

Mayor mortalidad en relación con el aumento de la distribución de los eritrocitos (ADE) en enfermos hospitalizados en un servicio de medicina interna.

Ivan Hernández-Betancor, Esther Martín-Ponce, Geraldine Quintero-Platt, Emilio González-Reimers, María Blanca Monereo-Muñoz, Carlos Jorge-Ripper, Francisco Santolaria*.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Ofra sn, Tenerife, Islas Canarias, España

*Correspondencia: fsantola@gmail.com.

Recibido: 28-octubre-2014, revisado: 21-noviembre-2014, aceptado 24-noviembre-2014

Resumen

Mayor mortalidad en relación con el aumento de la distribución de los eritrocitos (ADE) en enfermos hospitalizados en un servicio de medicina interna.

Objetivo: Analizar el valor pronóstico y determinar qué factores se asocian con un aumento del tamaño de distribución eritrocitaria (ADE).

Métodos: Se incluyeron 310 pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna. Se determinaron el índice de Charlson, la disfunción de órganos (SOFA), hemoglobina, índices hematimétricos (VCM, HCM y CHCM), metabolismo del hierro y vitamina B12, el estado de nutrición y la disfunción de órganos.

Resultados: Durante el seguimiento a partir del ingreso murieron 125 enfermos con una mediana de supervivencia de 615 días. La mortalidad a largo plazo se relacionaba con un incremento del ADE. Los siguientes factores se relacionaban simultáneamente con un ADE > 14% y con la mortalidad: anemia, creatinina de >1,2mg/dl, albúmina < 2,8 g/dl, colesterol < 100 mg/dl, índice de Charlson de > de 2 puntos, velocidad < 1.2 m/s en el test de la marcha, fosfatasa alcalina > 100 UI/l, SOFA>2, hipotensión (< 90mm de Hg) y taquipnea>18 r/m.

En el análisis multivariante (regresión de Cox) una ADE > 14%, cáncer, PCR> 90 mg/l, creatinina >1,2mg/dl, desnutrición severa, dinamometría por debajo del percentil 33º, incapacidad para hacer el test de la marcha, Charlson> 2 e hipotensión eran factores predictivos independientes de mortalidad a largo plazo.

Conclusión: La relación entre ADE y mortalidad se establece a través de una serie de factores como son: enfermedad, malnutrición, disfunción orgánica y comorbilidad. Sin embargo, tras controlar todos

estos factores, el ADE conservaba un valor predictivo independiente de mortalidad.

Palabras clave: Anisocitosis, Pronóstico, Mortalidad, Anemia, Pacientes ancianos hospitalizados.

Summary

Increased mortality in patients with enlarged red cell distribution width (RDW) hospitalized in an internal medicine service.

Objective: To analyze the prognostic value of RDW and to determine which factors are associated with increased RDW.

Method.-We include 310 patients hospitalized in an internal medicine department. We determined comorbidity (Charlson index), organ dysfunction (SOFA), hemoglobin and red cell indices, B12 and iron metabolism, and nutritional status.

Results.- During the follow-up from admission 125 patients died with a survival median of 615 days. Long-term mortality was related to an increased RDW. The following factors were related to increased RDW (>14%) and mortality: serum creatinine > 1.2 mg/dl, albumin < 2.8 g/dl, cholesterol < 100 mg/dl, Charlson index > 2, velocity < 1.2 m/s in the 6-minute walking test, alkaline phosphatase > 100 UI/l, SOFA > 2, hypotension ($\leq$ 90 mmHg) and tachypnea. The presence of anemia and low red cell indices MHC and MCHC, were all closely related to increased RDW and mortality. By multivariate analysis (Cox regression) a RDW > 14%, malignancy, CRP > 90 mg/l, creatinine > 1.2 mg/dl, severe malnutrition, handgrip < 33th percentile, inability to perform the 6 m walking test, a Charlson index > 2 and hypotension showed independent predictive value for long term mortality.

Conclusion.-The relationship between increased RDW and mortality is related to a network of factors such as disease, malnutrition, organ failure and comorbidity. However, even after controlling for all these conditions, increased RDW showed an independent predictive capacity for mortality.

Key words: Anisocytosis, Prognosis, Mortality, Anemia, Elderly hospitalized patients.

Introducción

La amplitud de la distribución de los eritrocitos (coeficiente de variación=DS/media%) permite valorar de forma cuantitativa la anisocitosis. Su principal utilidad clínica hasta hace poco era contribuir al diagnóstico de anemia ferropénica cuando se encontraba elevado. Sin embargo, a partir del estudio de Felker et al (2007) [10] se ha comunicado de forma repetida su relación con la mortalidad. Esta relación se ha comprobado en circunstancias muy diversas: estudios poblacionales en sujetos aparentemente sanos [28,30]; enfermos hospitalizados [16]; servicios generales de medicina interna [24]; cuidados intensivos [3,15]; shock séptico [32]; neumonía adquirida en la comunidad [22]; tromboembolismo pulmonar [37]; insuficiencia cardíaca [1,6]; fractura de cadera y otros traumatismos [12,23]; cardiopatía isquémica [9,14]; ictus [19] y cáncer de pulmón [18].

Los estudios que demuestran la relación entre el ADE y un mal pronóstico han sido realizados tanto en enfermos ambulatorios como ingresados, con un aumento de mortalidad tanto en el hospital como después de un seguimiento tras el alta. En muchos de estos estudios se trata de un elevado número de pacientes procedentes de bases de datos, cuyo objetivo es confirmar la relación entre ADE y mortalidad [6, 9, 14,16,19,20, 22, 23,28,30]. Sin embargo, no está claro el porqué de dicha asociación, en varios trabajos se interpreta que el ADE es un indicador global del estado general [23] mientras que otros consideran que se trata de un marcador del estado de nutrición y de la respuesta inflamatoria [3,20]. Nuestro objetivo es estudiar a través de qué factores se relaciona el aumento del ADE con la mortalidad, si es a través del tipo de enfermedad y de la comorbilidad, o por las concentraciones de hemoglobina, los índices hematimétricos (VCM, HCM y CHCM), el metabolismo del hierro y de la vitamina B12, o por el estado de nutrición, la reacción de fase aguda y la disfunción de órganos.

Material y Método

Incluimos a 310 enfermos ingresados en el Hospital Universitario de Canarias durante los años 2010 y 2011; 159 varones y 51 mujeres, con edades comprendidas entre los 61 y 99 años (edad media de 78±0.4).

Comorbilidad

Las enfermedades y los factores de riesgo cardiovascular se recogieron en relación con el diagnóstico al alta. Eran frecuentes los antecedentes de enfermedad cardiovascular: enfermedad coronaria, 67 (21.6%), ictus cerebral, 59 (19%) y arteriopatía periférica, 73 (23.5%); y los factores de riesgo vascular: hipertensión, 87 (28.1%), hiperlipidemia, 145 (46.8%), obesidad índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², 87 (28.1%), diabetes mellitus, 142 (45.8%) y tabaco, 92 (29.7%). Otras enfermedades: insuficiencia cardíaca, 134 (43%); EPOC, 66 (21.3 %); cáncer, 39 (12.6 %); consumo excesivo de alcohol, 36 (11.6%); cirrosis, 14 (4.5%) e insuficiencia renal crónica en 124 pacientes (40%). El deterioro cognitivo se valoró mediante el test de Pfeiffer en 289 pacientes [31] de los que 83 (28.7 %) tuvieron más de 3 puntos; en los 21 restantes fue imposible aplicar el test, pero 8 habían sido diagnosticados previamente de demencia. Las infecciones más frecuentes fueron neumonía en 95 (30.6%) e infección urinaria en 44 casos (14.2%). La sepsis, definida como dos o más criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y evidencia de infección [5], estaba presente en 134 casos (43.2%). También se calculó el índice de comorbilidad de Charlson (sin edad) [7].

Valoración del estado de nutrición

Se interrogó por la presencia de anorexia y disminución de la ingesta de alimentos durante el último año. Se calculó el IMC (peso/talla²). Se midió el perímetro braquial (PB) y el pliegue cutáneo del tríceps (PCT) mediante un lipocalibre tipo Holtain y se calculó el área muscular del brazo (AMB) [4]. Los datos antropométricos se compararon con los de la población occidental de las Islas Canarias para adultos de igual edad y sexo [13]. Se realizó una valoración subjetiva del estado de nutrición (VNS) analizando la atrofia de masa muscular del músculo temporal, de las EEII y de las EEII así como la pérdida de grasa en la bola de Bichat y en el abdomen. Sumando 1 ó 2 dos puntos según el grado de atrofia en cada zona estudiada se realiza un índice que oscila entre 0 y 10 puntos; 3 y 4 puntos indican desnutrición moderada y 5 o más intensa. También calculamos de forma separada la VNS del músculo (0-6 puntos) de la grasa (0-4 puntos) [34].

Se determinaron las concentraciones de folato, B12, prealbúmina, albúmina e IGF-1, colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y homocisteína en suero. También reactantes de fase aguda como α 1antitripsina, ferritina, fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR).

Tabla 1

Tabla 1 Relación entre comorbilidad, nutrición, disfunción de órganos y alteraciones de la hematimetría y un ADE <14%. Supervivencia a largo plazo de dichos factores.

Riesgo Relativo de tener una ADE >14%				Riesgo Relativo de morir (Kaplan y Meyer)		
Sí (%ADE>14)/No (% ADE>14)	X2c	(p)	RR (CI 95%)	log Rank (p)	RR (CI 95%)	
ADE>14%				15.2	<0.001	2.15 (1.45-3.19)
Varón	159(59.75%)/151(58.9%)	0.00	0.977	4.23	0.040	1.45 (1.01-2.07)
Edad≥85 años	63(55.6%)/247(60.3%)	0.30	0.586	9.83	0.002	1.83 (1.25-2.69)
Enfermedad						
Cáncer	39(66.7%)/271(58.3%)	0.67	0.412	29.5	<0.001	3.09 (2.01-4.75)
Demencia	39(64.1%)/271(58.7%)	0.22	0.637	21.9	<0.001	2.60 (1.71-3.94)
Diabetes	160(66.3%)/150(52.0%)	5.94	0.015	1.81 (1.15-2.87)	0.54	0.461
Cirrosis	14(85.7%)/296(58.1%)	3.16	0.076	4.10	0.043	1.99 (1.01-3.93)
Insuficiencia renal	124(72.6%)/186(50.5%)	14.1	<0.001	2.59 (1.59-4.22)	9.78	0.002
Charlson>2	258(64.7%)/52(32.7%)	17.1	<0.001	3.78 (2.01-7.12)	14.2	<0.001
PCR>90 mg/l	97(64.9%)/213(55.8%)	1.51	0.219	9.76	0.002	1.95 (1.27-2.99)
Nutrición						
IMC<25 kg/m2	103(57.3%)/183(58.5%)	0.01	0.94	8.16	0.004	1.72 (1.18-2.52)
VNS >4	134(62.7%)/176(56.8%)	0.86	0.355	22.2	<0.001	2.31 (1.61-3.31)
Colesterol<100mg/dl	29(96.63%)/275(55.3%)	16.8	<0.001	22.6 (3.04-169)	11.5	0.001
Albúmina<2.8 g/dl	60(78.3%)/246(54.5)	10.4	0.001	3.02 (1.56-5.87)	11.2	0.001
Caminar<300 m/d	147(51.0%)/163(66.9%)	7.41	0.007	1.94 (1.22-3.07)	16.5	<0.001
TM6M <1.2m/s	289(60.9)/289(38.1%)	4.21	0.040	2.53 (1.01-6.3)	4.49	0.034
Fuerza <33pctil	206(60.2%)/104(57.7%)	0.09	0.763	25.2	<0.001	2.42 (1.69-3.46)
Disfunción de órganos						
SOFA>2	52(76.9%)/258(55.8%)	7.14	0.008	2.64 (1.32-5.26)	8.86	0.003
PaO2/FiO2<400	32(84.4%)/278(56.5%)	8.14	0.004	4.16 (1.56-11.1)	1.76	0.184
Taquipnea≥18/m	170(64.7%)/139(52.5%)	4.21	0.040	1.66 (1.05-2.62)	4.99	0.025
Hipotensión (≤90)	44(81.8%)/266(55.6%)	9.67	0.002	3.59 (1.61-8.01)	9.25	0.002
Creatinina>1.2mg/dl	130(70%)/179(51.4%)	10.0	0.002	2.21 (1.37-3.55)	10.2	0.001
FA≥100 UI/l	102(71.6%)/200(53.5%)	8.42	0.004	2.19 (1.31-3.65)	8.28	0.004
Hematimetría						
Hb<m12-v13g/dl	196(70.4%)/114(40.4%)	25.8	<0.001	3.75 (2.26-6.23)	16.7	<0.001
VCM< 80 fl	33(90.1%)/277 (55.6%)	13.8	<0.001	7.98 (2.39-27.0)	0.03	0.854
HCM<29.4 pg	124 (73.4%)/186 (50%)	15.9	<0.001	2.75 (1.67-4.50)	5.35	0.021
CHCM<33.1 g/dl	124(77.4%)/186(47.3%)	26.7	<0.001	3.81 (2.29-6.36)	7.65	0.006
B12>1000 pg/ml	45(71.1%)/252(56.75%)	2.69	0.101	5.66	0.017	1.71 (1.09-2.68)
Ferritina<50 ng/ml	30(86.7%)/274(56.2%)	9.17	0.002	5.07 (1.72-14.9)	2.59	0.108
Ferritina<50 o>500	62(64.5%)/212(64.5%)	1.83	0.176	4.86	0.028	1.61 (1.05-2.47)

Tabla 1.-Notas

Sí (%ADE>14)/ No (% ADE>14)= Número de pacientes que presentan la condición (porcentaje con aumento del ADE)/Número sin la condición (porcentaje con aumento del ADE); X2c=Chi cuadrado con corrección para la continuidad; IMC= Índice de Masa Corporal; VNS≥4= Valoración Nutricional Subjetiva ≥4 (desnutrición intensa); TM6M=Test de la marcha de 6 minutos; PCR= Proteína C Reactiva; SOFA= Sequential organ failure assessment (Valoración secuencial del fallo de órganos); Hb<m12-v13g/dl= hemoglobina inferior a 12 g/dl en mujeres y a 13 g/dl en varones; VCM= Volumen Corpuscular Medio; HCM= Hemoglobina Corpuscular Media; CHCM= Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; HCM<29.4 and CHCM <33.1 representan los dos quintiles más bajos (percentil 40°); PAS= Presión Arterial Sistólica; Hipotension= Presión Arterial Sistólica ≤ 90 mmHg; FA= Fosfatasa Alcalina.

Con sombra gris están las variables que se relacionan tanto con un aumento del ADE como con un aumento de la mortalidad a largo plazo.

Valoración funcional de la actividad muscular.

En todos los enfermos se midió la fuerza de la mano dominante con un dinamómetro de tipo Collin, seleccionando la mejor de tres determinaciones. Los valores se transformaron en forma de percentiles en cada sexo, separando los enfermos que estaban por encima y por debajo del percentil 33°. En 175 pacientes se realizó el test de la marcha de 6 minutos, mientras que los 135 restantes fueron incapaces de realizar la prueba [2,8]. Se interrogó por la capacidad para caminar cada día (cama sillón, 30 m, 300 m y 3000m), y para subir escaleras.

Análisis

Se extrajeron muestras para análisis de sangre a las 8.00 de la mañana posterior al ingreso. Se determinaron datos del estado de nutrición como albúmina, colesterol total, HDL y LDL, vitamina B12 y ácido fólico; reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR), ferritina y fibrinógeno; y

pruebas de función renal y hepática como creatinina sérica, BUN, bilirrubina, fosfatasa alcalina, actividad de la protrombina (Quick) LDH, ASAT, ALAT y GGT.

La hemoglobina y los índices VCM, HCM y CHCM se determinaron mediante un autoanalizador Beckman; los índices hematimétricos se calcularon HCM = Hb/nº hematíes, CHCM = Hb/Hcto, mientras que el VCM se midió de forma directa. La amplitud de la distribución de los hematíes se midió como el coeficiente de variación del volumen eritrocitario ([desviación estándar/media]x100%).

Función de órganos

Se valoró la función de órganos mediante el cálculo del SOFA (sequential-related organ failure assessment) basado en seis datos: 1) PaO₂/Fio₂; 2) recuento de plaquetas; 3) bilirrubina; 4) hipotensión; 5) escala de Glasgow; y 6) creatinina [36].

Tabla 2:

El aumento del ADE (>14%) tiene valor predictivo independiente de mortalidad a largo plazo (análisis multivariante, regresión de Cox).

	Wald	p	RR (IC 95%)
Cáncer	18.8	<0.001	2.74 (1.74-4.31)
TM6M no realizado	16.3	<0.001	2.25 (1.52-3.34)
PCR>90 mg/l	9.83	0.002	2.11 (1.32-3.37)
Hipotensión PAS≤90	7.71	0.005	1.96 (1.22-3.16)
ADE>14%	7.50	0.006	1.79 (1.18-2.71)
Creatinina> 1.2 mg/dl	6.35	0.012	1.62 (1.11-2.36)
Dinamometría <33 pctl	5.86	0.015	1.68 (1.10-2.55)
VNS>4	5.15	0.023	1.25 (1.03-1.52)
Charlson>2	4.80	0.029	2.78 (1.11-6.96)

Tabla 2 Variables incluidas:

Edad≥85 años, colesterol≤100 mg/dl, PCR >90 mg/l, hemoglobina<12g/dl en mujeres y 13g/dl en varones, ADE>14%, creatinina≥1.2 g/dl, albúmina sérica <2.8 g/dl, Valoración Nutricional Subjetiva>4 (malnutrición intensa), fuerza de la mano (dinamometría) <percentil 33°, Imposibilidad para realizar el test de la marcha de 6 minutos, anorexia, cáncer, demencia, Charlson >2, SOFA>2, Hipotensión PAS≤90 mm Hg

Análisis estadístico (SPSS15.0).

Como la variable principal (ADE) no tiene una distribución normal, $p < 0.001$ en la prueba de Kolmogorov Smirnov, hemos utilizado test no paramétricos: Chi2, U de Mann Witney y Correlación de Spearman. Se utilizó la prueba de regresión logística para dilucidar que variables tenían valor predictivo independiente de morir en el hospital. Después del alta del hospital los enfermos fueron seguidos mediante llamada telefónica. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y la prueba de "log Rank" para valorar diferencias en la supervivencia a largo plazo y análisis de regresión de Cox para discernir que variables tienen valor pronóstico independiente. El estudio fue aprobado por el comité de investigación del hospital. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

Resultados

Los valores de la ADE oscilaron entre 12, el más bajo y 31 el más alto. La distribución de la ADE fue la siguiente, 12-13: 62 (20%); 14-15: 109 (35.2%); 16-17: 71 (22.9%); y 18-31: 68 (21.9%) enfermos; 184 (59.4%) tuvieron una ADE superior a 14%.

Valor pronóstico de la ADE a corto y largo plazo

La mortalidad durante el ingreso aumentó de forma paralela a los valores de la ADE. En los que tenían una ADE 12-13, la mortalidad fue 6.5%; ADE 14-15, 9.2%; ADE 16-17, 16.9%; y ADE 18-31, 22.1% ($p = 0.003$). En los que tenían una ADE mayor de 14 la mortalidad fue 17.9%, mientras que si la ADE era igual o menor a 14, la mortalidad era 6.3% (RR 3.23 (1.44-7.25)). Durante el seguimiento a partir del ingreso (media de 719 ± 37 días) fallecieron 125 enfermos alcanzándose la mediana (50% de mortalidad) a los 615 días. La mortalidad a largo plazo también fue proporcional al aumento del ADE (fig. 1).

Elegimos como punto de corte un ADE mayor de 14% porque es el que mejor se relaciona con el riesgo de morir a largo plazo (RR 2.15 (1.45-3.19), frente a un ADE mayor de 15% (RR 1.73 (1.21-2.47)) y a un ADE mayor de 16 (RR 1.72 (1.21-2.45)).

Con que factores se relaciona el aumento de la ADE

Como se observa en la tabla 1, ni el sexo ni la edad avanzada se asociaron con aumento de la ADE. Sin embargo, no encontramos relación con el antecedente de enfermedad coronaria o de ACV ni con el índice tobillo brazo (ITB), tampoco con la obesidad (IMC > 30), aumento del colesterol ni con la hipertensión arterial, y sí, en cambio, con el diagnóstico de diabetes mellitus. No encontramos asociación del ADE con el diagnóstico de sepsis, neumonía, infección urinaria o EPOC, tampoco con neoplasia, demencia o síndrome confusional agudo; y sí con la insuficiencia renal, creatinina superior a

1.4 mg/dl y BUN mayor de 30 mg/dl, y con. También con la comorbilidad con un índice de Charlson superior a 2. Encontramos relación entre una ADE mayor de 15 y algunas alteraciones del estado de nutrición como la pérdida de masa muscular en la VNS y con alteraciones de la función muscular como incapacidad para caminar 300 m o una velocidad en el test de la marcha inferior a 1.2 m/s; también con una albúmina inferior a 2.8 mg/dl y con un colesterol menor de 100 mg/dl.

Una ADE mayor de 14 se relacionó con la presencia de anemia (hemoglobina inferior a 12 g/dl en la mujer y a 13 g/dl en el varón), también con un VCM menor de 80 fl, una HCM menor de 29.4 pg (2º quintil), una CHCM menor de < 33.1 g/dl (2º quintil) y con una ferritina inferior a 50 ng/ml. También con la disfunción de órganos con un SOFA de 3 o superior, con la taquipnea (frecuencia respiratoria de 18/m o más), con la hipotensión arterial (PA sistólica de 90 mm Hg o menos) y con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 400. También con un aumento de la fosfatasa alcalina. Encontramos una ADE aumentada de forma significativa (U de Mann Whitney) en los enfermos con insuficiencia cardíaca ($p = 0.028$), cirrosis hepática ($p = 0.015$), diabetes mellitus ($p = 0.004$), insuficiencia renal ($p < 0.001$), edemas ($p = 0.013$), anemia ($p < 0.001$), en los que tienen atrofia del músculo temporal ($p = 0.033$), un punto o más en la VNS muscular, ($p = 0.022$) y en los que no pueden caminar 300 m/día ($p = 0.022$) o no pueden realizar el test de la marcha ($p = 0.038$).

La ADE correlacionó (correlación de Spearman) de forma significativa y negativa con la PAS ($p < 0.001$), el colesterol total ($p < 0.001$), HDL ($p = 0.008$) y LDL ($p < 0.001$), con el consumo de tabaco (IPA) ($p = 0.015$), la hemoglobina ($p < 0.001$), la ferritina ($p < 0.001$), la albúmina ($p = 0.035$), y de forma positiva con el BUN ($p < 0.001$), la creatinina ($p = 0.002$), la vitamina B12 ($p = 0.030$), la fosfatasa alcalina ($p < 0.001$), la GGT ($p = 0.002$), la LDH ($p = 0.041$), la frecuencia respiratoria ($p = 0.001$), la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0.009$), el SOFA ($p = 0.002$) y el índice de Charlson ($p < 0.001$).

Valor pronóstico a largo plazo

Encontramos que las siguientes variables se asociaron con aumento de la ADE y con una mayor mortalidad en el seguimiento a largo plazo: diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, un índice de Charlson superior a 2 puntos, disminución de la albúmina y del colesterol total, menor de 100 mg/dl, incapacidad para caminar, anemia, alteración de los índices eritrocitarios (VCM, HCM y CHM), SOFA de 3 o más puntos, taquipnea de 18/m o más, hipotensión arterial con sistólica de 90 mm Hg o menos y una fosfatasa alcalina mayor de 100 UI/l.

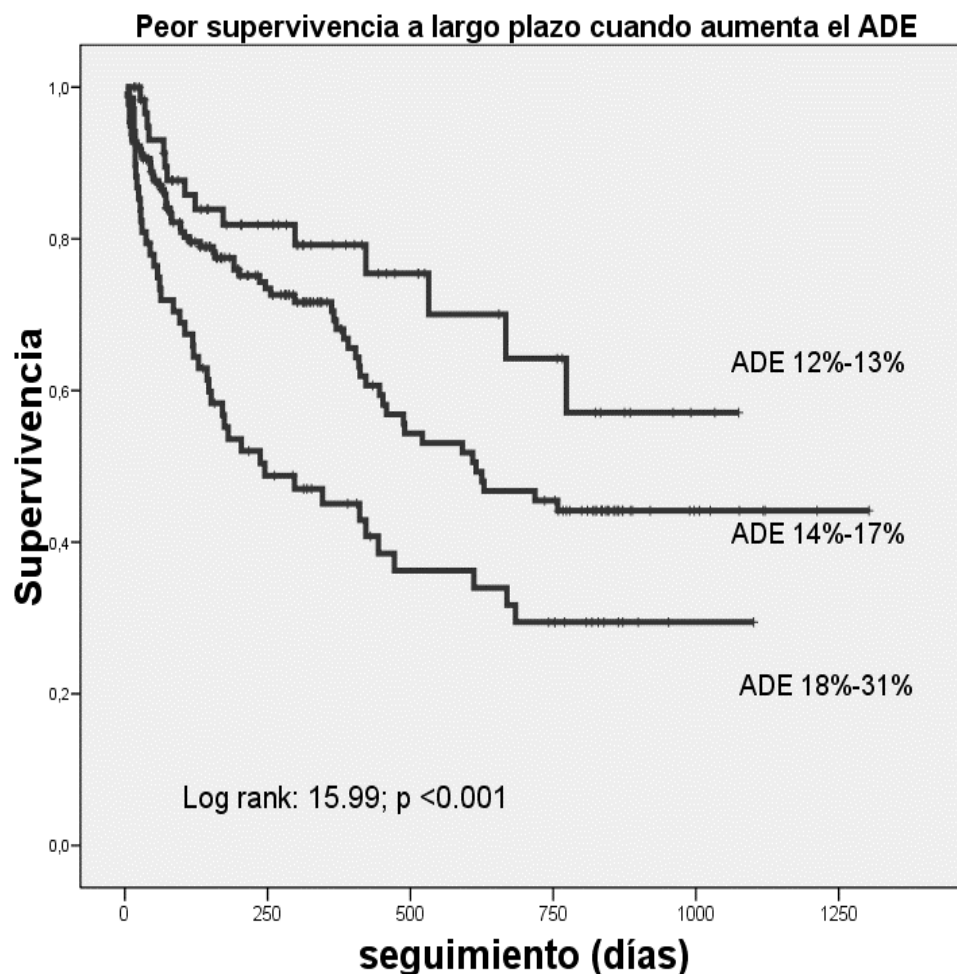


Fig. 1: A medida que aumenta el ADE empeora de forma progresiva la supervivencia a largo plazo

Otras variables no se asociaron con aumento de la ADE, pero sí que lo hicieron con una mayor mortalidad en el seguimiento, como neoplasia, síndrome confusional agudo, demencia, alteración de la conciencia con un Glasgow menor de 15, anorexia, IMC inferior a 25 kg/m², valoración nutricional subjetiva superior a 4 puntos, fuerza de la mano inferior al percentil 33°, una PCR mayor de 90 mg/l y una bilirrubina superior a 1 mg/dl.

Análisis multivariante.

Se estudió, mediante regresión de Cox, el valor predictivo de mortalidad de las siguientes variables: ADE mayor de 14%, edad de 85 años o mayor, colesterol inferior a 100 mg/dl, PCR mayor de 90 mg/l, cáncer, anemia, creatinina mayor de 1.2 mg/dl, albúmina inferior a 2.8 g/dl, anorexia, desnutrición intensa en la VNS, una dinamometría inferior al percentil 35, no haber podido realizar el test de la marcha de 6 minutos, un índice de Charlson superior a 2, un punto o más en el SOFA e hipotensión al ingreso por debajo de 90 mm Hg. Fueron variables con valor predictivo

independiente: ADE mayor de 14%, PCR mayor de 90 mg/l, creatinina mayor de 1.2 mg/dl, desnutrición intensa en la VNS, una dinamometría inferior al percentil 33°, no haber podido realizar el test de la marcha de 6 minutos, un índice de Charlson superior a 2, e hipotensión al ingreso por debajo de 90 mm Hg (Tabla 2).

En el caso de la anemia cuando se estratificó en dos grupos, pacientes con y sin anemia resultó que la ADE mayor de 14% tenía valor predictivo independiente de mortalidad en aquellos que no tenían anemia. Además cuando se analizó la relación de la mortalidad con la anemia y con una ADE mayor de 14%, ésta tenía valor predictivo independiente de la anemia

Discusión

En pacientes ancianos ingresados por causas diversas en un servicio de medicina interna, hemos corroborado como el aumento de la amplitud de la distribución de los hematíes se relaciona de forma directa con la mortalidad. Se analizan las posibles

causas y cómo podrían influir en el pronóstico, o bien, si el valor pronóstico de la ADE es independiente.

Aunque inicialmente se pensó que el valor pronóstico del aumento de la ADE era específico de la insuficiencia cardíaca, hoy sabemos que ocurre en enfermedades muy diversas agudas y crónicas como cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica, pancreatitis aguda, sepsis, insuficiencia renal, EPOC, hipertensión pulmonar, enfermedad tromboembólica, cáncer de pulmón y traumatismos. También se ha encontrado en series muy amplias de sujetos aparentemente sanos de la población general, en enfermos hospitalizados sin clasificar por diagnósticos, en enfermos ingresados en cuidados intensivos, y en todas las edades, tanto en ancianos como en niños [1, 3, 6, 9,10, 12, 14-16, 19, 20, 22-25,28,30, 32, 37]. El que aparezca en circunstancias tan diversas sugiere que el valor pronóstico de la ADE no es específico de ninguna y que pueden ser muchos los factores que se asocian a su aumento. Todos los estudios concuerdan en que no está claro el mecanismo por el que se asocia con un peor pronóstico y en que son muchos los factores que se relacionan con un aumento del ADE [1, 10,16, 23].

En nuestro estudio el aumento de la ADE se asocia con muy diversos factores; con enfermedades como: insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática e insuficiencia renal, y con el aumento de la creatinina y del BUN. Son enfermedades que se asocian a congestión lo que explica la relación de la ADE con edemas e hipoalbuminemia. Sin embargo, no hemos encontrado relación con la disminución del Na^+ , que se asocia con frecuencia a los estados congestivos. También hemos encontrado un aumento de la ADE en relación con la comorbilidad valorada con el índice de Charlson.

También aumenta en relación con la desnutrición, sugerida por la atrofia del músculo temporal y la alteración del componente muscular de la valoración nutricional subjetiva, la limitación en el test de la marcha y la disminución de la albúmina y del colesterol. Se ha descrito un síndrome de malnutrición-inflamación con sarcopenia asociado a enfermedades inflamatorias crónicas y en especial a la insuficiencia renal crónica en diálisis [17].

Una de las causas más referidas de aumento de la ADE es la disminución de la hemoglobina. La anemia puede dar lugar a aumento de la ADE por mecanismos diversos. Es característica de las anemias ferropénicas por pérdidas crónicas de sangre, así, encontramos un aumento llamativo (87%) cuando la ferritina es inferior a 50 $\mu\text{g/l}$; también en la hemólisis debido al aumento de los reticulocitos. La carencia de ácido fólico y de vitamina B12 también puede aumentar el ADE alterando la hematopoyesis, sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado relación entre

el fólico y el ADE, y es el aumento de la B12 quien se asocia con anisocitosis. El aumento de la B12 se ha relacionado con la reacción de fase aguda por inflamación y se ha descrito como causa de aumento de la mortalidad en ancianos hospitalizados [33].

Por último, el aumento de la ADE se asoció con datos de insuficiencia de órganos con aumento del SOFA, taquipnea, alteración de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, insuficiencia renal e hipotensión arterial, lo que contribuye mucho a explicar el porqué del aumento de la mortalidad.

Algunos de los datos asociados a aumento de la ADE se pueden identificar con varias de las alteraciones comentadas, el aumento de la fosfatasa alcalina puede ser debido a enfermedad hepática, pero también a congestión por insuficiencia cardíaca, a inflamación y sepsis, y a metástasis hepáticas y óseas por una neoplasia. La menor capacidad para caminar puede ser debida a desnutrición con disminución de la masa muscular, pero también a afectación del estado general durante la convalecencia de una enfermedad aguda en un anciano. Además la inmovilidad causará atrofia muscular por desuso.

Conclusiones

En los últimos años se han descrito múltiples factores que aumentan la ADE: anemia, alta comorbilidad, disfunción de órganos, disminución de la albúmina y del colesterol, aumento de la PCR, escasa movilidad y tabaco [11, 18,19, 21, 24, 26, 27,29, 30, 35]. A la vista de que con la ADE se asocian graves enfermedades, elevada comorbilidad, inflamación, desnutrición, anemia y alteración de la función de órganos no es de extrañar que se asocie con un mal pronóstico. Lo llamativo es que cuando se ajusta por todos ellos, la ADE sigue manteniendo su valor predictivo independiente, lo que sigue planteando un cierto interrogante acerca de su causa y su valor pronóstico. Es difícil entender como un concepto estadístico, el coeficiente de variación, puede tener un valor predictivo independiente. Sin duda debe de estar relacionado con algún hecho biológico y significa, probablemente, que nos falta todavía encontrar un mecanismo más que relacione La ADE con la mortalidad.

Pero lo importante es reconocer que la ADE, considerada hasta ahora como un subproducto del autoanálisis y con escaso valor clínico, sin ningún coste posee un valor pronóstico que puede ser utilizado en la clínica. Este valor pronóstico expresa la integración en el hematíe del efecto de factores muy heterogéneos, enfermedad, desnutrición y disfunción de órganos y la respuesta del hematíe aumentando de tamaño de forma heterogénea

Bibliografía

- Allen, GM Felker, MR Mehra, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner, Schwartz TA, Adams KF Jr. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16: 230-8.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-725
- Bazick HS, Chang D, MahRDWvappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all - cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011; 39: 1913-21
- Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enteral Nutr.* 1977;1:11-22.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101:1644-55
- Cauthen CA, Tong W, A Jain, 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
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83
- Chau N, Pétry D, Bourgkard E, Huguenin P, Remy E, André JM. Comparison between estimates of hand volume and hand strengths with sex and age with and without anthropometric data in healthy working people. *Eur J Epidemiol.* 1997;13:309-16
- Dabbah S, Hammerman H, W Markiewicz, D. Aronson Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am j Cardiol.* 2010; 105: 312-7
- Felker A, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson, Granger CB; CHARM Investigators. 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
- Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti 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
- Garbharran U, Chinthapalli S, Hopper I, George M, Back DL, Dockery F. Red cell distribution width is an independent predictor of mortality in hip fracture. *Age Ageing.* 2013; 42: 258-61
- González Hermoso F, Porta Aznárez RM, Herrero Segura A. Results of an anthropometric study of the adult Canarian population. *Nutr Hosp.* 1990;5:238-48
- Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Karacimen D, Ugur M, Türer A, M, Ayhan E, Akgül Bozbay or, Uslu N. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: 3-year follow-up. *Coron Artery Dis.* 2012; 23: 330-6
- Hunziker S, Celi, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care.* 2012; 16: R89
- Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. *Am J Med.* 2012; 125: 283-91
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1507-19
- Kim J Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Heo JH. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost.* 2012; 108: 349-56
- Kim J, Kim K, Lee JH, Jo YH, Rhee JE, Kim TY, Kang KW, Kim YJ, Hwang SS, Jang HY. Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012;83:1248-52
- Koma and Onishi to, Matsuoka H, Oda N, N Yokota, Matsumoto Y, Koyama M, Okada N, Nakashima N, Masuya D, Yoshimatsu, H, Suzuki and . Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One.* 2013 Nov 11; 8 (11): e80240. DOI: 10.1371/journal.pone.0080240
- Lam AP, Gundabolu K, Sridharan A, Jain R, Msaouel P, Chrysosfakis G, Yu Y, Friedman E,

- Price E, Schrier S, Verma AK. Multiplicative interaction between mean corpuscular volume and red cell distribution width in predicting mortality of elderly patients with and without anemia. *Am J Hematol.* 2013;88:E245-9
22. Lee JH, Chung HJ, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kim YJ, Kang KW. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *Am j Emerg Med.* 2013; 31: 72-9
23. Majercik Fox S, Knight S, Horne BD. Red cell distribution width is predictive of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74: 1021-6
24. Martínez-Velilla N, Ibáñez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age (Dordr).* 2012;34:717-23
25. Massin MM. Relation between red cell distribution width and clinical outcome after surgery for congenital heart disease in children. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:1021-5
26. Núñez J, Núñez E, Rizopoulos D, Miñana G, Bodí V, Bondanza L, Husser O, Merlos P, Santas E, Pascual-Figal D, Chorro FJ, Sanchis J. Red Blood Cell Distribution Width Is Longitudinally Associated With Mortality and Anemia in Heart Failure Patients. *Circ J.* 2013; doi: 10.1253/circj.CJ-13-0630
27. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, Kang SW, Choi KH, Yoo TH. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:589-94
28. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 515-23
29. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, Bandinelli S, Phillips CS, Yu B, Connelly S, Shlipak MG, Chaves PH, Launer LJ, Ershler WB, Harris TB, Longo DL, Guralnik JM. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:258-65
30. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 588-94
31. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficits in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 433-441
32. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *J Intensive Care Med.* 2013; 28: 307-13
33. Svirid S, Khalaila R, Daher S, Bayya A, Linton DM, Stav I, van Heerden PV. Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr.* 2012;31:53-9
34. Tormo A, Santolaria F, González-Reimers E, Oramas J, Rodríguez Rodríguez E. Short-term prognostic value of subjective nutritional assessment in general medical patients. *Journal of Nutritional Medicine* 1994; 4: 287-295
35. Tziakas D, Chalikias G, Grapsa A, Gioka T, Tentis I, Konstantinides S. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012;51:243-54
36. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-10
37. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, Altay H, Cinar Z, Tandogan I, Yilmaz MB. 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