

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA ELEVADA COMO
PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME
CORONARIO AGUDO**

AUTOR: MORENO ROJAS LORENA DEL PILAR

ASESOR: CILLIANI AGUIRRE ORLANDO BECKER

COASESOR: MENDOZA BEDREGAL TOMAS FRANCISCO

Trujillo - Perú

2020

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico:

A Dios por permitir que este trabajo sea posible de realizar, por ser el pilar de todo, por guiar cada uno de mis pasos y sorprenderme siempre con sus planes por darme salud y fuerza para superar las adversidades.

A mi madre Nancy Rojas Ortiz, quien me apoyo desde el momento en que decidí estudiar medicina, gracias por no rendirte, gracias por motivarme a seguir adelante, gracias por enseñarme tanto y cuidarme.

A mi padre Pedro Moreno Solórzano le agradezco por su paciencia y compañía, por enseñarme a ser siempre humilde, agradecida, responsable y a ser la mejor en todo lo que hago.

A mis hermanos César y Cecilia, por acompañarme en todo este camino y estar siempre en los buenos y malos momentos, los quiero mucho.

A mis mejores amigas Anneth, Melissa y Cristell quienes me acompañaron todos estos años, me regalaron tantas sonrisas y me enseñaron el significado de una verdadera amistad, soy afortunada de tenerlas.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida, por permitirme ser su instrumento, por darme una hermosa familia, salud y por obrar siempre en mi vida.

A mi familia quienes siempre creyeron en mí, quienes no se rindieron a pesar de lo difícil , gracias por estar de todas las formas posibles, gracias por ser mi soporte y permitir que esto sea posible , los amo demasiado.

A los docentes de esta prestigiosa universidad quienes contribuyeron a lo largo de mi carrera, me guiaron y enseñaron tanto, gracias a ustedes aprendí a amar y valorar cada día más lo que hago, gracias por su apoyo.

A mi asesor, el Dr. Cilliani Aguirre Orlando por sus consejos, disponibilidad, paciencia y ayuda para que este trabajo de investigación se diera con éxito.

LA AUTORA

RESUMEN

Introducción: El síndrome coronario agudo (SICA) es del grupo de cardiopatías más frecuentes en el mundo, su alta mortalidad hace requerir de elementos cada vez mejores para predecir su pronóstico. **Objetivo:** Demostrar que la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) elevada es predictor de mortalidad en pacientes con SICA. **Método:** Estudio de casos y controles en donde se revisaron 138 historias clínicas (46 casos y 92 controles) de pacientes con diagnóstico de SICA, hospitalizados en el servicio de cardiología, Hospital Militar Central 2014-2018. Se calculó el Odds Ratio (OR) para el análisis bivariado y se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística para el análisis de las covariables. **Resultados:** El ADE >14.5% se presentó en el 65% de los fallecimientos y en el 24% de los controles, siendo el único factor de riesgo independiente de mortalidad por SICA luego de ajustar las variables de confusión (ORa= 6.03; IC95%= 2.69-13.52). **Conclusión:** La amplitud de distribución eritrocitaria elevada es predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

Palabras clave: amplitud de distribución eritrocitaria, síndrome agudo coronario, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is one of the most frequent group of heart diseases in the world, its high mortality requires increasingly better elements to predict its prognosis. **Objective:** To demonstrate that the red blood cell distribution width (RDW) is a predictor of mortality in patients with ACS. **Method:** Study of cases and controls where 138 clinical histories (46 cases and 92 controls) of patients diagnosed with ACS, hospitalized in the Internal Medicine department, of Hospital Militar Central between 2014 and 2018. The Odds Ratio (OR) for the bivariate analysis was calculated and the multivariate analysis was performed by logistic regression for the analysis of the covariates. **Results:** The RDW > 14.5% occurred in 65% of deaths and 24% of controls, being the only independent risk factor for mortality due to ACS after adjusting the confounding variables (ORa = 6.03; 95% CI = 2.69-13.52). **Conclusion:** red blood cell distribution width is a predictor of mortality in patients with acute coronary syndrome.

Key words: red blood cell distribution width, acute coronary syndrome, mortality.

ÍNDICE

	PAGINA
DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTOS	II
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
ÍNDICE	V
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIALES Y METODOS	8
III. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	19
V. CONCLUSIONES	24
VI. RECOMENDACIONES	25
VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	26
VIII. ANEXOS	
ANEXO 01: Hoja de recolección de datos	32

I. INTRODUCCION

1.1 MARCO TEORICO

El síndrome coronario agudo (SCA) es la manifestación más ominosa de la enfermedad arterial coronaria (1). La fisiopatología del SCA es extremadamente heterogénea; sin embargo, en la mayoría de los casos se asocia con rotura de una placa aterosclerótica y trombosis parcial o completa de la arteria relacionada con el infarto (2). Las placas rotas contribuyen a la formación de trombos mediante cascadas inflamatorias, que incluyen la activación y adherencias plaqueta-leucocito, que conducen a la obstrucción de las arterias coronarias y sus ramificaciones cardiacas, generando así vaso espasmos con clínica del SCA (3).

Aunque las tasas de mortalidad del SCA han disminuido en las últimas cuatro décadas, sigue siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (4). Existe una tasa de mortalidad del 10% al 20% en pacientes con SCA dentro de los primeros seis meses del diagnóstico; con aproximadamente la mitad de todas las muertes ocurridas dentro de los primeros 30 días (5).

Las incidencias de las cardiopatías agudas se han transformado en los últimos 30 o 40 años, reduciendo entre un 4 a 5% por año, sin embargo, anualmente suceden alrededor de 550 000 primeros episodios y 200 000 sucesos recurrentes a nivel global (6). En Perú, el registro nacional de

infarto agudo de miocardio publicadas del 2013, informó que la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte, independiente de la condición socioeconómica (7), y últimamente según el mismo registro, se ha calculado que la prevalencia de dicha enfermedad en el Perú es del 9.4%(8). De los cuales, las personas mayores de 60 años, que presentan, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, lleven vida quieta y pertenezcan al sexo masculino, tienen un riesgo mayor de sufrir un infarto(9, 10).

Así mismo, de manera general, los factores de riesgo de muerte por SICA, no son del todo diferentes a los factores que la provocan, siendo la edad avanzada (mayor a 65 años), revascularización parcial o falla en la terapia con quinasas, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor al 50%, enfermedad arterial periférica, entre otras como factores que empeoran el pronóstico del paciente con SICA (8, 10).

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), es un parámetro incluido de forma rutinaria en el hemograma completo automatizado de la mayoría de los laboratorios a nivel mundial, representa la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes (11). Un valor de ADE más alto indica una mayor variación en el tamaño y es el equivalente de la anisocitosis observada en los frotis de sangre periférica (12). Su utilidad puede radicar en las bases inflamatorias del SICA, infarto e insuficiencia cardiaca, los cuales someten al organismo a una inflamación y estrés oxidativa continua ya que las

citocinas proinflamatorias liberadas durante el ataque agudo del síndrome coronario inhiben la maduración eritrocitaria regulada por la eritropoyetina, mientras que el estrés oxidativo disminuye la vida media de los eritrocitos circulantes, aumentando la cantidad de eritrocitos inmaduros, generando así una variabilidad en el volumen de los glóbulos rojos observados a microscopio óptico(13, 14). Por lo tanto, los valores aumentados de la ADE basales pueden reflejar de forma indirecta la actividad inflamatoria, su grado, y el estrés oxidativo por el cual está pasando el paciente (15).

Así mismo existen otras variables y factores que pueden alterar el valor de la ADE, por ejemplo, ante alteraciones en la síntesis de la eritropoyetina, el propio envejecimiento, el ejercicio físico y el embarazo (16). Otros investigadores han descubierto que la ADE se influencia también por el estado nutricional, así que el papel de la hemoglobina como indicador de anemia no puede faltar dentro de los parámetros a considerar (17, 18). Sin embargo, pese a los diferentes escenarios en los cuales puede aumentar la ADE, se le ha catalogado como un marcador simple y potencialmente eficaz en la predicción de mortalidad por cualquier causa, incluida las causas cardiovasculares (19, 20).

Los estudios que demuestran la utilidad del ADE como marcador de pronóstico y gravedad de enfermedades cardiovasculares son varios, algunos autores han mostrado que el aumento del ADE se correlaciona directamente con el aumento del grosor de la capa intima de la arteria carotídea, con relación positiva hacia la formación del aterosclerosis

carotídea (21). Por otro lado, el incremento del valor de la ADE denota una peor función y muerte en el post infarto agudo de miocardio (22). Así mismo en la enfermedad arterial periférica, el ADE aumenta progresivamente según se escala en la clasificación Fontaine(23), por lo que podemos observar que su uso en enfermedades cardiovasculares ya está siendo investigado, de igual forma su relación con el pronóstico en pacientes que han sufrido de infarto, angina o lo que comúnmente llamamos el SICA.

1.2 ANTECEDENTES

Rosas A, con el objetivo de explicar la relación entre el ADE y el peligro de mortalidad de manera cortoplacista en los pacientes con SICA, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el cual incluyeron a 78 pacientes con SICA, definiendo ADE elevado cuando este era mayor del 15%, y seguidos a los pacientes durante 3 meses. Entre sus resultados presentan que existió un 47.2% de fallecidos en el grupo con ADE elevado y 10.2% cuando este era bajo, además este corte obtuvo los siguientes resultados: 66.7%, de sensibilidad, 83% especificidad y 79.7% de valor predictivo positivo para mortalidad cardíaca, concluyendo que el ADE es un parámetro asociado de manera muy significativa a mortalidad cardiovascular de corto plazo en pacientes con SICA(24).

Chi G, con el objetivo de revisar el conocimiento actual sobre el valor predictivo de ADE en pacientes con síndrome coronario agudo, llevaron a cabo un estudio de revisión de la literatura en donde incluyeron 25 artículos

del papel del ADE en el que se demostraba aumento de este parámetro asociado a muerte en pacientes con SICA , 5 estudios tomaron en cuenta el ADE dentro del suceso de un SICA, con admisión en UCI, mostrando variación en el riesgo desde 1.2 hasta 4.3, todos significativos, dentro de estudios prospectivos y retrospectivos, concluyendo que por ser ampliamente disponible disponibilidad, bajo costo y uso común, debería considerarse la medición del ADE en los esquemas de estratificación de riesgo para pacientes con enfermedad arterial coronaria(25).

Finalmente, Abrahan L, con el objetivo de fortalecer la asociación entre el ADE y la mortalidad en pacientes ingresados por SICA mediante la combinación de los datos de los estudios disponibles, realizó un metanálisis que incluyó a 13 ensayos con 10 410 pacientes, de los últimos 15 años, en donde se evaluaban diferentes puntos de corte del ADE mediante estudios de caso control o cohorte, con pacientes afectadas del infarto agudo de miocardio tratados y no tratados con Stent, así mismo de pacientes con SICA en general; encontrando que un ADE bajo se asocia con un bajo riesgo de mortalidad por causa coronaria (RR: 0.35, $p < 0.001$), por lo que un aumento significaría un mayor riesgo de mortalidad, estos resultados fueron consistentes tanto a corto (al mes del alta) y largo plazo (en 6 años de seguimiento). Concluyendo que el ADE nos brinda un parámetro de estratificación de riesgo conveniente y económico en el SICA (26).

1.3 JUSTIFICACIÓN

Debido a que el SICA es de mucha importancia clínica por su tasa variable de mortalidad, su identificación oportuna es primordial. Para ello, diversos estudios buscaron parámetros y factores que puedan ayudar a determinar el pronóstico de la enfermedad, y en algunos sus resultados no son claros, en este punto radica la importancia de la valoración del ADE, un parámetro indirecto, pero de gran utilidad que muestra la inflamación y estrés oxidativo al cual están expuestas las células, y que ha sido investigado como predictor de desenlaces no favorables en enfermedades cardiovasculares, dentro de ellas el SICA. Actualmente los trabajos apuntan hacia una relación positiva con el mal pronóstico del SICA, sin embargo, el punto de corte es variable, y ya que es una prueba rápida, económica y de fácil acceso y que no se han llevado a cabo trabajos recientes en la institución Hospital Militar Central “Coronel Luis Arias Schreiber” fue que se decide realizar esta investigación, con la finalidad de probar el punto de corte 14.5% en la selección de pacientes con más riesgo de muerte por SICA, pudiendo ser la base de medidas que ayuden a sobrevivir a este evento.

1.4 PROBLEMA

¿Es la amplitud de distribución eritrocitaria elevada predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo en el hospital militar central dentro del periodo comprendido entre 2014 - 2018?

1.5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Demostrar que la amplitud de distribución eritrocitaria elevada es predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la frecuencia de pacientes que fallecieron por SICA y tuvieron amplitud de distribución eritrocitaria elevada (mayor a 14.5% al ingreso hospitalario).
- Calcular la frecuencia de pacientes que no fallecieron por SICA y tuvieron amplitud de distribución eritrocitaria elevada (mayor a 14.5% al ingreso hospitalario).
- Analizar si la amplitud de distribución eritrocitaria elevada es predictor de mortalidad en pacientes con SICA controlado por variables intervinientes.

1.6 HIPÓTESIS

Ho: La amplitud de distribución eritrocitaria elevada no es predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

Ha: La amplitud de distribución eritrocitaria elevada es predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN OBJETIVO:** pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo.
- **POBLACIÓN ACCESIBLE:** pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, hospitalizados en el servicio de cardiología del Hospital Militar Central 2014-2018.

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Para ambos grupos:** Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de SICA, con hemograma tomado al ingreso en el área de emergencia Hospital Militar Central 2014-2018.
- **Casos:** Fallecidos por SICA dentro de los 30 días de hospitalización.
- **Controles:** No fallecidos por SICA dentro de los 30 días de hospitalizados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes quienes presenten enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, asma, el uso de marcapasos, alteración de válvula, enfermedad cerebrovascular o aquellos pacientes que se encuentran en la unidad de hemodiálisis.

- Pacientes receptores de órganos, médula ósea, con trasplante de células madre, recibir quimioterapia contra el cáncer, encontrarse en tratamiento con altas dosis de corticosteroides, y pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida o aquellos infectados con VIH.

2.3 MUESTRA

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Cada paciente hospitalizado en el servicio de cardiología con diagnóstico de SICA entre el año 2014 – 2018 y que cumpla con los criterios de selección.

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Historia clínica de cada paciente hospitalizado en el servicio de cardiología del Hospital militar central con diagnóstico de SICA durante el período 2014 – 2018 y que cumpla con los criterios de selección.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Para el cálculo muestral se aplicó la fórmula para estudios de casos y controles, considerando un nivel de confianza del 95% ($\alpha=0.05$ $Z=1.96$), potencia del 80% ($\beta=0.20$; $Z=0.842$), proporción de expuestos del 62.5% en los casos ($p_1=0.625$, $q_1=0.375$), según literatura, y un riesgo OR=3.0, con dos controles por caso ($c=2$), obteniendo un total de 138 pacientes (46 casos y 92 controles), según:

$$n' = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{(c+1)pq} + Z_{\beta}\sqrt{cp_1q_1 + p_2q_2})^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

Corrección de n (Corrección de Yates)

$$n = \frac{n'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(c+1)}{c|p_2 - p_1|}} \right]^2$$

Donde:

$$p = \frac{p_1 + c p_2}{1 + c}, \quad q = 1 - p$$

$$p_2 = \frac{p_1}{p_1 + OR(1 - p_1)}$$

α : Error de tipo I

β : Error de tipo II

Z : Coeficiente normal asociado a un tipo de error.

p_1 : Proporción de expuestos en los casos ($q_1 = 1 - p_1$) (Referencia)

p_2 : Proporción de expuestos en los controles ($q_2 = 1 - p_2$)

OR : Odds ratio que se desea detectar ($OR > 1$)

c : Número de controles por caso

$$n' = \frac{(1.96\sqrt{(2+1)pq} + 0.842\sqrt{2p_1q_1 + p_2q_2})^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

$$n' = 39.8$$

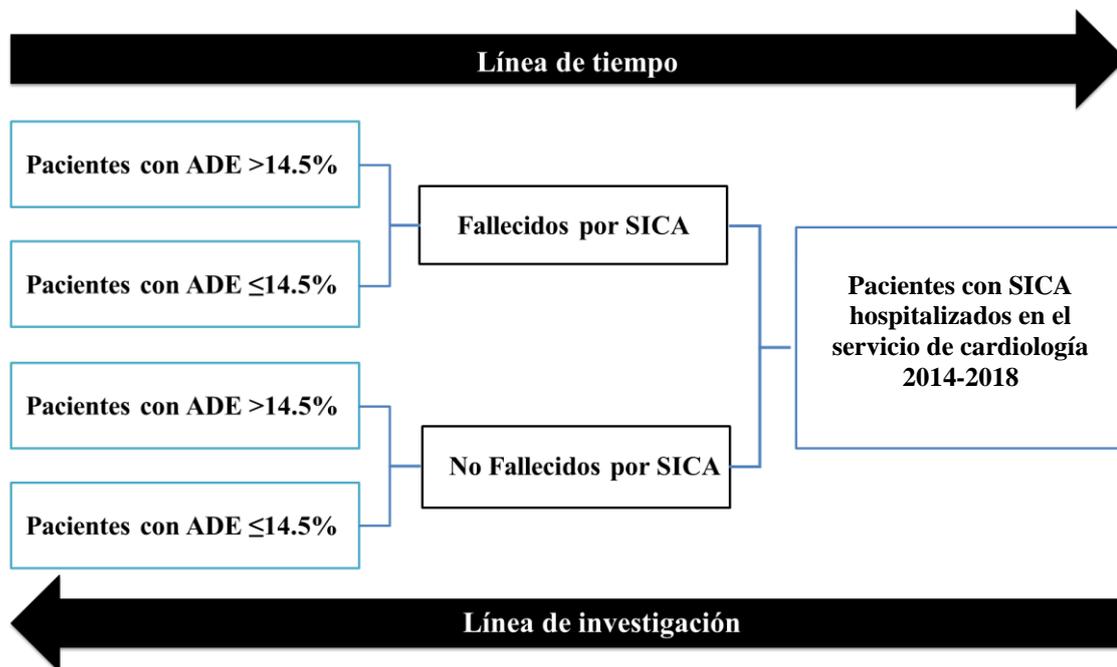
Corrección de n (Corrección de Yates)

$$n = \frac{39.8}{4} * \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2 * (2 + 1)}{39.8 * 2 * |0.625 - 0.357|}} \right]^2$$

$$n = 46$$

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de tipo observacional analítico de casos y controles.



ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; SICA: síndrome coronario agudo.

2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Escala	Indicador
EXPOSICIÓN			
Amplitud de distribución eritrocitaria	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> >14.5% ≤14.5%
RESPUESTA			
Muerte por SICA	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> SI NO
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> años
Sexo	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Hombre Mujer
Residencia	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> Hogar propio. Casa de cuidados.
Dependencia	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> SI NO

Presencia de comorbilidad	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
• Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
• Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
• Antecedente de infarto agudo de miocardio	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
• Insuficiencia cardiaca congestiva	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Anemia	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Índice de masa corporal	Cuantitativa	de razón	<ul style="list-style-type: none"> • Kg/m²

Definiciones operacionales:

- **Amplitud de distribución eritrocitaria:** El grado de heterogeneidad del volumen de glóbulos rojos, obtenido del hemograma de ingreso de los pacientes hospitalizados en el servicio de cardiología del hospital Militar Central (15).
- **Muerte por SICA:** Defunción por causa de infarto agudo de miocardio, falla cardiaca aguda, o relacionados con el SICA durante el periodo de hospitalización, consignado en historia clínica (11).
- **Presencia de comorbilidad:** Análisis de cualquier enfermedad crónica que implica el uso de farmacoterapia extendida , incluimos Diabetes e Hipertensió arterial.
- **DM-2:** Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2 en las historias clínicas, mediante una glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl, mayor a 200 luego de el test de tolerancia oral o al azar con signos clásicos de hiperglicemia, o una hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6.5%(28).

- **HTA:** Diagnóstico de hipertensión arterial en la historia clínica, según aumento de la presión arterial medida dos veces separadas en días distintos, con lecturas por encima de 140/90 mmHg(29).
- **ICC:** Diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva, mediante los criterios clínicos de Framingham requiere de la presencia simultánea de al menos 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor y 2 criterios menores
- **Anemia:** Valor de hemoglobina al ingreso hospitalario menor de 13 g/dl en hombres o 12 g/dl en mujeres(31).

2.6 PROCEDIMIENTO

- 1 Se adquirió la autorización de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para ejecutar el proyecto, así como también del Hospital Militar Central para tener acceso al área de archivos.
- 2 En el área de archivos se seleccionaron todas las historias clínicas de los pacientes hospitalizados por SICA.
- 3 Se seleccionaron los casos : pacientes con diagnóstico de SICA que dentro de los 30 días de hospitalización fallecieron .
- 4 Luego se seleccionaron los controles: pacientes con diagnóstico de SICA que dentro de los 30 días de hospitalización no fallecieron .
- 5 El valor de Amplitud de distribución eritrocitaria se obtuvo del hemograma tomado al ingreso hospitalario.
- 6 Los datos serán agregados en la hoja de recolección de datos (ANEXO 01), para luego ser procesados en el programa estadístico SPSS 25.

2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Los resultados se presentaron en medidas de resumen, con porcentajes correspondiente a las categorías de las variables, promedios y desviación estandar

Estadística analítica: los factores dicotomicos fueron analizados mediante la prueba de independencia de criterios Chi-cuadrado de pearson , aceptando que existe asociación significativa cuando $p < 0,05$. Los promedios de variables cuantitativas fueron analizados mediante T de student. Para el análisis bivariado se halló el Odds Ratio con un nivel de confianza del 95%, quienes resultaron con $p < 0.05$ ingresaron al análisis multivariado mediante regresión logística en donde se calculó el Odds Ratio ajustado.

	Fallecido		
ADE >14.5%	Si	No	
SI	a	b	a+b
NO	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

- ✓ Proporción de casos expuestos: $a/(a+c)$
- ✓ Proporción de controles expuestos: $b/(b+d)$
- ✓ Odds Ratio: $(a \times d)/(c \times b)$

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Además de contar con los permisos correspondientes, durante la revisión de las historias clínicas, se consideró la confidencialidad de la información, y el uso de los datos solo para la investigación, según como lo menciona la declaración de Helsinki (28), ley general de salud del Perú (29) y código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (30).

III. RESULTADOS

En la tabla 1 se presenta el análisis bivariado de las características generales, la edad en los casos fue similar al de los controles (68.5 vs 67 años, $p=0.475$), al igual que el IMC (24.8 vs 25.8 kg/m², $p=0.055$), por otro lado, la hemoglobina fue significativamente menor en los fallecidos por SICA (11.7 vs 12.8 g/dl, $p=0.006$). El sexo predominante fue el femenino en ambos grupos, y al igual que la residencia o la dependencia, no representaron un riesgo de muerte ($p>0.05$). La anemia fue significativamente más frecuente en los casos que en los controles (63 vs 44%, OR: 1.03, $p=0.041$).

En la tabla 2 se observa que la presencia de comorbilidades se asocia a muerte por SICA (OR:1.01, $p=0.044$), de las comorbilidades expuestas, la diabetes y el antecedente de IMA fueron las asociadas ($p<0.05$). El valor del ADE fue significativamente superior en los casos (15.1 vs 13.8%), así mismo quienes tenían más de 14.5% presentaron 5.97 veces más riesgo de muerte ($p<0.001$).

Luego del análisis bivariado, se construyó el modelo de regresión logística multivariado con las variables anemia, comorbilidad, antecedente de IMA) y ADE >14.5% (Tabla 3), en donde solo se mantuvo como de riesgo independiente el ADE >14.5% (ORa= 6.03, $p<0.001$).

Tabla 1. Análisis bivariado las características generales de los pacientes con síndrome coronario agudo (SICA) según la mortalidad.

	FALLECIDO POR SICA		OR [IC95%]	Valor P
	Si 46 (%)	No 92 (%)		
Edad (años)	68.5 ± 11.16	67.0 ± 11.44	No aplica	0.475*
IMC (kg/m²)	24.8 ± 1.79	25.8 ± 2.13	No aplica	0.055*
Sexo				
Masculino	14 (30%)	30 (33%)	0.90 [0.42-1.94]	0.796
Femenino	32 (70%)	62 (67%)		
Residencia				
Asilo	6 (13%)	6 (7%)	2.15 [0.65-7.08]	0.200
Hogar	40 (87%)	86 (93%)		
Dependencia				
	10 (22%)	19 (21%)	1.07 [0.45-2.53]	0.883
Anemia				
	29 (63%)	41 (44%)	2.12 [1.03-4.39]	0.041

IMC: índice de masa corporal

El índice de masa corporal se muestra en promedio ± desviación estándar.

*T de student para muestras independientes.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Militar Central-Lima.

Tabla 2. Análisis de los factores clínicos y de la amplitud de distribución eritrocitaria elevada y la mortalidad por síndrome coronario agudo.

FALLECIDO POR SICA				
	Si 46 (%)	No 92 (%)	OR [IC95%]	Valor P
Presencia de comorbilidad				
	35 (76%)	54 (59%)	2.24 [1.02-4.96]	0.044
Insuficiencia cardiaca				
	15 (33%)	17 (19%)	2.13 [0.95-4.80]	0.064
Antecedente de IMA				
	19 (41%)	22 (24%)	2.24 [1.05-4.78]	0.035
ADE >14.5				
	30 (65%)	22 (24%)	5.97 [2.75-12.92]	<0.001

ADE: Amplitud de distribución eritrocitaria.

La amplitud de distribución eritrocitaria se muestra en promedio \pm desviación estándar.

*T de student para muestras independientes.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Militar Central-Lima.

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores de riesgo de muerte por SICA.

	Valor p	ORa	IC 95%
ADE >14.5%	<0.001	6.03	2.69 – 13.52
Anemia	0.077	2.08	0.92 – 4.70
Comorbilidad	0.155	1.95	0.78 – 4.87
Antecedente de IMA	0.175	1.84	0.76 – 4.45

ORa: Odds ratio ajustado.

ADE: Amplitud de distribución eritrocitaria; **IMA:** infarto agudo de miocardio.

Modelo de regresión logística construido con las variables anemia (Si), comorbilidad (Si), antecedente de IMA (Si) y ADE >14.5% (Si).

Fuente: servicio de archivo del Hospital Militar Central-Lima.

IV. DISCUSIÓN

El objetivo del estudio fue analizar si el valor del ADE mayor a 14.5% representaba un factor predictor de mortalidad en pacientes con SICA, la cual es de las cardiopatías más frecuentes con una alta y variable mortalidad en Perú y el mundo(4). La ADE como un parámetro cuyos antecedentes han apuntado a que puede ser útil en la predicción y riesgo de mortalidad en diferentes enfermedades(20), en el SICA ha denotado gran interés, pues al ser un examen que se incluye dentro del hemograma común y de bajo costo, podría ayudar a catalogar a los pacientes con SICA con mayor o menor riesgo de muerte según se eleve el nivel del ADE y con gran facilidad, permitiendo que se apliquen los protocolos adecuados para evitar su muerte posteriormente.

Dentro de las covariables, es conocido que la edad es un factor de riesgo independiente de mortalidad en diferentes enfermedades crónicas y agudas; como se observa en la tabla 1, la edad en ambos grupos es similar, lo cual se logró al parear los casos y controles según la edad y sexo, evitando así la influencia de ambas variables y sobretodo de la edad, dentro de la mortalidad por SICA. Aunque no fueron criterios de pareamiento, ni la residencia o el dependeré de terceros, significó mayor riesgo de muerte, es así que tanto en casos como controles la frecuencia de residencia en propio hogar fue por encima del 85%, y en cuanto a dependencia, solo un 20% dependía del apoyo de alguien más para las necesidades básicas ($p>0.05$).

Otro aspecto a detallar es la presencia de anemia, esta se presentó en mayor proporción en los pacientes fallecidos. Aunque resultó como factor positivo para muerte ($p=0.041$), en el análisis multivariado quedó excluido como factor de riesgo independiente ($p=0.077$). Este resultado resulta contradictorio con

otros estudios internacionales como el de Lee W, et al (2017), quienes determinaron en pacientes con SICA, que quienes tenían anemia presentan una mayor incidencia de mortalidad por todas las causas ($p < 0.001$)(35). Colombo M, et al (2018), defiende dichas conclusiones, pues en su estudio prospectivo en pacientes con IMA, mostraron que la anemia leve aumenta el riesgo de muerte en por todas las causas en 1.74 veces y si es moderada, este riesgo se incrementa a 2.05 veces ($p < 0.001$)(36).

La explicación que vincula a la anemia con la mortalidad en pacientes que sufrieron un infarto o algún tipo de cardiopatía isquémica es que se ve disminuido el contenido de oxígeno de la sangre suministrada al miocardio en peligro, incluso incrementando la isquemia(37). Al respecto de nuestros resultados, aunque no haya sido un factor de riesgo independiente, no cabe duda que tiene cierta influencia sobre la mortalidad por SICA, sin embargo se debe considerar que los antecedentes presentados son internacionales en poblaciones con mejores condiciones socioculturales y nutricionales; en este estudio 63% de los casos y 44% de los controles tenían anemia, admitiendo que un 50% del total presentaron algún grado de anemia, por lo que también afectó a los controles, disminuyendo la probabilidad de que por sí sola represente un factor predictor.

Aunque la presencia de comorbilidades, la diabetes mellitus tipo 2 y el antecedente de infarto se asociaron a mortalidad por SICA en el análisis bivariado, al momento de ajustarlas a las otras variables intervinientes, ninguna de estas pudo predecir la mortalidad del SICA por si sola. Todas las variables

incluidas como comorbilidad, incrementan el riesgo de infarto o de ataque agudo isquémico. La diabetes mellitus genera inflamación endotelial que libera factores quimiotácticos plaquetarios los cuales pueden formar trombos, además que a mayor tiempo de diabetes la viscosidad sanguínea se incrementa, todo ello pudiese no solo influir en la producción, sino también en el pronóstico de los pacientes con SICA(38). El haber padecido de IMA, incrementa el riesgo de un nuevo episodio, sin embargo, en cuanto al pronóstico solo existen hipótesis que influyan negativamente sobre la supervivencia del afectado.

En esta investigación, ambos grupos presentaron alto porcentaje de comorbilidades (76 y 59%, para casos y controles, respectivamente); haber pareado la edad, pudo influir sobre el resultado de las comorbilidades, obligando a buscar un control de la misma edad, en donde el riesgo de comorbilidad es mayor (promedio de edad global 67.5 años), diferente a los estudios propuestos por Rosas(24) o Abrahan(26), en donde los grupos presentaron una diferencia de edades significativa, con mayor acumulación de comorbilidades en los pacientes de mayor edad.

El valor promedio del ADE fue de 15.1% en los pacientes fallecidos y de 13.8% en quienes sobrevivieron hasta el mes de hospitalización, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.001$). Este resultado es similar a lo presentado por Bekler A, et al (2016), quien luego de realizar un estudio retrospectivo en pacientes con SICA, informó que el grupo de fallecidos obtuvo un ADE significativamente mayor en comparación a quienes no fallecieron (16 vs 13.9%, $p < 0.001$)(39).

El 65% de los casos tenía un ADE >14.5%, mientras que solo el 24% de los controles sobrepasó ese valor, este resultado significó un incremento en el riesgo de muerte de 5.97 veces (IC95%: 2.75-12.92) en el análisis bivariado, y se mantuvo como factor de riesgo independiente luego de ajustar a las otras variables intervinientes (ORa: 6.03; IC95%: 2.69 – 13.52), afirmando así que el valor de ADE por encima de 14.5% es un predictor de muerte por SICA. Al respecto, Bekler A, concuerda con nuestro resultados al exponer que un ADE >14% incrementa el riesgo de muerte en 4.5 (IC95%: 1.2-10.5), tanto en el bivariado como en el multivariado(39). De forma similar, Turcato G, et al (2016), quienes incluyeron a 979 pacientes con SICA y observaron sus resultados hasta los 3 meses de estancia hospitalaria, demostraron que el punto de corte de ADE > 14.8% se asociaba a un alto riesgo de muerte por SICA (OR: 3.8, p<0.001)(40).

Los resultados muestran que el ADE es un factor de alta aplicabilidad, y que tiene un buen potencial como predictor de muerte por cardiopatía isquémica. La anisocitosis que se produce en los afectados por SICA, debido a la lisis eritrocitaria producto de la inflamación sumado a la regeneración de hematíes, provoca que el valor del ADE sea alto ya que habrá mayor variación volumétrica entre células jóvenes y maduras. Por otro lado, el entorno inflamatorio sistémico que se produce en el SICA, tiene la capacidad de inhibir la maduración eritrocitaria regulada por la eritropoyetina, lo que hace aún más corta la vida media de los eritrocitos circulantes, incrementando así el porcentaje de variación del tamaño eritrocitario(13,14).

Dentro de las limitaciones, al ser un estudio de casos y controles, no se encontraron todos los datos en todos los pacientes, por el cual fueron

descartados, esto es frecuente en los estudios retrospectivos pues las historias clínicas no están preparadas, ni contienen toda la información que uno desearía. Otro limitante fue que pocos pacientes eran ingresados a hospitalización, de donde la mayoría era porque tenía alguna comorbilidad, esto pudo influenciar en que tanto en casos como en controles, la proporción de pacientes con comorbilidades sean similares.

V. CONCLUSIONES

- La amplitud de distribución eritrocitaria elevada es predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.
- La amplitud de distribución eritrocitaria elevada (mayor a 14.5%) incrementó en 5.97 veces el riesgo de muerte por SICA.
- Luego de controlar las variables intervinientes la amplitud de distribución eritrocitaria elevada (mayor a 14.5%) se mantuvo como predictor de mortalidad en pacientes con SICA (ORa: 6.03).

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda implementar el valor de la ADE en la emergencia, para poder catalogar al paciente con mayor o menor riesgo de muerte por SICA.
- Se recomienda analizar el valor de la anemia y su correlación con el ADE en pacientes con SICA.
- Se recomienda comparar el valor del ADE con otros predictores para mortalidad en pacientes con SCA como índice neutrófilo/linfocito, índice leucoglicémico, fracción de eyección ventricular, entre otros.
- Se recomienda ampliar el tamaño muestral incluyendo trabajos en otras unidades de medicina.
- Se recomienda implementar el diseño de seguimiento a los pacientes con ADE mayor a 14.5%.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V, Kovacic J. Acute coronary syndromes: pathology, diagnosis, genetics, prevention, and treatment. *Circ Res* 2014; 114(12):1847-51.
2. Switaj T, Christensen S, Brewer D. Acute Coronary Syndrome: Current Treatment. *Am Fam Physician* 2017; 95(4):232-240.
3. Dehghani M, Rezaei Y, Taghipour L. White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Cardiol J* 2015; 22(4): 437-445
4. Calabrò P, Gagnano F, Di Maio M, Patti G, Antonucci E, Cirillo P, et al. Epidemiology and Management of Patients With Acute Coronary Syndromes in Contemporary Real-World Practice: Evolving Trends From the EYESHOT Study to the START-ANTIPLATELET Registry. *Angiology* 2018; 69(9):795-802.
5. Sanchis F, Perez C, Leischik R. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; 4(13): 1-12.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4): e38-360.
7. Reyes M, Ruiz E. Registro nacional de infarto de miocardio agudo II. *Rev Peru Cardiol* 2013; 39(1): 60-71.
8. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Situación de la Población Adulta Mayor – Enero-Marzo, 2015. Lima – Perú. 2015.
9. Bahall M, Seemungal T, Legall G. Risk factors for first-time acute myocardial infarction patients in Trinidad. *BMC Public Health*. 2018; 18: 161.

10. Zodpey S, Shrikhande S, Negandhi H, Ughade S, Joshi P. Risk factors for acute myocardial infarction in central India: a case-control study. *Indian J Community Med* 2015; 40(1): 19-26.
11. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017; 136(12): 1155–1166.
12. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:21–29.
13. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 337–346.
14. Alcaino H, Pozo J, Pavez M, Toledo H. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Rev Med Chile* 2016; 144: 634-642.
15. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, Halkin A, Berliner S, Katz BZ, Revivo M. et al. Red blood cell distribution width and 3-year outcome in patients undergoing cardiac catheterization. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37(4):469–474.
16. Ghaffari S, Pourafkari L, Sepehrvand N, Aslanabadi N, Faridi L, et al. Red cell distribution width is a predictor of ST resolution and clinical outcome following thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res* 2016; 140: 1-6.

17. Lippi G, Pavesi F, Bardi M, Pipitone S. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW). Evaluation of four hematological analyzers. *Clin Biochem* 2014; 47(12): 1100-1103.
18. Hsieh Y, Chang C, Kor C, Yang Y, Wen Y, Chiu P. The Predictive Role of Red Cell Distribution Width in Mortality among Chronic Kidney Disease Patients *PLoS One*. 2016; 11(12): e0162025
19. Yčas J, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: A biomarker of hypoxemia? *Clin Chim Acta* 2015; 448: 107-17.
20. Seth H, Mishra P, Khandekar J, Raut C, Mohapatra C, Ammannaya G. Relationship between High Red Cell Distribution Width and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Extracorporeal Circulation. *Braz J Cardiovasc Surg* 2017; 32(4): 288-94.
21. Jia H, Li H, Zhang Y, Li C, Hu Y, Xia C. Association between red blood cell distribution width (RDW) and carotid artery atherosclerosis (CAS) in patients with primary ischemic stroke. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61(1):72–75
22. Kim J, Kim YD, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost* 2012;108(2):349–356.
23. Demirtas S, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Caliskan A, Yavuz C, et al. The relationship between complete blood count parameters and Fontaine's Stages in patients with peripheral arterial disease. *Vascular* 2014;22(6):427–431.

- 24.** Rosas A, Viana J, Prieto J, Terrones M, Gutiérrez R, Ponce S. Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). *Gac Med Mex* 2016;152:70-7.
- 25.** Chi G, Ahmad A, Zulfiqar Q, Shaukat H, Jafarizade M, Kahe F, et al. Prognostic Value of Red Cell Distribution Width in Acute Coronary Syndrome. *Blood Res Transfus J* 2018; 1(4): 1-7.
- 26.** Abrahan L, Ramos J, Cunanan E, Tiongson M, Punzalan F, et al. Red Cell Distribution Width and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis on Prognosis. *Cardiol Res* 2018; 9(3): 144-152.
- 27.** Jimenez C. Análisis pronóstico del ancho de distribución eritrocitaria en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica conservada. (Tesis doctoral). Universidad de Málaga. Málaga, España. 2015.
- 28.** American diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S1-S186.
- 29.** Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
- 30.** Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1167.e1-e85.
- 31.** Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. (online) 2011 (accesado el 15

de Abril de 2019). URL disponible en:
https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf

- 32.** Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
- 33.** Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
- 34.** Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
- 35.** Lee W, Fang H, Chen H, Chen C, Yang C, Hang C, et al. Anemia: A significant cardiovascular mortality risk after ST-segment elevation myocardial infarction complicated by the comorbidities of hypertension and kidney disease. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180165.
- 36.** Colombo M, Kirchberger I, Amann U, Heier M, Thilo C, Kuch B, et al. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018; 18(1): 50.
- 37.** Pang B, Zhao F, Zhou Y, He B, Huang W, Zhang F, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Hypoxia on Infarcted Myocardium: Better or Worse? *Cell Physiol Biochem*. 2018; 51(2): 949-60.
- 38.** Ofori R, Zomer E, Chin K, Markey P, Si S, Ademi Z, et al. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019; 9(3): 250-61.
- 39.** Bekler A, Tenekecioğlu E, Erbağ G, Temiz A, Altun B, Barutçu A, et al. Relationship between red cell distribution width and long-term mortality in

patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2016; 15(8): 634-9.

- 40.** Turcato G, Serafini V, Dilda A, Bovo C, Caruso B, Ricci G, et al. Red blood cell distribution width independently predicts medium-term mortality and major adverse cardiac events after an acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(13): 254

ANEXOS

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA ELEVADA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO”

FALLECIDO POR IMA SICA: SI () NO ()

- **Sexo:** M () F () **Edad:** _____ años
- **Residencia:** Asilo () Hogar propio ()
- **Dependencia:** Si () No ()
- **Hemoglobina:** _____ g/dl **Anemia:** Si () No ()
- **IMC:** _____ Kg/m²
- **ADE:** _____
- **Comorbilidades:** SI () NO ()

DM-2 () HTA () ICC () IMA ()