Editorial

Determinación del ancho de distribución eritrocitaria. Utilidad en la insuficiencia cardiaca

Red Cell Distribution Width Measurement: What Role Does It Have in Heart Failure?

Roland R.J. van Kimmenade^a y James L. Januzzi^{b,*}^a Department of Cardiology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos^b Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 17 de mayo de 2012

Durante la última década ha habido una verdadera explosión de estudios que han examinado diversos biomarcadores pronósticos en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Algunos de estos biomarcadores, como los péptidos natriuréticos, reflejan directamente procesos fisiopatológicos en el diagnóstico, mientras que los vínculos pronósticos con otros «biomarcadores de insuficiencia cardiaca» siguen estando peor definidos.

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Bonaque et al¹ presentan sus datos, que ponen de relieve el valor pronóstico del ancho de distribución eritrocitaria (ADE) en 698 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. En los análisis con ajuste, el ADE predijo la mortalidad y la hospitalización en la insuficiencia cardiaca crónica y reclasificó el riesgo en mayor medida que lo obtenido con las variables estándar. Los autores identificaron también un valor de corte práctico del ADE del 15,4% (que prácticamente concuerda con lo que indican estudios previos del ADE) como límite superior de referencia para este curioso «biomarcador». Su estudio confirma la asociación anteriormente establecida entre el ADE y la morbilidad o mortalidad en individuos que presentan una amplia gama de enfermedades cardiovasculares.

Tras la publicación inicial de Felker et al² en 2007, en la que se describió la observación fortuita de que el ADE era un potente predictor independiente del pronóstico de la insuficiencia cardiaca (y es importante señalar que mejor que otros parámetros de anemia, como la concentración de hemoglobina), el ADE atrajo el interés de diversos investigadores clínicos que trabajaban en este campo. Se ha observado que el ADE es un predictor independiente y consistente de la evolución clínica para una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares, entre las que se encuentra la insuficiencia cardiaca. La cuestión clave ahora es si el ADE debe determinarse de manera sistemática para el manejo de estos pacientes, tal como proponen Bonaque et al.

Recientemente hemos propuesto cuatro condiciones que creemos que debe cumplir cualquier nuevo biomarcador de la insuficiencia cardiaca para que alcance trascendencia clínica y se

utilice ampliamente³. En este contexto, vale la pena y tiene importancia evaluar el ADE para verificar si cumple esas condiciones.

En primer lugar, señalábamos que «los métodos estadísticos con los que se investiga cualquier nuevo biomarcador deben ser completos e incluir comparaciones estadísticamente potentes con otros biomarcadores ya establecidos, y que el nuevo marcador debe evaluarse en una amplia gama de pacientes». En el presente estudio, Bonaque et al utilizaron métodos estadísticos rigurosos, pero, lamentablemente, no examinaron el valor pronóstico del ADE en comparación con los péptidos natriuréticos, que son el «patrón de referencia» para el pronóstico de la insuficiencia cardiaca⁴. No obstante, indudablemente otros autores han puesto de relieve el valor pronóstico adicional del ADE añadido al del péptido natriurético tipo B o la fracción aminoterminal de su propéptido^{5,6}.

En segundo lugar, señalábamos que «para que un nuevo biomarcador resulte útil, su determinación debe realizarse con facilidad y en corto tiempo y proporcionar una exactitud aceptable, con una variación biológica definida y una imprecisión analítica baja». Aunque es un parámetro ampliamente determinado en la práctica clínica habitual, los valores de imprecisión del ADE no se han definido y no se conoce la variabilidad biológica del biomarcador, crucial para saber si debe determinarse de manera seriada. Así pues, aunque el ADE es ya un parámetro aceptado para sus aplicaciones hematológicas, hay importantes limitaciones para su uso en la evaluación y el manejo de la insuficiencia cardiaca.

Realizadas estas dos consideraciones iniciales, la situación resulta, lamentablemente, aún más compleja: tal como argumentamos en nuestro planteamiento, «todo nuevo biomarcador clínicamente relevante en la insuficiencia cardiaca debe reflejar principalmente un proceso o procesos fisio(pato)lógicos importantes que intervengan en la insuficiencia cardiaca y en su progresión, si bien el uso de un biomarcador originado fuera del miocardio es aceptable si dicho biomarcador proporciona de manera independiente una información relevante para el diagnóstico, el pronóstico, la progresión o el tratamiento de la insuficiencia cardiaca». Un ejemplo ilustrativo de esta última regla sería el uso de biomarcadores renales para la estratificación del riesgo y el manejo de la insuficiencia cardiaca: aunque de por sí no están estrictamente relacionados con la «insuficiencia cardiaca», la estrecha interrelación de los sistemas cardiaco y renal, desde un punto de vista fisiopatológico, pronóstico y terapéutico, hace que la determinación

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.12.006>, Rev Esp Cardiol. 2012;65:606-12.

* Autor para correspondencia: Massachusetts General Hospital, Yawkey 5984, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, Estados Unidos.

Correo electrónico: JJanuzzi@Partners.org (J.L. Januzzi).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

de estos biomarcadores (como el filtrado glomerular) en un paciente con insuficiencia cardiaca resulte muy lógica. Por el contrario, continúa sin estar nada claro qué es lo que refleja el ADE en nuestros pacientes con insuficiencia cardiaca.

El ADE no es una molécula, sino un concepto estadístico: es una medida de la variación existente en el volumen de los hematíes, que se introdujo inicialmente como ayuda para el estudio diagnóstico de la anemia normocítica. En la insuficiencia cardiaca, la anemia está presente con frecuencia y se asocia a mal pronóstico⁷, a menudo en relación con la enfermedad renal o la resistencia a la eritropoyetina en estos pacientes⁸, pero tanto nosotros como otros autores hemos demostrado que el valor pronóstico del ADE va más allá del de la presencia y la gravedad de la anemia. Recientemente, Emans et al⁹ han puesto de relieve que el ADE se asociaba a la disponibilidad funcional de hierro, la actividad eritropoyética y la interleucina 6 en sus pacientes con insuficiencia cardiaca anémicos y con enfermedad renal crónica, y estos resultados concuerdan con los de Allen et al¹⁰, que observaron también una asociación entre la elevación del ADE y el estrés inflamatorio, así como con el deterioro de la movilización del hierro. En consecuencia, es posible que el ADE refleje simplemente la inflamación como parte del denominado «síndrome de anemia cardiorenal»¹¹. Por otro lado, dadas las relaciones entre el ADE y la evolución clínica incluso en sujetos normales^{12,13}, esto resulta difícil de sostener.

Dicho esto, nuestro cuarto criterio es la continuación lógica: «para que cualquier nuevo biomarcador llegue a adquirir trascendencia clínica, debe aportar una información útil para los prestadores de asistencia y los pacientes, de manera que facilite establecer o rechazar un diagnóstico de modo más rápido y fiable y una estimación más exacta del pronóstico o permita informar estrategias terapéuticas más exitosas». El ADE parece tener valor pronóstico, pero esa es una observación vacía si no es posible modificar ese riesgo; por consiguiente, a menos que se esclarezcan las razones del valor del ADE interpretando su mecanismo, y mientras ello no sea posible, no se podrá derivar de ella y verificar la aplicación de una consecuencia terapéutica. Este es el siguiente paso necesario en la investigación relativa al ADE en la insuficiencia cardiaca.

En resumen, Bonaque et al han añadido un excelente nuevo capítulo a la historia intrigante del ADE en la enfermedad cardiovascular. Aunque el ADE ha impresionado repetidas veces por su capacidad de predecir la evolución clínica adversa, esto parece ser lo único que está claro respecto a ella. Así pues, es prematuro determinar y utilizar de manera específica este parámetro en el manejo de los pacientes, tal como sugieren los autores. Dicho esto, la infraestructura necesaria para la determinación del ADE está presente ya en todos los laboratorios que

pueden determinar las concentraciones de hemoglobina, y dicha determinación tiene una relación coste-efectividad muy notable. Por consiguiente, cuando realmente se consiga una interpretación del mecanismo por el que se eleva el ADE y se identifiquen las consecuencias terapéuticas para un escenario de este tipo, es muy posible que el ADE pase a formar parte del panel de análisis estándar para la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca, conjuntamente con la evaluación de la función renal y la determinación de péptidos natriuréticos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

BIBLIOGRAFÍA

- 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 cardiaca crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:606-12.
- 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.
- Van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*. 2012;58:127-38.
- Januzzi Jr JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1881-9.
- Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1152-4.
- 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.
- Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010;6:279-88.
- Kotecha D, Ngo K, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;161:822-31.e2.
- Emans ME, Van der Putten K, Van Rooijen KL, Kraaijenhagen RJ, Swinkels D, Van Solinge WW, et al. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietin resistance. *J Card Fail*. 2011;17:626-33.
- 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.
- Von Haehling S, Anker SD. Cardio-renal anemia syndrome. *Contrib Nephrol*. 2011;171:266-73.
- 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.
- Borne Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engstrom G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1355-61.