>.

En 2007, Felker et al observaron por primera vez que el ADE elevado es un importante predictor independiente de morbilidad y mortalidad en la IC crónica<sup>10</sup>. Desde entonces, los estudios de investigación realizados han señalado que valores elevados del ADE se asocian con mayor riesgo de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con IC estable, independientemente de la presencia o no de anemia, de otras variables hematológicas, y de otros marcadores pronósticos como los péptidos natriuréticos o el grado de disfunción renal<sup>10-14</sup>. Consecuentemente, algunos autores han sugerido que estos hallazgos justifican la incorporación del ADE en el manejo de pacientes con IC estable, ya que este parámetro ampliamente disponible y de bajo coste, es un marcador de riesgo independiente y añade información pronóstica mejorando la capacidad de discriminación y reclasificación en categorías de riesgo de los pacientes con IC crónica<sup>13,14</sup>. En estos estudios, la asociación de ADE y riesgo de eventos resulta más fuerte para valores de ADE por encima de un 15-15,5%, si bien esta asociación es incremental. En el análisis realizado por Bonaque et al, el valor de ADE  $\geq$  15,4% mostró la mejor capacidad de predicción, asociado con casi el triple de riesgo tanto de muerte como de hospitalización por IC<sup>14</sup>.

Asimismo, en la IC aguda los valores elevados de ADE también se han asociado con una mayor mortalidad a largo plazo de manera independiente<sup>15</sup>. Y por otra parte, se ha

observado que, en una cohorte de pacientes ambulatorios con IC crónica, la elevación progresiva de determinaciones seriadas del ADE se asoció a una mayor progresión de la IC y un peor pronóstico a largo plazo <sup>16</sup>.

Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se eleva el ADE en la IC no se conocen con exactitud. Se han sugerido distintas teorías basadas en la observación de correlaciones importantes entre los valores de ADE y marcadores de inflamación crónica, signos de eritropoyesis ineficaz, menor disponibilidad funcional de hierro (descenso de hierro sérico, ferritina o índice de saturación de la transferrina), disfunción renal y malnutrición, etc <sup>17</sup>.

### 3. Objetivos

- **Objetivos principales:**

- Comprobar si en una cohorte de 221 pacientes ingresados por IC aguda en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza el valor de ADE  $\geq 15,4\%$ , sugerido por Bonaque et al<sup>14</sup> como punto de referencia, se asocia con mayor incidencia tanto de muerte global como de reingreso por IC descompensada (endpoints primarios) tras un periodo de seguimiento ambulatorio de 6 meses.
- Analizar si, estratificando los valores de ADE en cuartiles, las variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad y la mayor incidencia de endpoints primarios se asocian con aquellos valores más elevados de ADE en nuestra cohorte.
- Estudiar si la variación del ADE, según el valor obtenido en el momento del ingreso por IC aguda y el valor obtenido tras 3 meses, se asocia a su vez con una mayor incidencia de endpoints primarios en nuestra cohorte.

- **Objetivos secundarios:**

1. Realizar un análisis descriptivo general de la muestra estudiada, incluyendo medidas de tendencia central y de dispersión (variables cuantitativas), de distribución de frecuencias (variables cualitativas), y el empleo de aquellos gráficos más adecuados según correspondiese.
2. Analizar la relación existente entre los valores de ADE a través de cuartiles y otras características de la población recogidas durante el ingreso: datos demográficos, antropométricos, clínicos y analíticos, antecedentes patológicos y datos electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos.
3. Comprobar si existe correlación entre los cuartiles de ADE y el metabolismo del hierro (ferritina, hierro sérico y capacidad de saturación de la transferrina), posible mecanismo fisiopatológico implicado en la asociación de ADE elevado y peor pronóstico en pacientes con IC.
4. Comprobar si el NTproBNP y la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), importantes marcadores pronósticos utilizados actualmente en pacientes con IC, se relacionan con una mayor incidencia de hospitalización por IC descompensada y muerte global en nuestra población tras un periodo de seguimiento ambulatorio de 6 meses.
5. Revisar y resumir, según los objetivos del presente trabajo, la literatura más reciente publicada sobre la IC.
6. Revisar y resumir la evidencia científica publicada recientemente concerniente al ADE como nuevo biomarcador independiente con importancia pronóstica en la insuficiencia cardiaca aguda y crónica.

## 4. Material y métodos

El presente trabajo sigue un diseño descriptivo y un diseño analítico observacional de cohortes basado en el estudio de una muestra de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Este hospital de tercer nivel es el centro de referencia del Sector Sanitario III de Zaragoza (306.000 habitantes).

### 4.1 Población y desarrollo del estudio

Se estudió una cohorte de 221 pacientes ingresados con diagnóstico principal de IC aguda en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa. Se definió IC aguda como la presencia de síntomas o signos típicos de IC, así como de anomalías estructurales o funcionales del corazón (fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida o disfunción diastólica, hipertrofia del ventrículo izquierdo; anomalías electrocardiográficas; elevación de los valores en suero de péptidos natriuréticos), siguiendo las recomendaciones europeas vigentes<sup>2</sup>.

Durante dicho ingreso se recogieron todas las variables descritas a continuación, incluyendo datos demográficos y antropométricos, antecedentes patológicos, datos clínicos y parámetros analíticos, además de datos electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos. Fundamentalmente, se realizó una analítica básica completa, incluyendo el ADE y los principales parámetros del metabolismo del hierro, además de efectuar la determinación de NTproBNP. Asimismo, se realizó una ecocardiografía previamente al alta con el objetivo de determinar la fracción de eyección ventricular (FEVI) y la masa del ventrículo izquierdo, entre otras mediciones.

#### 1. Datos demográficos e historia clínica:

- a. Orden de inclusión y fechas de nacimiento, ingreso y alta.
- b. Edad, sexo, talla (cm), peso (kg), índice de masa corporal (IMC).
- c. Fumador (sí/no), etiología primaria de la IC (cardiopatía isquémica (CI), hipertensión arterial, valvulopatía, etc) y NYHA basal.
- d. Antecedentes médicos: hipertensión, CI, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal (IR), diabetes mellitus, fibrilación auricular, anemia.

#### 2. Constantes vitales al ingreso:

- a. Frecuencia cardiaca.
- b. Presión arterial sistólica (mmHg) y presión arterial diastólica (mmHg).
- c. Saturación basal de oxígeno (%).

#### 3. Ecocardiografía:

- a. FEVI (%) e índice de masa del ventrículo izquierdo ( $\text{g}/\text{m}^2$ ).
- b. Diámetro (mm) e índice de volumen ( $\text{cm}^3$ ) de la aurícula izquierda.
- c. Índice E/A y presión arterial pulmonar estimada (mmHg).

#### 4. Electrocardiografía:

- a. Ritmo: sinusal, fibrilación auricular, otros.
- b. Bloqueos: bloqueo completo de rama derecha, bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo auriculoventricular, otros.

#### 5. Radiología: cardiomegalia, redistribución vascular, derrame pleural, edema agudo de pulmón, etc.

- 6. Parámetros de laboratorio:** analítica básica completa, recogiendo el ADE, los principales iones y marcadores de función renal y hepática, así como parámetros del metabolismo lipídico y del hierro. Además, se incluyeron NTproBNP, cistatina y hormona estimulante de tiroides (TSH) tal y como muestra la tabla 4.

Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	VCM (fl)
Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Ácido úrico (mg/dl)
Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Colesterol total (mg/dl)	HDLc (mg/dl)	LDLc (mg/dl)
Sodio (mEq/l)	Potasio (mEq/l)	
Ferritina (ng/ml)	IST (%)	Hierro sérico (µg/dl)
Cistatina (mg/l)	NTproBNP (pg/ml)	TSH (µUI/ml)
GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L)

GGT: gamma-glutamyl-transferasa; GOT: glutamato-oxalacetato-transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; HDLc: lipoproteína de alta densidad; IST: índice de saturación de la transferrina; LDLc: lipoproteína de baja densidad; NTproBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; TSH: hormona estimulante de tiroides; VCM: volumen corpuscular medio.

Posteriormente, esta cohorte de 221 pacientes tuvo un seguimiento en la consulta monográfica de IC mediante revisiones seriadas y sistematizadas realizadas en el primer, tercer y sexto mes tras el alta. Los endpoints primarios estudiados fueron muerte global por cualquier causa y reingreso hospitalario por IC descompensada. Hubo un bajo porcentaje de pérdidas de seguimiento (4 pérdidas).

Este seguimiento ambulatorio de 6 meses se desarrolló de manera consecutiva entre marzo de 2010 y noviembre de 2014. Todos los pacientes se beneficiaron de la misma estrategia clínica, consistente en obtener un adecuado control de síntomas y lograr la estabilización de su IC. Con este objetivo, en cada una de las tres visitas se repitieron las determinaciones analíticas descritas anteriormente, incluyendo el NTproBNP, además de comprobar la incidencia de posibles endpoints primarios y valorar talla, peso, frecuencia cardíaca y tensión arterial.

Se ha elegido como valor de referencia el ADE  $\geq 15,4\%$ , propuesto por Bonaque et al para ser incluido en los modelos de riesgo y en la estratificación pronóstica de la práctica clínica habitual<sup>14</sup>. Posteriormente, los pacientes se estratificaron según cuartiles de ADE y se analizó su relación con las características de nuestra cohorte, con el objetivo de observar una posible asociación entre variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad y aquellos valores elevados de ADE. Igualmente, se estudió la incidencia de endpoints primarios a través de los cuartiles de ADE.

Respecto a la variación del ADE, se dividió a la población según este parámetro se modificase comparando el ADE obtenido al momento del ingreso por IC aguda y el ADE obtenido tras 3 meses de seguimiento. Los pacientes “aumentadores” se definieron

como aquellos pacientes que presentaban un valor de ADE a los 3 meses superior al ADE al ingreso. Los pacientes “no aumentadores” fueron aquellos cuyo ADE a los 3 meses fue menor o igual que el ADE del ingreso.

## 4.2 Análisis estadístico

Todas las variables registradas obtenidas de cada paciente se recogieron en una base de datos en formato Excel.

La distribución normal de las variables continuas fue evaluada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con distribución normal se expresaron como media (desviación estándar) o en forma de mediana (intervalo intercuartílico). Las variables discretas se presentaron en forma de porcentajes. Se estudió la relación entre el valor de referencia  $ADE \geq 15,4\%$  y los eventos adversos mediante la prueba de  $\chi^2$ . Se cuantificó también el valor p de la tendencia lineal. A su vez, se estimó la incidencia acumulada de mortalidad mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y se comparó los grupos utilizando el test log-rank.

Los valores del ADE se estratificaron en cuartiles y se evaluó su relación con respecto a las características basales mediante las pruebas de  $\chi^2$ , ANOVA y pruebas no paramétricas, según correspondiese. En el caso de hallar diferencias significativas entre los diferentes cuartiles en las características estudiadas, se realizaron pruebas post-Hoc (Tukey) para especificar dichas diferencias. La incidencia acumulada de mortalidad fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier y los grupos fueron comparados utilizando el test log-rank.

De manera similar, se realizaron análisis estadísticos con la variación del ADE, el NTproBNP (estratificado en cuartiles) y la clase funcional NYHA de los pacientes, con el objetivo de conocer la relación de cada una de estas tres variables con los eventos adversos.

Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## 4.3 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica de información concerniente al ADE como marcador pronóstico en la IC se realizó mediante las base de dato PubMed entre febrero y mayo del año 2015, y se limitó a aquellos artículos publicados en inglés y español en los últimos 10 años. A su vez, se han incluido algunas publicaciones no tan recientes cuyo contenido se refiere a conceptos generales tanto de la IC como del ADE.

En total se han revisado 33 artículos para realizar el presente trabajo.

Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron: “heart failure” OR “cardiac failure” AND “RDW” OR “red cell distribution width” AND “prognosis”.

#### **4.4 Ámbito de aplicación del estudio y población diana**

El presente trabajo se incluye en el contexto de los estudios publicados en la última década que han examinado el valor pronóstico del ADE en la IC. Este trabajo puede resultar de interés para los profesionales de la medicina cuya práctica consiste en el manejo de la IC aguda y/o crónica.

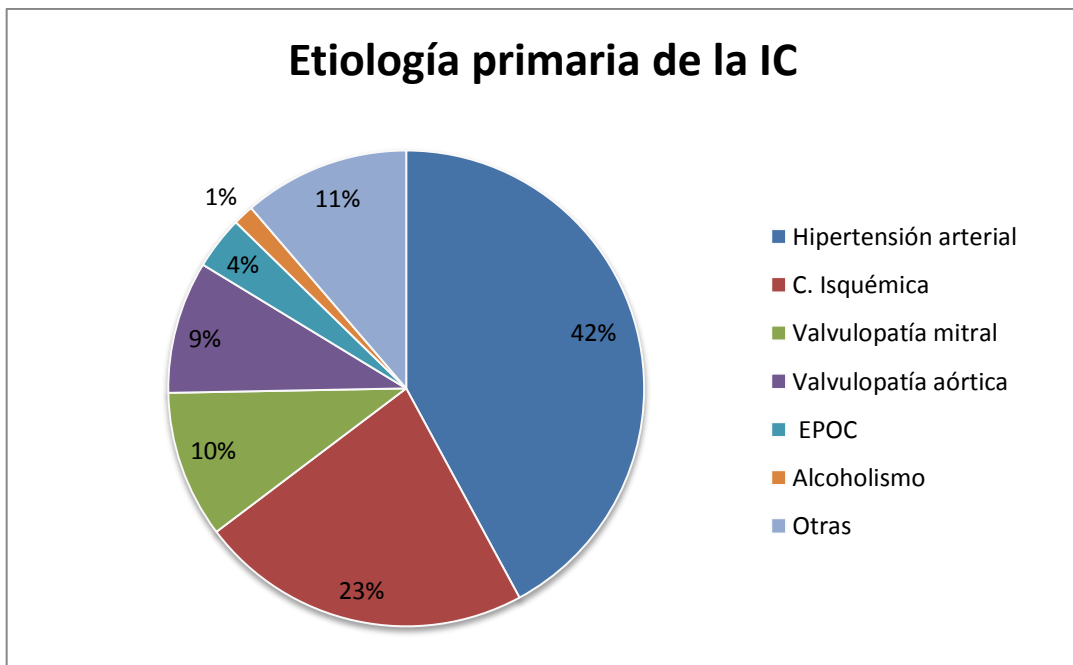
## 5. Resultados

### 5.1 Análisis descriptivo general

La media (desviación estándar) de edad de la población fue de 79,41 (8,08) años y un 52% fueron hombres. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del 52,89% (13,92) y el 25,8% de los pacientes presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica. La mediana del valor del ADE fue 15,8% (intervalo intercuartílico 14,65-17,6%).

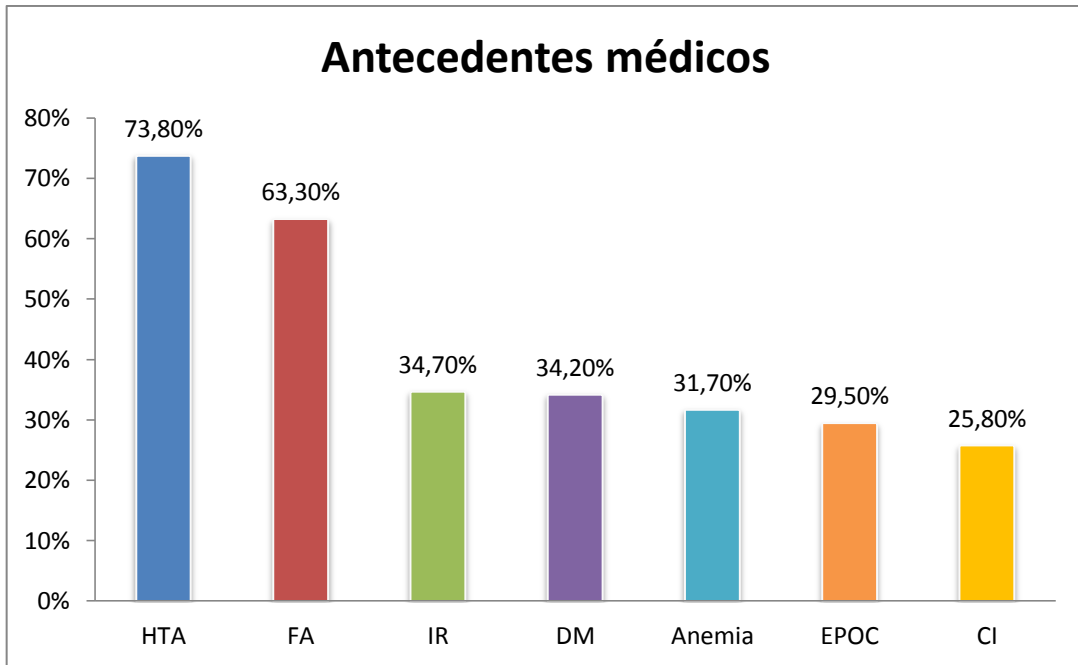
#### 1. Datos demográficos e historia clínica:

- La edad media de la población fue de 79,41 (8,08) años y un 52% fueron hombres. Únicamente el 11,8% eran fumadores, aunque un 41,4% eran obesos (IMC > 30).
- Etiología primaria de la IC: la hipertensión arterial fue la causa más prevalente de IC. La cardiopatía isquémica fue la segunda etiología más frecuente, seguida de las valvulopatías. Hipertensión arterial (HTA) 42,1%; C. Isquémica 22,6%; Valvulopatía mitral 10%; Valvulopatía aórtica 9%; EPOC 3,6%; Alcoholismo 1,4%; Otras 11,3%.

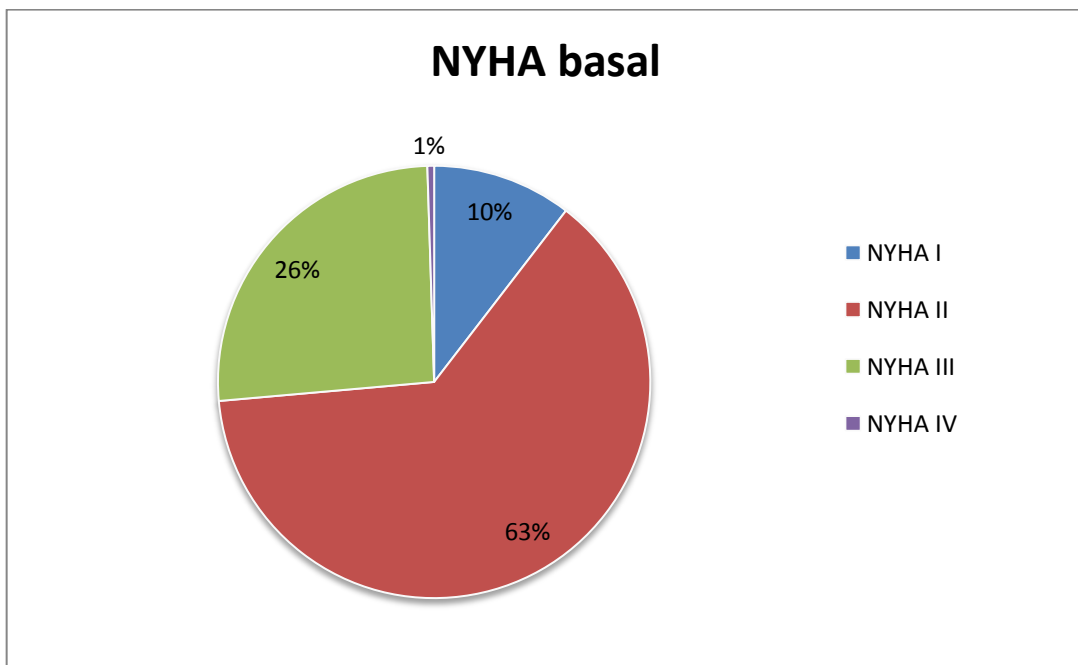


- Antecedentes médicos: la hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente, seguida de la fibrilación auricular y de la insuficiencia renal. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentaba diabetes mellitus, anemia o EPOC. Solo uno de cada cuatro pacientes presentó cardiopatía isquémica. Hipertensión arterial (HTA) 73,8%; fibrilación auricular (FA) 63,3%; insuficiencia renal (IR) 34,7%; diabetes mellitus (DM) 34,2%; anemia 31,7%; EPOC 29,5%; cardiopatía isquémica (CI) 25,8%.





- d. Clasificación funcional de la NYHA, basal: NYHA II fue el estadio basal de esta escala funcional más prevalente. La suma de NYHA II y NYHA III fue del 88,7%. Únicamente hubo un paciente en NYHA IV. NYHA I 10,4%, NYHA II 62,9%, NYHA III 25,8%, NYHA IV 0,5%.



**2. Constantes vitales:**

- a. Frecuencia cardiaca: la media (desviación estándar) fue de 86,4 (22,5) latidos por minuto.
- b. Presión arterial sistólica 138,9 (29,4) mmHg y presión arterial diastólica 73,5 (14,6) mmHg.

**3. Ecocardiografía:**

- a. FEVI: la media (desviación estándar) fue de 52,89 (13,9)%, es decir, la mayoría de los pacientes tuvieron una FEVI preservada ( $\geq 50\%$ ).
- b. Índice de masa del ventrículo izquierdo: valor medio de 120,11 (45,5)  $\text{g/m}^2$ , ligeramente elevado, relacionado posiblemente con la elevada prevalencia de hipertensión arterial en nuestra cohorte.

**4. Electrocardiografía:**

- a. Ritmo: sinusal 31,1%; fibrilación auricular 56,2%; flutter auricular 1,4%; otros 11,4%.
- b. Bloqueos: bloqueo completo de rama izquierda 12,3%.

**5. Parámetros de laboratorio (ver tabla 5):** los valores medios de ADE fueron elevados en nuestra cohorte: 16,51 (3,26)%. La media de hemoglobina fue de 12,20 (2,08)  $\text{g/dl}$  y el hematocrito medio del 37,02 (6,35)%, por lo que no existía un estado anémico importante. Los parámetros de función renal (urea, creatinina y ácido úrico) estaban ligeramente elevados. Los iones sodio y potasio se mantuvieron en el rango de la normalidad. Las proteínas totales y la albúmina estaban moderadamente disminuidas. En cuanto al colesterol, los valores medios obtenidos no mostraron la existencia de un estado hiperlipémico importante: colesterol total: 152,47 (81,56)  $\text{mg/dl}$ ; HDLc: 44,73 (19,17)  $\text{mg/dl}$ ; LDLc: 86,07 (30,73)  $\text{mg/dl}$ . Con respecto al metabolismo del hierro (hierro sérico, IST y ferritina), se observó un descenso del IST, siendo normales los valores de hierro sérico y ferritina. Finalmente, las cifras de NTproBNP se mostraron elevadas en nuestra cohorte: 5339,58 (6179,22)  $\text{pg/ml}$ .

Tabla 5. Parámetros de laboratorio		
Parámetros	Media	Desviación típica
Cistatina (mg/l)	1,53	0,55
NTProBNP (pg/ml)	5339,58	6179,22
Hemoglobina (g/dl)	12,20	2,08
Hematocrito (%)	37,02	6,35
ADE (%)	16,51	3,26
VCM (fl)	88,25	10,41
Urea (mg/dl)	0,63	0,32
Creatinina (mg/dl)	1,25	0,68
Ácido úrico (mg/dl)	7,52	2,31
Sodio (mEq/l)	141,87	3,91
Potasio (mEq/l)	4,09	0,60
Proteínas totales (g/dl)	6,27	0,72
Albúmina (g/dl)	3,40	0,52
Colesterol total (mg/dl)	152,47	81,56
HDLc (mg/dl)	44,73	19,17
LDLc (mg/dl)	86,07	30,73
Ferritina (ng/ml)	178,16	250,65
IST (%)	19,72	23,00
Hierro sérico ( $\mu\text{g/dl}$ )	53,71	43,19

ADE: Ancho de Banda Eritrocitario; HDLc: lipoproteína de alta densidad; IST: índice de saturación de la transferrina; LDLc: lipoproteína de baja densidad; NTproBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; VCM: volumen corpuscular medio.

## 6. Eventos adversos:

- a. Éxito globales: 22 (10%).
- b. Reingreso por IC descompensada: 67 (43,8%).

## 5.2 Relación entre el valor de corte de ADE $\geq 15,4\%$ y pronóstico

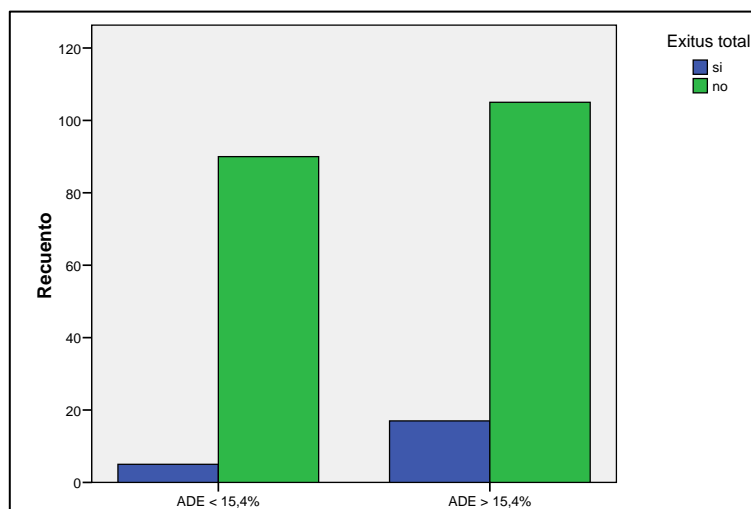
En el análisis realizado por Bonaque et al, el valor de ADE  $\geq 15,4\%$  mostró la mejor capacidad de predicción de endpoints primarios<sup>14</sup>. Previamente a realizar el estudio en nuestra cohorte, se efectuó un análisis univariante verificando que ambas poblaciones según el punto de corte ADE  $\geq 15,4\%$  tenían características similares.

En nuestra población estudiada, tras el seguimiento realizado durante 6 meses, se observó una asociación estadísticamente significativa entre este punto de corte propuesto de ADE y un incremento progresivo tanto de mortalidad total como de reingreso por IC descompensada, con  $p=0,036$  y  $p=0,05$  respectivamente.

Del total de 122 pacientes con ADE  $\geq 15,4\%$ , fallecieron 17 (13,9%). En comparación, únicamente 5 pacientes (5,3%) con ADE  $< 15,4\%$  fallecieron. Analizando el total de 22 pacientes fallecidos, 17 (77,27%) presentaron ADE  $\geq 15,4\%$ .

**Tabla 6. ADE 15,4% y Exitus global ( $p=0,036$ )**

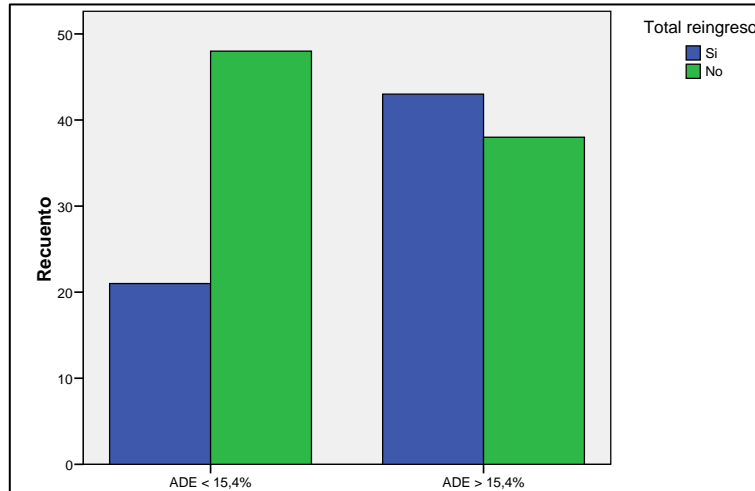
	Exitus global		Total
	si	no	
<b>ADE <math>&lt; 15,4\%</math></b>	<b>5 (5,3%)</b>	90 (94,7%)	95 (100%)
<b>ADE <math>\geq 15,4\%</math></b>	<b>17 (13,9%)</b>	105 (86,1%)	122 (100%)
<b>Total</b>	22	195	217
	10,1%	89,9%	100,0%



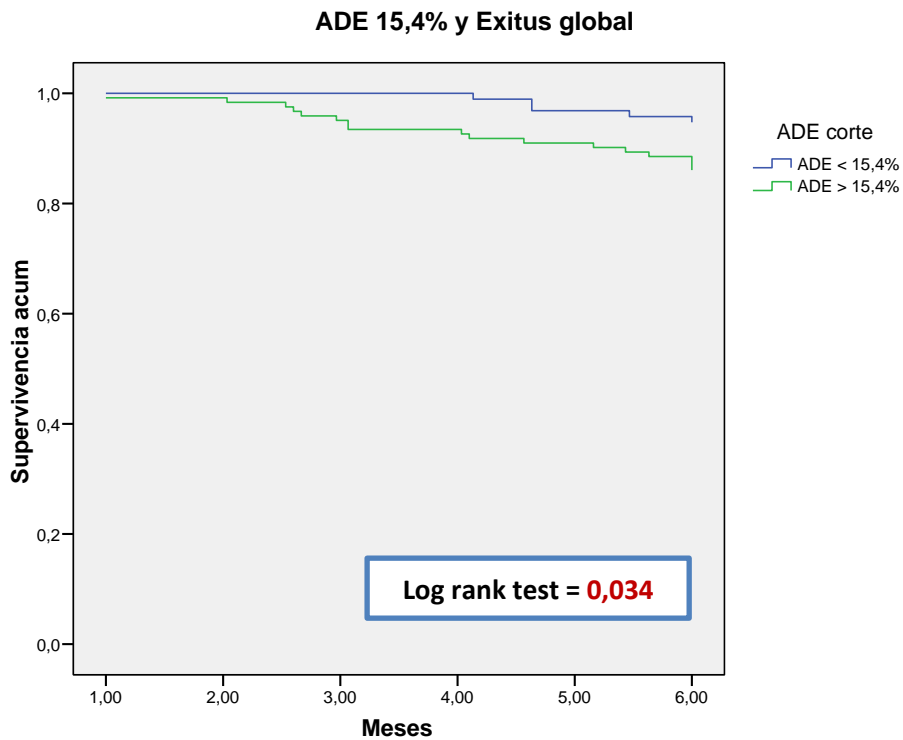
Con respecto a los pacientes reingresados por IC descompensada, de los 81 pacientes con ADE  $\geq 15,4\%$ , reingresaron 43 (53,1%). En comparación, 21 pacientes (30,4%) con ADE  $< 15,4\%$  tuvieron que reingresar en nuestra cohorte. Analizando el total de 64 pacientes que reingresaron, 43 (67,18%) presentaron ADE  $\geq 15,4\%$ .

**Tabla 7. ADE 15,4% y reingresos totales por IC descompensada (p=0,05)**

	Total reingresos		Total
	Si	No	
<b>ADE &lt; 15,4%</b>	<b>21 (30,4%)</b>	48 (69,6%)	69 (100%)
<b>ADE ≥ 15,4%</b>	<b>43 (53,1%)</b>	38 (46,9%)	81 (100%)
<b>Total</b>	64	86	150
	42,7%	57,3%	100,0%



El valor de ADE de 15,4% distinguió en el análisis Kaplan-Meier de supervivencia dos grupos de pacientes con una evolución significativamente diferente respecto a la mortalidad global (log rank test= 0,034).



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

Tras comprobar que el valor de ADE  $\geq 15,4\%$ , sugerido como punto de referencia, se asocia con mayor incidencia tanto de muerte global como de reingreso por IC descompensada, los valores de ADE se estratificaron en cuartiles y se analizó si se mantenía esta tendencia en nuestra cohorte. Se evaluaron las diferencias de las características de nuestros pacientes en el momento del ingreso a través de los cuartiles de ADE, con el objetivo de observar una posible asociación entre variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad y aquellos valores elevados de ADE (ver tabla 8, Anexos). De manera similar, se estudió la incidencia de endpoints primarios según los cuartiles de ADE en nuestra cohorte.

Los cuartiles (Q) de ADE obtenidos fueron: Q1 (ADE  $< 14,65\%$ ), Q2 (ADE  $14,65-15,8\%$ ), Q3 (ADE  $15,8-17,6\%$ ) y Q4 (ADE  $> 17,6\%$ )

Lógicamente, los valores de ADE elevados se asociaron de manera directa con mayor prevalencia de anemia, así como con los parámetros hemáticos (menores cifras de hemoglobina, hematocrito y VCM). Sin embargo, en general no se observó la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre las variables relacionadas con la gravedad de la IC y los valores de ADE, contrariamente a los resultados consultados en la literatura. Podría destacarse que no se obtuvo relación entre edad, IMC, clase funcional de la NYHA, presencia de cardiopatía isquémica (CI) o de fibrilación auricular (FA), deterioro de la función renal (Insuficiencia renal, IR), FEVI disminuida, NTproBNP, cistatina y los valores de ADE. Por consiguiente, podría considerarse que los cuatro grupos de pacientes estratificados en cuartiles de ADE presentaron características homogéneas. (Tabla 9).

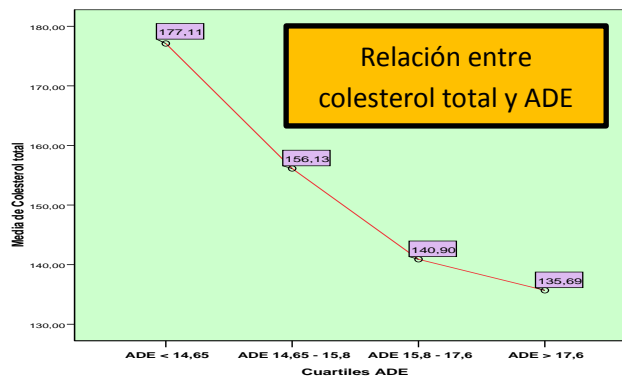
Tabla 9. Variables relacionadas con la gravedad de la IC y ADE					
Variables	Q1 ( $<14,6$ )	Q2 ( $14,6-15,8$ )	Q3 ( $15,8-17,6$ )	Q4 ( $>17,6$ )	p
Edad (años)	80,31(8,0)	80,44(7,1)	79,21(6,1)	77,64(10,3)	<b>0,241</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,4(5,2)	28,5(5,5)	29,6(5,9)	29,3(5,5)	<b>0,772</b>
NYHA III, IV, n (%)	40(74,1)	42(77,8)	37(69,8)	40(71,4)	<b>0,802</b>
CI, n (%)	10(18,5)	12(22,2)	17(32,1)	16(28,6)	<b>0,364</b>
FA, n (%)	29(53,7)	34(63,0)	33(62,3)	42(75,0)	<b>0,140</b>
IR, n (%)	16(29,6)	18(33,3)	21(40,4)	20(36,4)	<b>0,692</b>
FEVI (%)	55,1 (12,2)	52,0(13,0)	53,4 (14,5)	50,3 (15,7)	<b>0,369</b>
Cistatina (mg/l)	1,4 (0,5)	1,5 (0,5)	1,4 (0,5)	1,5(0,6)	<b>0,840</b>
NTproBNP (pg/ml)	3774,4(3622,5)	6776,9(8054,6)	5516 (5972,9)	5386 (6253,3)	<b>0,156</b>
Anemia, n (%)	11(20,4)	11(20,4)	16(30,2)	31(55,4)	<b>&lt; 0,001</b>

Asimismo, se obtuvo una relación significativa entre ADE aumentado y menores valores de colesterol total, de presión arterial diastólica y de frecuencia cardiaca. A su vez, se observó una disminución progresiva de la ferritina a través de los cuartiles de ADE. (Tabla 10).

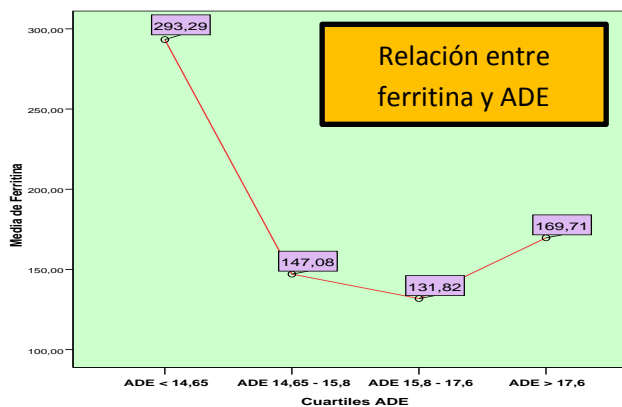
**Tabla 10. Otras características basales y ADE**

Variables	Q1 (<14,6)	Q2 (14,6-15,8)	Q3 (15,8-17,6)	Q4 (>17,6)	p
<b>Constantes vitales al ingreso</b>					
Frecuencia cardiaca	83 (21)	93 (25)	83 (18)	83 (21)	<b>0,031</b>
PA sistólica (mmHg)	139,4 (32)	142,96 (28)	139,7(30)	134,2 (28)	<b>0,482</b>
PA diastólica (mmHg)	77,5(15)	78 (14)	70(14)	71 (14)	<b>0,011</b>
<b>Parámetros hemáticos</b>					
Hemoglobina (g/dl)	12,8 (1,7)	12,9 (1,8)	12,0 (1,9)	11,40(2,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Hematocrito (%)	38,8 (5,7)	39,2 (5,5)	36,5 (5,7)	33,5 (6,8)	<b>&lt; 0,001</b>
VCM (fl)	92,3 (9,8)	88,5 (12,7)	88,7 (6,8)	83,7 (9,8)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Parámetros del metabolismo lipídico</b>					
Colesterol Total (mg/dl)	177,1(146,1)	156,1(36,2)	140,8(38,1)	135,6(37,6)	<b>0,042</b>
HDLc (mg/dl)	46,2(21,2)	45,4(13,6)	46,0(23,8)	41,1 (15,8)	<b>0,550</b>
LDLc (mg/dl)	86,9(32,4)	93,1 (30,4)	82,7 (27,3)	78,8 (31,1)	<b>0,108</b>
<b>Parámetros del metabolismo del hierro</b>					
Ferritina (ng/ml)	293,3(345,7)	147,0(138,1)	131,8(176,2)	169,7(276,7)	<b>0,041</b>
IST (%)	24,6 (13,03)	18,13 (11,05)	20,6 (36,8)	17,3 (17,59)	<b>0,632</b>
Hierro sérico (µg/dl)	67,9(43,0)	53,3(28,9)	43,4(22,2)	54,3(58,7)	<b>0,204</b>

Con respecto al colesterol, las pruebas post hoc (Tukey) mostraron que la diferencia de medias era mayor entre Q1 (< 14,65%) y Q4 (> 17,6%), con p = 0,042.



Las pruebas post hoc (Tukey) para la ferritina mostraron que la diferencia de medias era mayor entre Q1 (< 14,65%) y Q3 (15,8-17,6%), con p = 0,037.



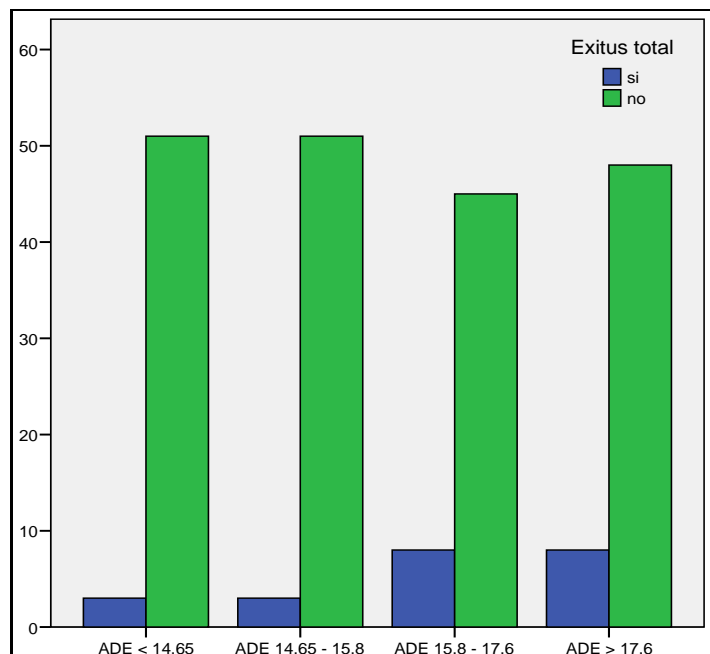
## 5.4 Relación entre los cuartiles de ADE y pronóstico

En nuestra población, se observó un incremento progresivo tanto de mortalidad global como de reingreso por IC descompensada a través de los cuartiles de ADE, con valores de significación de  $p=0,174$  y  $p=0,078$ , respectivamente. Estos endpoints primarios se produjeron fundamentalmente entre el mes 3 y 6 de seguimiento tras el alta.

Analizando el total de 22 pacientes fallecidos, 16 de ellos (72,72%) pertenecían a los cuartiles Q3 y Q4 (8 y 8 pacientes, respectivamente). Paralelamente, los pacientes incluidos en los cuartiles Q1 y Q2 tuvieron un 5,6% de mortalidad, en comparación con las cifras de 15,1% y 14,3% obtenidos en los cuartiles Q3 y Q4, respectivamente. Por consiguiente, existe una tendencia de mayor mortalidad en aquellos cuartiles superiores. (Tabla 11).

**Tabla 11. Exitus global y ADE ( $p=0,174$ )**

		Exitus total		Total
		si	no	
Q ADE	ADE < 14,65	3 (5,6%)	51 (94,4%)	54
	ADE 14,65 - 15,8	3 (5,6%)	51 (94,4%)	54
	ADE 15,8 - 17,6	8 (15,1%)	45 (84,9%)	53
	ADE > 17,6	8 (14,3%)	48 (85,7%)	56
Total		22	195	217
		10,1%	89,9%	100,0%



Con respecto al total de 64 reingresos por IC descompensada, 38 de ellos (59,4%) pertenecían a los cuartiles Q3 y Q4 (21 y 17 pacientes, respectivamente). Paralelamente, los pacientes incluidos en los cuartiles Q1 y Q2 volvieron a ser hospitalizados en aproximadamente un 33%, en comparación con las cifras de reingreso del 56,8% y 50% en los cuartiles Q3 y Q4, respectivamente. Por consiguiente, se puede afirmar que existe

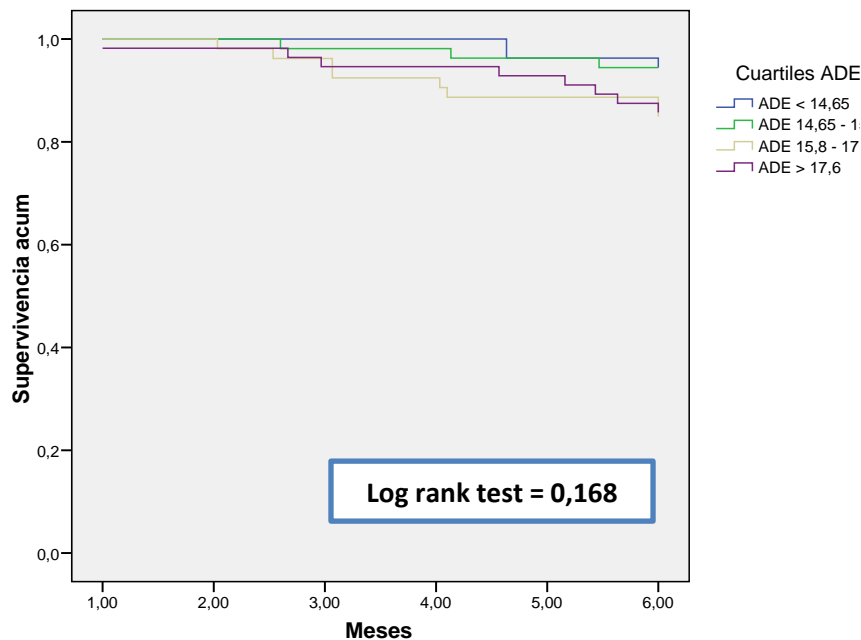
una tendencia de mayor reingreso por IC descompensada en aquellos cuartiles superiores. (Tabla 12).

**Tabla 12. Reingresos totales por IC descompensada y ADE (p=0,078)**

		Total reingresos		Total
		Si	No	
Q ADE	ADE < 14,65	13 (33,3%)	26 (66,7%)	39
	ADE 14,65 - 15,8	13 (32,5%)	27 (67,5%)	40
	ADE 15,8 - 17,6	21 (56,8%)	16 (43,2%)	37
	ADE > 17,6	17 (50,0%)	17 (50,0%)	34
Total		64	86	150
		42,7%	57,3%	100,0%

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró un incremento progresivo de mortalidad global desde Q1 a Q4, con log rank test= 0,168. En la curva se observa claramente una tendencia de mayor mortalidad en los cuartiles superiores (Q3 y Q4) en comparación con los cuartiles inferiores (Q1 y Q2), sin significación estadística.

**Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte**



## 5.5 Relación entre la variación de ADE y pronóstico

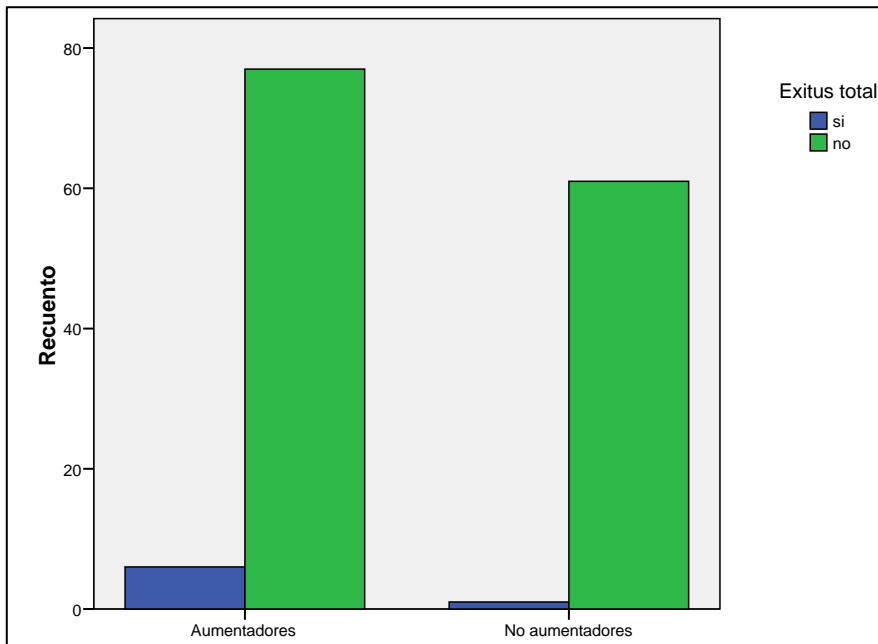
Los pacientes “aumentadores” fueron aquellos cuyo ADE a los 3 meses fue mayor que el ADE del ingreso. Los pacientes “no aumentadores” fueron aquellos cuyo ADE a los 3 meses fue menor o igual que el ADE del ingreso. La variación del ADE mostró para aquellos pacientes “aumentadores” un incremento tanto de mortalidad global como de reingreso por IC descompensada, con valores de p=0,119 y p=0,200, respectivamente.



Del total de 83 pacientes “aumentadores” fallecieron 6 (7,2%). En comparación, únicamente 1 paciente de 62 “no aumentadores” falleció (1,6%). Analizando el total de 7 pacientes fallecidos contabilizados, 6 (85,7%) fueron “aumentadores”. Consecuentemente, existe una tendencia de mayor mortalidad en aquellos pacientes “aumentadores”, cuyo ADE a los 3 meses fue mayor que el ADE del ingreso. (Tabla 13).

**Tabla 13. Variación del ADE y Exitus global (p=0,119)**

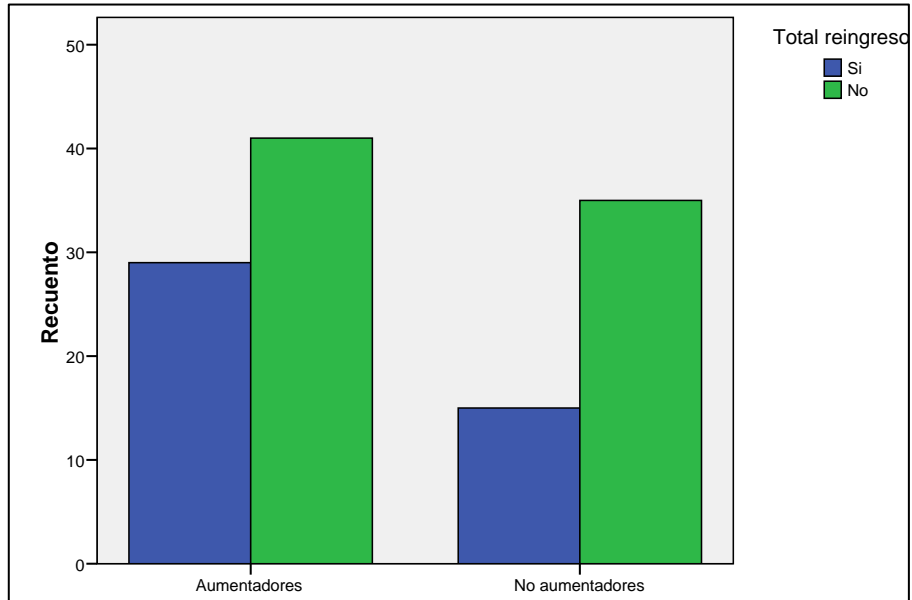
		Exitus total		Total
		si	no	
Variación del ADE	Aumentadores	6 (7,2%)	77 (92,8%)	83
	No aumentadores	1 (1,6%)	61 (98,4%)	62
Total	Recuento	7	138	145
	% de variación del ADE	4,8%	95,2%	100,0%



Con respecto a los pacientes reingresados por IC descompensada, de los 70 pacientes “aumentadores” reingresaron 29 (41,4%). En comparación, 15 pacientes (30%) “no aumentadores” tuvieron que reingresar en nuestra cohorte. Analizando el total de 44 pacientes contabilizados que reingresaron, 29 (65,9%) fueron clasificados como “aumentadores”. (Tabla 14).

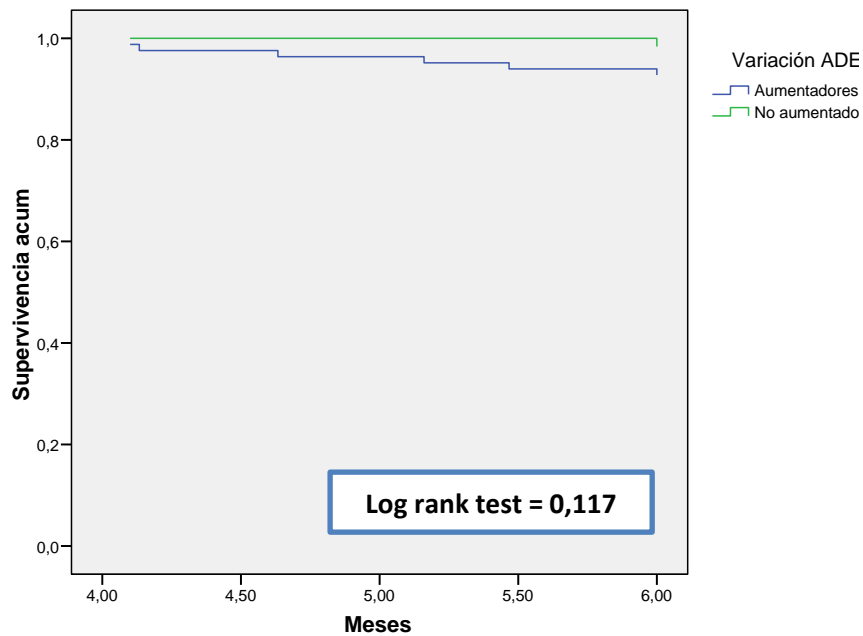
**Tabla 14. Variación del ADE y Reingreso por IC (p=0,200)**

		Total reingresos		Total
		Si	No	
Variación del ADE	Aumentadores	29 (41,4%)	41 (58,6%)	70
	No aumentadores	15 (30,0%)	35 (70,0%)	50
Total	Recuento	44	76	120
	% de variación del ADE	36,7%	63,3%	100,0%



El análisis de Kaplan-Meier mostró un incremento progresivo de mortalidad global para los pacientes “aumentadores” con respecto a aquellos “no aumentadores”, siendo el valor del estadístico log rank test 0,117. En la curva se observa claramente una tendencia de mayor mortalidad en aquellos pacientes “aumentadores” en comparación con los “no aumentadores”, sin significación estadística.

Curva de supervivencia según variación del ADE



### 5.6 Relación entre NTproBNP y NYHA con pronóstico

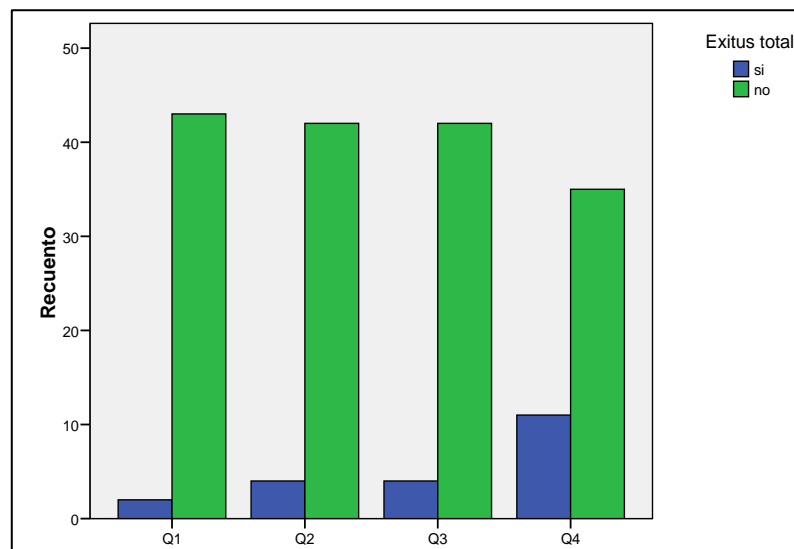
Se realizó un subestudio de validación interna con el objetivo de comprobar si el NTproBNP y la clase funcional de la NYHA, importantes marcadores pronósticos

descritos en la bibliografía y utilizados actualmente en el manejo de pacientes con IC, se relacionaban con una mayor incidencia de hospitalización por IC descompensada y muerte global en nuestra población tras un periodo de seguimiento ambulatorio de 6 meses.

**I) NTproBNP:** se observó una asociación estadísticamente significativa a través de los cuartiles con mortalidad total ( $p=0,019$ ). Analizando el total de 21 pacientes fallecidos contabilizados, 15 de ellos (71,42%) pertenecían a los cuartiles Q3 y Q4 (4 y 11 pacientes, respectivamente). A su vez, los pacientes incluidos en los cuartiles Q1 tuvieron un 44,4% de mortalidad, en comparación con las cifras de 23,9% obtenida en el cuartil Q4 (Tabla 15).

**Tabla 15. Cuartiles de NTproBNP y Exitus global ( $p=0,019$ )**

			Exitus total		Total
			si	no	si
Q NTproBNP	Q1	Recuento	2	43	45
		% de cuartiles	4,4%	95,6%	100,0%
	Q2	Recuento	4	42	46
		% de cuartiles	8,7%	91,3%	100,0%
	Q3	Recuento	4	42	46
		% de cuartiles	8,7%	91,3%	100,0%
	Q4	Recuento	11	35	46
		% de cuartiles	23,9%	76,1%	100,0%
Total		Recuento	21	162	183
		% de cuartiles	11,5%	88,5%	100,0%



Asimismo, se observó un incremento progresivo de reingresos por IC descompensada a través de los cuartiles ( $p=0,094$ ). Del total de 54 reingresos contabilizados por IC descompensada, 33 de ellos (61,1%) pertenecían a los cuartiles Q3 y Q4 (18 y 15 pacientes, respectivamente). Paralelamente, los pacientes incluidos en los cuartiles Q1 y Q2 volvieron a ser hospitalizados en aproximadamente un 30-40%, en comparación con las cifras de reingreso del 52,9% y 57,7% en los cuartiles Q3 y Q4, respectivamente.

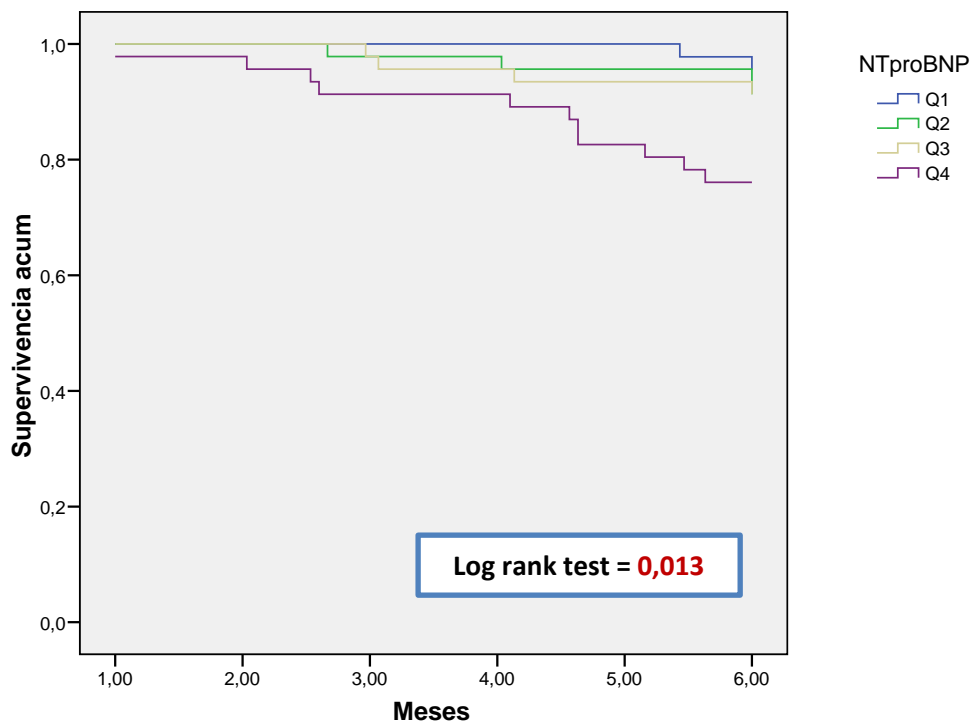
Por consiguiente, se puede afirmar que existe una tendencia de mayor reingreso por IC descompensada en aquellos cuartiles superiores. (Tabla 16).

**Tabla 16. Cuartiles NTproBNP y Reingresos por IC ( $p=0,094$ )**

			Total reingresos		Total
			Si	No	Si
Q NTproBNP	Q1	Recuento	<b>12</b>	17	29
		% de cuartiles	<b>41,4%</b>	58,6%	100,0%
	Q2	Recuento	<b>9</b>	23	32
		% de cuartiles	<b>28,1%</b>	71,9%	100,0%
	Q3	Recuento	<b>18</b>	16	34
		% de cuartiles	<b>52,9%</b>	47,1%	100,0%
	Q4	Recuento	<b>15</b>	11	26
		% de cuartiles	<b>57,7%</b>	42,3%	100,0%
Total		Recuento	54	67	121
		% de Cuartiles	44,6%	55,4%	100,0%

El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró un aumento estadísticamente significativo de mortalidad global a través de los cuartiles (log rank test= 0,013). En la curva se diferencia manifiestamente una mortalidad mayor en el último cuartil (Q4) con respecto a la incidencia de éxitus en el resto de cuartiles, incluyendo Q3.

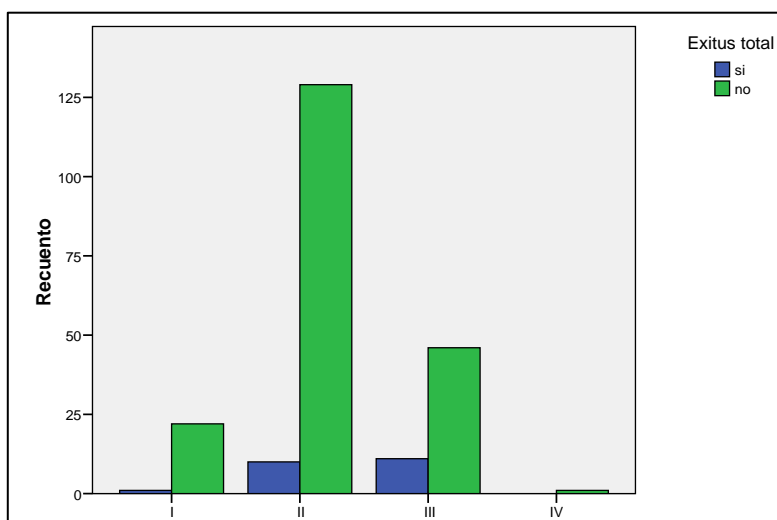
**Curva de supervivencia y cuartiles de NTproBNP**



**II) Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA):** escala clínica que evalúa la severidad de los síntomas en los pacientes con IC, en nuestra cohorte se asoció significativamente a través de los cuartiles con mortalidad total ( $p=0,05$ ). Del total de 22 pacientes fallecidos, 11 pertenecían al cuartil Q3 (50%). El único paciente clasificado como NYHA IV (Q4) sobrevivió tras los 6 meses de seguimiento. Paralelamente, los pacientes incluidos en los cuartiles Q1 y Q2 tuvieron un 4,3% y un 7,2% de mortalidad, respectivamente, en comparación con las cifras de 19,3% obtenida en el cuartil Q4 (Tabla 17).

**Tabla 17. NYHA basal y Exitus global ( $p=0,05$ )**

			Exitus total		Total
			si	no	si
NYHA basal	I	Recuento	1	22	23
		% de NYHA basal	4,3%	95,7%	100,0%
	II	Recuento	10	129	139
		% de NYHA basal	7,2%	92,8%	100,0%
	III	Recuento	11	46	57
		% de NYHA basal	19,3%	80,7%	100,0%
	IV	Recuento	0	1	1
		% de NYHA basal	,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	22	198	220
		% de NYHA basal	10,0%	90,0%	100,0%



Asimismo, se observó un incremento progresivo a través de los cuartiles de los reingresos por IC, no significativo ( $p=0,288$ ). Del total de 66 reingresos contabilizados por IC descompensada, 20 de ellos (30,3%) pertenecían a los cuartiles Q3 y Q4 (19 y 1 pacientes, respectivamente) y 41 de ellos (62,1%) pertenecían al cuartil Q2. Paralelamente, los pacientes incluidos en los cuartiles Q1 y Q2 volvieron a ser hospitalizados en un 27,8% y 43,2%, respectivamente, en comparación con las cifras de reingreso del 50% y 100% en los cuartiles Q3 y Q4, respectivamente. Por consiguiente,

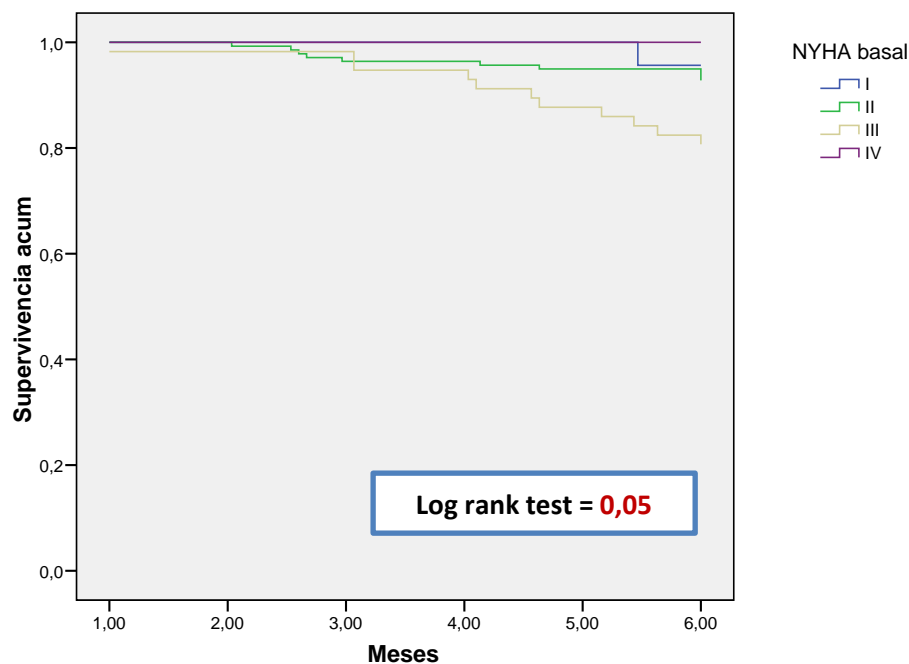
se observa una tendencia moderada de mayor reingreso por IC descompensada en aquellos cuartiles superiores. (Tabla 18).

**Tabla 18. NYHA basal y reingreso por IC descompensada (p=0,288)**

			Total reingresos		Total
			Si	No	
NYHA basal	I	Recuento	5	13	18
		% de NYHA basal	<b>27,8%</b>	72,2%	100,0%
	II	Recuento	41	54	95
		% de NYHA basal	<b>43,2%</b>	56,8%	100,0%
	III	Recuento	19	19	38
		% de NYHA basal	<b>50,0%</b>	50,0%	100,0%
	IV	Recuento	1	0	1
		% de NYHA basal	<b>100,0%</b>	,0%	100,0%
Total		Recuento	66	86	152
		% de NYHA basal	<b>43,4%</b>	56,6%	100,0%

La curva de Kaplan-Meier mostró un aumento estadísticamente significativo de mortalidad global a través de los cuartiles (log rank test= 0,05). El único paciente clasificado como NYHA IV (Q4) sobrevivió tras los 6 meses de seguimiento, pero en la curva se observa claramente una diferencia de mortalidad entre el cuartil Q3 y los cuartiles inferiores (Q1y Q2).

**Curva de supervivencia y NYHA basal**



## 6. Discusión

**En una población de 221 pacientes ingresados por IC aguda, se observó, tras 6 meses de seguimiento en consulta monográfica ambulatoria, una asociación estadísticamente significativa entre los valores de ADE al ingreso  $\geq 15,4\%$  y la incidencia tanto de hospitalización por IC descompensada como de muerte global.**

El ADE es un parámetro de laboratorio de bajo coste económico y ampliamente disponible que refleja el grado de heterogeneidad del volumen eritrocitario (conocido clásicamente como anisocitosis). Estudios recientes han identificado el ADE como marcador pronóstico en múltiples patologías crónicas y agudas, tales como enfermedades cardiovasculares, tromboembolismo venoso, cáncer, diabetes, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, hepatopatías, etc. Actualmente, el valor del ADE se está estudiando incluso como potencial marcador de riesgo independiente de mortalidad en la población general<sup>17</sup>.

En los distintos estudios publicados aplicados en concreto a la IC, el ADE ha demostrado tener una relación cuantitativa significativa, por unidad (%) de incremento, con el riesgo de eventos adversos, especialmente en los valores más altos. En el análisis CHARM de Felker et al<sup>10</sup>, la media del ADE fue del 15,2% en la población con eventos, y posteriormente, en su validación en el registro de la universidad de Duke, el riesgo incrementado fue significativo con valores  $> 15,3\%$ . En esta publicación, el ADE resultó ser el marcador de laboratorio con mayor poder pronóstico. En los análisis siguientes de Allen et al<sup>11</sup> y de Bonaque et al<sup>14</sup>, fueron los valores de ADE  $\geq 15,5\%$  y de ADE  $\geq 15,4\%$ , respectivamente, aquellos que mostraron asociarse significativamente con mayor riesgo de mortalidad y de hospitalización por IC en pacientes con IC estable, de manera independiente a las variables clásicas con interés pronóstico. En cuanto al umbral de valores de ADE que discrimina un peor pronóstico en pacientes con IC aguda, van Kimmenade et al<sup>18</sup> y Olivares et al<sup>15</sup> obtuvieron un ADE  $> 15\%$  (pacientes pertenecientes a los cuartiles 3 y 4).

Algunos autores como Bonaque et al<sup>14</sup>, sugieren la inclusión del ADE en la estratificación pronóstica y en el manejo clínico habitual de pacientes con IC crónica, con unos valores de referencia de ADE por encima de 15-15,5%. Según sus análisis, el valor de ADE en pacientes ambulatorios es un marcador independiente de riesgo incrementado tanto de muerte como de ingreso hospitalario por IC y mejora la capacidad de discriminación y de reclasificación de los pacientes en categorías de riesgo. En el análisis realizado por Bonaque et al, el valor de ADE  $\geq 15,4\%$  mostró la mejor capacidad de predicción y se asoció con casi el triple de riesgo de eventos adversos, por lo que este valor fue propuesto como referencia para la toma de decisiones. En nuestra población se confirmó que el ADE  $\geq 15,4\%$  se asocia con una mayor incidencia de mortalidad y de reingreso por IC descompensada. Asimismo, el ADE  $\geq 15,4\%$  distinguió en el análisis de supervivencia dos grupos de pacientes con una evolución significativamente diferente respecto a la mortalidad global.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio y en consonancia con los hallazgos de la literatura consultada, los valores de referencia de ADE por encima de 15-15,5% son aquellos que discriminarían un peor pronóstico en pacientes con IC estable y aguda.

**En nuestro estudio, tras el seguimiento realizado durante 6 meses, se observó un incremento progresivo de mortalidad global y reingreso por IC descompensada a través de los cuartiles de ADE, con una asociación estadística casi significativa ( $p=0,174$  y  $p=0,078$ , respectivamente).**

En primer lugar, estos resultados respaldarían la evidencia pronóstica del ADE en la IC, ya que se demuestra que los pacientes de nuestra cohorte con valores elevados de ADE tienen una mayor tendencia de sufrir endpoints primarios.

Sin embargo, los valores de significación obtenidos no fueron concluyentes en nuestra población estudiada. Quizás los siguientes elementos condicionantes podrían justificar estos resultados:

- Primero, la población analizada en nuestro estudio fue de 221 pacientes, pequeña en comparación con las muestras estudiadas en la mayoría de las publicaciones (N entre 698 y 6052)<sup>10-16</sup>.
- Segundo, la población analizada tuvo una serie de particularidades con respecto a ciertas variables. La media de edad, 79,41 (8,08) años, fue más elevada que la media de edad de las publicaciones consultadas (71<sup>14</sup>, 71,9<sup>13</sup>, 73<sup>15</sup> años, etc). Además, en comparación, la prevalencia de pacientes que presentaban antecedentes de cardiopatía isquémica fue menor (25,8% frente a 38,2%<sup>15</sup>, 69,6%<sup>13</sup>, 80-85%<sup>12</sup>, etc), al igual que ocurrió con el porcentaje de pacientes con una NYHA III-IV (26,3% frente a 42-60%<sup>13</sup>, 43-62%<sup>14</sup>, etc) y con el porcentaje de varones (52% frente a 63%<sup>14</sup>, 74,3%<sup>16</sup>, etc, exceptuando la serie de Olivares et al: 49,2%<sup>15</sup>). Por consiguiente, los pacientes de nuestra población tuvieron una edad superior (factor de peor pronóstico en IC), pero otros importantes predictores de riesgo incrementado tuvieron menor prevalencia (NYHA, varón, antecedente de cardiopatía isquémica).
- Tercero, la mediana del valor del ADE fue 15,8% (intervalo intercuartílico 14,65-17,6), valor muy superior a la mediana del ADE de los artículos publicados (14,1%<sup>13</sup>, 14,7%<sup>10</sup>, 14,8%<sup>14</sup>, 15%<sup>15,18</sup>, etc). El rango normal del ADE, según la literatura consultada, se encuentra aproximadamente entre 11,5 y 14,5%<sup>19</sup>.
- Cuarto, no hubo una exclusión de pacientes que, en el momento del ingreso por IC aguda, presentasen otros procesos que pudiesen interferir en los valores de los parámetros estudiados, como por ejemplo enfermedades inflamatorias crónicas, inflamación aguda, trastornos hematológicos, etc.
- Quinto, según la revisión sistemática y el meta-análisis realizados por Huang et al<sup>20</sup> el tiempo de seguimiento es una importante fuente de heterogeneidad entre los



estudios. La asociación entre valores elevados de ADE y riesgo (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, reingreso hospitalario por IC, etc) fue más significativa en los análisis con un largo periodo de seguimiento (superior a 2 años). Al resolverse esta heterogeneidad mediante un análisis entre subgrupos según el tiempo de seguimiento, se concluyó que el valor pronóstico del ADE podría subestimarse en estudios con un periodo de seguimiento corto. En nuestro estudio, el seguimiento fue de 6 meses y los endpoints primarios se produjeron fundamentalmente entre el mes 3 y 6 tras el alta.

– Sexto, valores elevados de NTproBNP, principal biomarcador pronóstico en los pacientes con IC<sup>21</sup>, se asociaron significativamente con la mortalidad total. Sin embargo, al igual que con los valores elevados del ADE, se observó un incremento progresivo de reingresos por IC descompensada a través de los cuartiles, sin que éste fuese significativo. De manera similar, la clase funcional de la NYHA, predictor de supervivencia considerado como de los más importantes en pacientes con IC<sup>2, 22</sup>, se relacionó significativamente a través de los cuartiles con la mortalidad global, pero no con la incidencia de reingreso hospitalario por IC.

Por consiguiente, quizás el valor predictivo del ADE a través de los cuartiles no fuese significativo estadísticamente en nuestro estudio debido a un insuficiente periodo de tiempo de seguimiento, ya que los resultados obtenidos para NTproBNP y NYHA, principales marcadores pronósticos utilizados actualmente en pacientes con IC, tampoco resultaron significativos para reingreso por IC descompensada, tal y como muestra la literatura consultada<sup>21, 22</sup>. Esta posibilidad es sugerida a su vez en el meta-análisis realizado por Huang et al<sup>20</sup>.

La evidencia disponible muestra que los valores elevados del ADE se asocian con un peor pronóstico en pacientes con IC, ya fuesen valores basales u obtenidos en el momento del alta, de manera que el riesgo de mortalidad global aumenta un 10% con cada 1% de incremento del ADE basal<sup>20</sup>.

**Finalmente, la elevación del ADE en el tiempo mostró para aquellos pacientes “aumentadores”, cuyo ADE a los 3 meses fue mayor que el ADE del ingreso, un incremento tanto de mortalidad global como de reingreso por IC descompensada (p=0,119 y p=0,200, respectivamente).**

Posiblemente este hallazgo sea de interés, ya que hasta el momento los principales estudios publicados han obtenido sus resultados pronósticos de endpoints primarios a largo plazo a partir de una única determinación realizada en un momento puntual. Sólo existe un estudio que analice el valor pronóstico de la variabilidad del ADE: Cauthen et al<sup>16</sup> observaron, en una amplia cohorte de pacientes ambulatorios con IC crónica, que la elevación progresiva de determinaciones seriadas del ADE se asoció a una mayor progresión de la IC y un peor pronóstico a largo plazo. En este análisis, el valor pronóstico de la elevación progresiva del ADE fue especialmente significativo para aquellos pacientes que inicialmente pertenecían a los tertiles más bajos (ADE  $\leq$  13,5%).

Nuestro estudio, en espera de otros análisis similares, podría respaldar esta evidencia. El siguiente paso lógico consistiría en reconocer aquellas terapias que pudiesen disminuir el ADE en el tiempo, directa o indirectamente, y estudiar el valor de esta intervención en la historia natural de la IC. En cualquier caso, debido al bajo coste y a la amplia disponibilidad del ADE, podría resultar aconsejable incluir este marcador en la estratificación pronóstica de los pacientes con IC en la práctica clínica habitual, conjuntamente con los predictores de riesgo tradicionales. Futuros estudios podrían evaluar si, bien los pacientes con ADE > 15-15,5% o bien los pacientes cuyo ADE se eleva en el tiempo, se beneficiarían de medidas terapéuticas más agresivas.

Sin embargo, actualmente se desconocen los mecanismo fisiopatológicos exactos que subyacen tras la asociación entre ADE y peor pronóstico en pacientes con IC. En nuestra población, los valores elevados de ADE se asociaron con mayor prevalencia de anemia y menores cifras de hemoglobina, hematocrito y VCM ( $p < 0,001$ ). De manera similar, se observó una disminución en los parámetros del metabolismo del hierro a través de los cuartiles de ADE, fundamentalmente con respecto a las concentraciones de ferritina en suero ( $p = 0,041$ ).

Un valor elevado de ADE, es decir, una mayor variabilidad en el tamaño de los eritrocitos, supone una alteración de la eritropoyesis o un aumento de la destrucción de los hematíes<sup>23</sup>. Se han sugerido distintas teorías basadas en la observación de correlaciones importantes entre los valores de ADE y situaciones en las que existe eritropoyesis ineficaz, desorden en el metabolismo del hierro, disfunción renal o elevación de marcadores de inflamación crónica<sup>17</sup>. La evidencia disponible concluye que el valor predictor del ADE es independiente de la presencia de anemia<sup>11,12,14</sup>, aunque ambos marcadores podrían tener mecanismos fisiopatológicos similares. De hecho, el ADE predice la aparición de anemia a medio plazo, según el estudio de Pascual-Figal et al<sup>24</sup>. Recientemente, varios estudios han demostrado que la prevalencia de déficit de hierro (funcional o absoluta) es elevada en pacientes con IC crónica, con o sin anemia, y que se asocia a un peor pronóstico y a una peor calidad de vida relacionada con la salud independientemente de la presencia de anemia<sup>25</sup>. Estos hallazgos plantean la posibilidad de tratar a los pacientes con ADE elevado y déficit de hierro sin anemia, analizando posteriormente la repercusión en la evolución clínica y/o el desarrollo de anemia a medio plazo.

Numerosos estudios también han demostrado la asociación entre inflamación y progresión de la IC<sup>26</sup>. Las citoquinas proinflamatorias circulantes en la IC inhiben la maduración de los eritrocitos inducida por la eritropoyetina y aceleran la migración de los reticulocitos hacia la sangre periférica, aumentando el valor del ADE<sup>27</sup>. De hecho, se ha documentado la correlación positiva independiente entre el ADE y los biomarcadores de inflamación (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) en una amplia cohorte de pacientes no seleccionados<sup>28</sup>.

Por otra parte, en nuestro estudio se obtuvo una relación significativa entre ADE elevado y valores disminuidos de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad

(LDLc), de presión arterial diastólica y de frecuencia cardiaca. Los tradicionales factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y resistencia a la insulina) incrementan claramente la mortalidad y el desarrollo de enfermedades cardiacas, incluyendo la IC<sup>29</sup>. Sin embargo, estudios recientes han documentado la “paradoja de la obesidad”: los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (IC, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, etc) que presentan un IMC elevado tienen mejor pronóstico que los pacientes no obesos<sup>30</sup>. De manera similar, otros factores convencionales de riesgo cardiovascular presentan una asociación paradójica en los eventos adversos de pacientes con IC establecida. Las concentraciones elevadas de colesterol total y de LDLc también se han relacionado inversamente con la morbilidad y la mortalidad a largo plazo en pacientes con IC crónica, razón por la cual ha surgido el término de epidemiología reversa<sup>31,32</sup>. Consecuentemente, existe controversia sobre el rol de la pérdida de peso y el tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con IC establecida, aunque se ha demostrado que estas medidas suponen una mejoría en las alteraciones estructurales cardiacas, en la FEVI y en la clase funcional de la NYHA<sup>33</sup>.

## 7. Limitaciones del estudio

- La principal limitación de este estudio es su carácter observacional y unicéntrico, por lo que se dificulta la extrapolación de los resultados y puede estar sujeto a diferentes tipos de sesgos.
- Asimismo, el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento quizás supusieron una limitación para obtener resultados con significación estadística.
- De igual manera, sería deseable realizar un análisis estadístico más completo, incluyendo un análisis multivariante de regresión ajustando adecuadamente los potenciales factores de confusión.
- Finalmente, sería deseable identificar en nuestro estudio el punto de corte para los valores de ADE con mejor capacidad de predicción.

## 8. Conclusiones

- El ADE es un biomarcador pronóstico independiente de morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardiaca aguda y crónica.
- El ADE  $\geq 15,4\%$  (valor de referencia propuesto por Bonaque et al<sup>14</sup>) se asoció en nuestra población con una mayor incidencia de mortalidad global y de reingreso por IC descompensada.
- El incremento de los valores de ADE durante el seguimiento se asoció a un aumento, no significativo, de mortalidad global y de reingresos por IC descompensada.
- Existe una asociación entre la elevación del ADE y el deterioro del metabolismo del hierro. Este fenómeno es uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados mediante los cuales cifras elevadas de ADE suponen un peor pronóstico en pacientes con IC.

## 9. Anexos

<b>Tabla 8: Características basales de la cohorte estratificadas por cuartiles de ADE.</b>					
<b>Variables</b>	<b>Q1 (&lt;14,65)</b>	<b>Q2 (14,65-15,8)</b>	<b>Q3 (15,8-17,6)</b>	<b>Q4 (&gt;17,6)</b>	<b>p</b>
<b>Datos demográficos e historia clínica</b>					
Edad (años)	80,31(8,0)	80,44(7,1)	79,21(6,1)	77,64(10,3)	<b>0,241</b>
Varones, n (%)	29 (53,7)	26(48,1)	27(50,9)	31(55,4)	<b>0,883</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,4(5,2)	28,5(5,5)	29,6(5,9)	29,3(5,5)	<b>0,772</b>
Hipertensión, n (%)	37(68,5)	40(74,1)	41(77,4)	42(75,0)	<b>0,761</b>
NYHA III, IV, n (%)	40(74,1)	42(77,8)	37(69,8)	40(71,4)	<b>0,802</b>
Diabetes mellitus, n (%)	20(37,0)	19(35,2)	16(30,8)	17(30,9)	<b>0,870</b>
CI, n (%)	10(18,5)	12(22,2)	17(32,1)	16(28,6)	<b>0,364</b>
EPOC, n (%)	16(30,2)	13(24,1)	16(30,2)	19(33,9)	<b>0,726</b>
ACxFA, n (%)	29(53,7)	34(63,0)	33(62,3)	42(75,0)	<b>0,140</b>
BCRI, n (%)	7 (14,3)	6 (12)	7 (14,3)	5 (9,6)	<b>0,875</b>
Insuficiencia renal, n (%)	16(29,6)	18(33,3)	21(40,4)	20(36,4)	<b>0,692</b>
Anemia, n (%)	11(20,4)	11(20,4)	16(30,2)	31(55,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Constantes vitales</b>					
Frecuencia cardiaca	83 (21)	93 (25)	83 (18)	83 (21)	<b>0,031</b>
PA sistólica (mmHg)	139,4 (32)	142,96 (28)	139,7(30)	134,2 (28)	<b>0,482</b>
PA diastólica (mmHg)	77,5(15)	78 (14)	70(14)	71 (14)	<b>0,011</b>
<b>Ecocardiografía</b>					
FEVI (%)	55,1 (12,2)	52,0(13,0)	53,4 (14,5)	50,3 (15,7)	<b>0,369</b>
IMVI	114,9 (33,1)	118,2 (45,3)	123,7 (54,0)	123,8 (47,3)	<b>0,743</b>
<b>Parámetros de laboratorio</b>					
Cistatina (mg/l)	1,4 (0,5)	1,5 (0,5)	1,4 (0,5)	1,5(0,6)	<b>0,840</b>
NTproBNP (pg/ml)	3774,4(3622,5)	6776,9(8054,6)	5516,3 (5972,9)	5386,4 (6253,3)	<b>0,156</b>
Hemoglobina (g/dl)	12,8 (1,7)	12,9 (1,8)	12,0 (1,9)	11,40(2,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Hematocrito (%)	38,8 (5,7)	39,2 (5,5)	36,5 (5,7)	33,5 (6,8)	<b>&lt; 0,001</b>
VCM (fl)	92,3 (9,8)	88,5 (12,7)	88,7 (6,8)	83,7 (9,8)	<b>&lt; 0,001</b>
Urea (mg/dl)	0,63 (0,3)	0,66 (0,4)	0,6 (0,2)	0,63 (0,35)	<b>0,856</b>
Creatinina (mg/dl)	1,3 (0,9)	1,3 (0,7)	1,2 (0,6)	1,1(0,4)	<b>0,546</b>
Ácido úrico (mg/dl)	7,5(2)	7,5(2,4)	7,3 (2,2)	7,6(2,5)	<b>0,935</b>
Sodio (mEq/l)	141,4 (3,3)	141,9 (4,7)	142,1 (3,1)	141,9(4,2)	<b>0,781</b>
Potasio (mEq/l)	4,2 (0,5)	4,12 (0,6)	4,04 (0,5)	4,02 (0,6)	<b>0,367</b>
Proteínas totales (g/dl)	6,2 (0,6)	6,3 (0,6)	6,3 (0,7)	6,1 (0,9)	<b>0,261</b>
Albúmina (g/dl)	3,3 (0,5)	3,4 (0,4)	3,4 (0,6)	3,4 (0,5)	<b>0,990</b>
Colesterol Total (mg/dl)	177,1(146,1)	156,1(36,2)	140,8(38,1)	135,6(37,6)	<b>0,042</b>
HDLc (mg/dl)	46,2(21,2)	45,4(13,6)	46,0(23,8)	41,1 (15,8)	<b>0,550</b>
LDLc (mg/dl)	86,9(32,4)	93,1 (30,4)	82,7 (27,3)	78,8 (31,1)	<b>0,108</b>
Ferritina (ng/ml)	293,3(345,7)	147,0(138,1)	131,8(176,2)	169,7(276,7)	<b>0,041</b>
IST (%)	24,6 (13,03)	18,13 (11,05)	20,6 (36,8)	17,3 (17,59)	<b>0,632</b>
Hierro sérico (µg/dl)	67,9(43,0)	53,3(28,9)	43,4(22,2)	54,3(58,7)	<b>0,204</b>
ACxFA: arritmia completa por fibrilación auricular; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; IST: índice de saturación de la transferrina; NTproBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA: New York Heart Association; PA: presión arterial; VCM: volumen corpuscular medio; Q: cuartiles. Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar) y las variables cualitativas como porcentajes.					

## 10. Bibliografía

1. Tatsumi E, Nakatani T, Imachi K, Umezu M, Kyo SE, Sase K, Takatani S, Matsuda H. Domestic and foreign trends in the prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart Systems. *J Artif Organs* 2007; 10:187–194.
2. McCurray JV, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2012. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca Aguda y Crónica 2012 de la Sociedad Europea de Cardiología. Elaborada en colaboración con la Asociación de Insuficiencia Cardiaca (ICA) de la ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:938.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013; 128:e240–e327.
4. García Aranda B, Sanz Trepiana L, Pérez Rial V. Insuficiencia cardíaca. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C, et al. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica.* 7.<sup>a</sup> ed. Cap. 20. Madrid: Hospital Universitario 12 de octubre; 2012. p. 235-248.
5. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol.* 2008; 101:1016–22.
6. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009; 119:515–23.
7. Roland R.J. van Kimmenade, James L. Januzzi. Red Cell Distribution Width Measurement: What Role Does It Have in Heart Failure? *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65:593–594.
8. Romero Artaza AJ, Carbia CD, Ceballo MF, Diaz NB. Índice de distribución de glóbulos rojos (RDW): su aplicación en la caracterización de anemias microcíticas e hipocrómicas. *Medicina (B Aires).* 1999; 59:17–22.
9. Salvagno Gl, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014; 23:1-20.
10. 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.

11. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16:230–8.
12. Quirós López R, García Alegrán 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.
13. 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.
14. 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.
15. Olivares Jara M, Santas Olmeda E, Miñana Escrivá F, Palau Sampio P, Merlos Díaz P, Sanchis Forés J et al. Amplitud de distribución eritrocitaria y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Med Clin (Barc).* 2013; 140: 433-438.
16. 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: 146-152.
17. Förhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohasza Z, Janoskuti 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.
18. 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.
19. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9:71–74.
20. Huang Y-L, Hu Z-D, Liu S-J, Sun Y, Qin Q, Zhang WW et al. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width for Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE* [Internet] 2014 agosto [acceso 23 de marzo de 2015]; 9:e104861. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0104861>
21. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:997–1003.
22. Ford I, Robertson M, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Tavazzi L et al. Top ten risk factors for morbidity and mortality in patients with chronic systolic heart failure and elevated heart rate: The SHIFT Risk Model. *Int J Cardiology.* 2015; 184:163-169.
23. Bessman D. What's an RDW? *AM J Clin Pathol.* 1981; 76:242-3.



24. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Manzano-Fernandez S, Fernandez A, Garrido IP, Pastor-Perez F et al. Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2012; 160:196-200.
25. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. *Int J Cardiology.* 2014; 174:268-75.
26. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007; 9:236–241.
27. Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis. *Int J Cardiol* 2013; 166: 664–671.
28. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.*2009; 133: 628–632.
29. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause specific mortality. *Int J Epidemiol.* 2011; 40:985-96.
30. Trullàs JC, Formiga F, Montero M, Conde A, Casado J, Carrasco FJ, et al. Paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro RICA. *Med Clin Barc.* 2011; 137:671–7.
31. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *Eur Heart J.* 2005; 26:5-7.
32. Ventura H, Bichara VM. El fenómeno metabólico en la insuficiencia cardiaca. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2010; 39:92–6.
33. Lavie CJ, Alpert MA, Ventura HO. Risks and benefits of weight loss in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015; 11:125-31.