



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“DR. IGNACIO CHAVEZ”

**Valor Predictivo del Ancho de Distribución Eritrocítica y del Volumen
Plaquetario Medio en pacientes
con Síndrome Coronario Agudo.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

Dr. Iván Correa Chávez



México, Distrito Federal

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina
División Estudios de Postgrado**

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Título:

**Valor Predictivo del Ancho de Distribución Eritrocítica y del Volumen
Plaquetario Medio en pacientes
con Síndrome Coronario Agudo.**

Tesista:

**Dr. Iván Correa Chávez
Residente de tercer año de la especialidad en cardiología**

Tutor de Tesis:

Dr. Raúl Izaguirre Ávila.

Jefe del Servicio de Hematología.

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

TESIS

**Valor Predictivo del Ancho de Distribución Eritrocítica y del Volumen
Plaquetario Medio en pacientes
con Síndrome Coronario Agudo.**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

“DR. IGNACIO CHAVEZ”

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

TUTOR DE TESIS

Dr. Raúl Izaguirre Ávila.

TESISTA

Dr. Iván Correa Chávez.

ASESORIA EN ESTADISTICA

QFB. Evelyn Cortina.

DEDICATORIA:

Mi orgullo, un ejemplo a seguir, el impulso para salir adelante y la razón del querer ser mejor cada día, mis padres:

Dr. Leodegario Correa Barrera y Martha Chávez de Correa.

Tratando de alcanzar sus pasos, mis hermanos:

MVZ. Carlos Correa Chávez.

Dr. Abelardo Correa Chávez.

Dr. Leodegario Correa Chávez.

Saúl Correa Chávez. (+)

El cariño siempre te hace superarte, mi amor:

Laura Ramírez Salaya

Porque la familia siempre esta a tu lado:

Familia Chávez Fernández y Correa Barrera

Las palabras escasean cuando el sentimiento es grande, se dice que nuestros sueños de hoy serán las realidades del mañana. En efecto una persona puede visualizar, creer y esforzarse en algo con tanto anhelo y empeño que en el transcurrir del tiempo se torna realidad. Había soñado muchas veces en un día, en el cual alcanzaba mi sueño, en este amanecer abro los ojos, dándome cuenta que ese momento ha llegado, siendo hoy toda una realidad.

IVAN CORREA CHAVEZ

AGRADECIMIENTOS:

Mi mas sincero agradecimiento al Dr. Raúl Izaguirre Ávila, asesor de esta tesis, quien bajo su dirección, infinito conocimiento y vocación por la enseñanza, se culmino este proyecto.

Agradezco a la QFB Evelyn cortina por su valioso apoyo estadístico.

Agradezco al instituto Nacional De Cardiología “Ignacio Chávez” por otorgarme la oportunidad de formarme en tan histórica y reconocida institución.

Al igual doy las gracias a todo el grupo de doctores, maestros como no hay otros igual, por sus enseñanzas en pro de ser un mejor cardiólogo y ser humano.

INDICE

| | |
|--------------|-------------------------------------|
| I. | Antecedentes..... |
| II. | Justificación..... |
| III. | Objetivos..... |
| IV. | Metodología..... |
| | 1. Diseño y tipo de estudio..... |
| | 2. Hipótesis |
| | 3. Selección de la muestra |
| | 4. Criterios de inclusión |
| | 5. Criterios de exclusión |
| | 6. Definición de las Variables..... |
| | 7. Recursos..... |
| V. | Análisis estadístico..... |
| VI. | Resultados |
| VII. | Discusión..... |
| VIII. | Limitaciones..... |
| IX. | Conclusiones..... |
| X. | Bibliografía..... |

ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo occidental ²³. Se menciona que la enfermedad arterial coronaria tiene una relación estrecha con la inflamación crónica, la cual se ha demostrado como un factor de riesgo para la formación de placa de ateroma, cuya ruptura desencadena el síndrome coronario agudo. ²⁴

Varios estudios han demostrado que marcadores de inflamación y de reactantes de fase aguda tienen relación estrecha con la aterosclerosis. ^{24,25}.

En numerosos estudios se ha suscitado un interés por las determinaciones del Ancho de Distribución Eritrocítica (ADE), el Volumen plaquetario medio (VPM) y su relación con la enfermedad coronaria.

El ADE es una medida cuantitativa de la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes (anisocitosis). Su valor de corte en la población sana es de 14%. Este valor corresponde al percentil 95 de ADE en la población del estudio NHANES III. ¹⁸

Las anomalías de la ADE se relacionan con diversos tipos de anemia, en especial las anemias hemolíticas y no se había encontrado relación con los síndromes coronarios agudos.

El ADE es una variable que se mide rutinariamente y forma parte de la biometría hemática, pero su uso clínico estaba limitado al diagnóstico diferencial de anemias².

Estudios retrospectivos han demostrado que valores elevados de ADE están relacionados con un incremento en la mortalidad y eventos adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular^{1,2,3,5}.

Tonelli y cols³. realizaron un análisis retrospectivo de los datos obtenidos del estudio *Colesterol y Eventos Recurrentes (CARE)* en donde se midió de forma basal el ADE en 4,111 participantes que fueron asignados aleatoriamente para recibir pravastatina 40 mg al día o placebo y fueron seguidos durante una media de 59,7 meses. (tabla 1). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para examinar la asociación entre ADE y los resultados clínicos adversos.

Durante casi 60 meses de seguimiento, 376 participantes fallecieron. Se observó una asociación significativa entre el nivel basal del ADE y el riesgo ajustado de mortalidad por cualquier causa (Hazard Ratio por porcentaje incrementado de ADE: 1.14; 95% intervalo de confianza: 1.05 a 1.24). Tras la categorización basada en el cuartil de la línea de base del ADE y bajo ajustes de hematócrito y de otros factores de riesgo cardiovascular, se observó una relación independiente entre ADE y muerte (p para la tendencia = 0.001). (Tabla 2). Por ejemplo, los participantes con ADE en el cuartil más alto tenían una razón de riesgo ajustada para muerte de 1.78 (intervalo de confianza 95%, 1,28 a 2,47) en comparación con aquellos del más bajo cuartil. (tabla 3). Los niveles más altos de ADE también se asociaron con mayor riesgo de muerte coronaria, infarto al miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca sintomática y accidentes cerebrovasculares (Figura 1). En este estudio, los autores concluyeron que

había una relación entre ADE elevado y riesgo de muerte, así como eventos cardiovasculares en pacientes con infarto al miocardio previo.

Table 1. Baseline Characteristics of Participants by Quartile of RDW

| | RDW Quartile 1 (n=1095) | RDW Quartile 2 (n=1022) | RDW Quartile 3 (n=1038) | RDW Quartile 4 (n=956) | P |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
| Demographic characteristics and comorbidity | | | | | |
| Age, y | 56.7±9.7 | 57.6±9.4 | 59.5±9.2 | 61±8.3 | <0.001 |
| Female sex | 130 (11.9) | 132 (12.9) | 154 (14.8) | 149 (15.6) | 0.06 |
| Black race | 18 (1.6) | 24 (2.4) | 36 (3.5) | 56 (5.9) | <0.001 |
| Body mass index, kg/m ² | 27.2±3.8 | 27.7±4.3 | 27.8±4.7 | 27.9±4.8 | 0.002 |
| History of hypertension | 416 (38.0) | 410 (40.1) | 446 (43.0) | 479 (50.1) | <0.001 |
| Current smoker | 132 (12.1) | 176 (17.2) | 194 (18.7) | 160 (16.7) | <0.001 |
| History of diabetes mellitus | 140 (12.8) | 129 (12.6) | 163 (15.7) | 146 (15.3) | 0.08 |
| Medication use | | | | | |
| Pravastatin | 563 (51.4) | 516 (50.5) | 515 (49.6) | 464 (48.5) | 0.60 |
| β-Adrenergic blocker | 455 (41.6) | 408 (40.0) | 411 (39.6) | 352 (36.8) | 0.18 |
| Angiotensin-converting enzyme inhibitor | 124 (11.3) | 126 (12.3) | 161 (15.5) | 172 (18.0) | <0.001 |
| Aspirin | 937 (85.6) | 863 (84.4) | 872 (84.1) | 751 (78.6) | <0.001 |
| Thiazide diuretic | 25 (2.3) | 36 (3.5) | 35 (3.4) | 41 (4.3) | 0.09 |
| Lipid status | | | | | |
| Total cholesterol, mg/dL | 209.1±16.8 | 209.2±17.3 | 208.5±16.8 | 207.1±17.5 | 0.03 |
| LDL cholesterol, mg/dL | 138.4±14.4 | 139.3±14.6 | 139.1±14.7 | 137.6±14.5 | 0.04 |
| HDL cholesterol, mg/dL | 38.9±8.6 | 38.7±9.0 | 39.0±9.3 | 38.7±9.4 | 0.86 |
| Triglycerides, mg/dL | 159.3±63.1 | 156.3±60.5 | 152.0±58.8 | 154.4±61.2 | 0.04 |
| Renal function, blood pressure, and ejection fraction | | | | | |
| Glomerular filtration rate, mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² | 73.8±15.1 | 73.2±15.2 | 71.4±15.0 | 68.8±15.9 | <0.001 |
| Serum creatinine, mg/dL | 1.1±0.2 | 1.1±0.2 | 1.1±0.2 | 1.2±0.3 | <0.001 |
| Serum protein, per g/dL | 7.3±0.4 | 7.3±0.5 | 7.3±0.5 | 7.3±0.5 | 0.30 |
| Systolic blood pressure, mm Hg | 127.6±17.1 | 127.7±17.5 | 129.3±18.4 | 131.2±19.2 | <0.001 |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 78.6±9.8 | 78.3±10.0 | 78.5±10.1 | 78.8±10.8 | 0.79 |
| Ejection fraction | 53.6±11.6 | 53.9±11.9 | 52.8±12.1 | 51.6±12.6 | <0.001 |
| Laboratory parameters | | | | | |
| Hemoglobin, mg/dL | 15.0±1.0 | 15.0±1.0 | 14.9±1.1 | 14.4±1.3 | <0.001 |
| Serum phosphorus, mg/dL | 3.2±0.5 | 3.3±0.5 | 3.3±0.5 | 3.3±0.5 | <0.001 |
| Serum calcium, mg/dL | 9.5±0.5 | 9.5±0.4 | 9.5±0.4 | 9.5±0.4 | 0.16 |
| Serum albumin, mg/dL | 4.2±0.2 | 4.2±0.2 | 4.2±0.2 | 4.1±0.2 | <0.001 |

Values are mean±SD or n (%). LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein. RDW quartiles 1 to 4 were defined by 10.9% to 12.6%, 12.6% to 13.1%, 13.1% to 13.7%, and 13.8% to 23.2%, respectively.

Table 2. Factors Associated With Higher Levels of RDW in Multivariable Linear Regression

| | 1% Increase in RDW | 95% CI | <i>P</i> |
|--|-----------------------|----------------|----------|
| Age, per 5 years | 0.05 | 0.01 to 0.02 | <0.001 |
| Female vs male | -0.34 | -0.45 to -0.23 | <0.001 |
| Glomerular filtration rate, per mL · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻² | -0.01 | -0.01 to -0.00 | <0.001 |
| Body mass index, per kg/m ² | 0.02 | 0.01 to 0.02 | <0.001 |
| Prior hypertension | 0.12 | 0.05 to 0.19 | 0.001 |
| Current smoker | 0.32 | 0.22 to 0.41 | <0.001 |
| Serum protein, per g/dL | 0.16 | 0.08 to 0.24 | <0.001 |
| Hemoglobin, per g/dL | -0.24 | -0.27 to -0.21 | <0.001 |
| Serum calcium, per mg/dL | 0.16 | 0.07 to 0.24 | <0.001 |
| β-Blocker use | -0.11 | -0.18 to -0.04 | 0.002 |
| Left ventricular ejection fraction, per % | -0.00 | -0.01 to -0.00 | 0.001 |
| Aspirin use | 0.16 | 0.07 to 0.25 | <0.001 |
| Serum phosphate, per mg/dL | 0.18 | 0.11 to 0.26 | <0.001 |
| Serum total cholesterol, per mg/dL | -0.00 | -0.01 to -0.00 | 0.001 |
| Serum albumin | -0.48 | -0.65 to -0.31 | <0.001 |

Positive coefficients indicate a direct relation between the characteristic and higher levels of RDW.

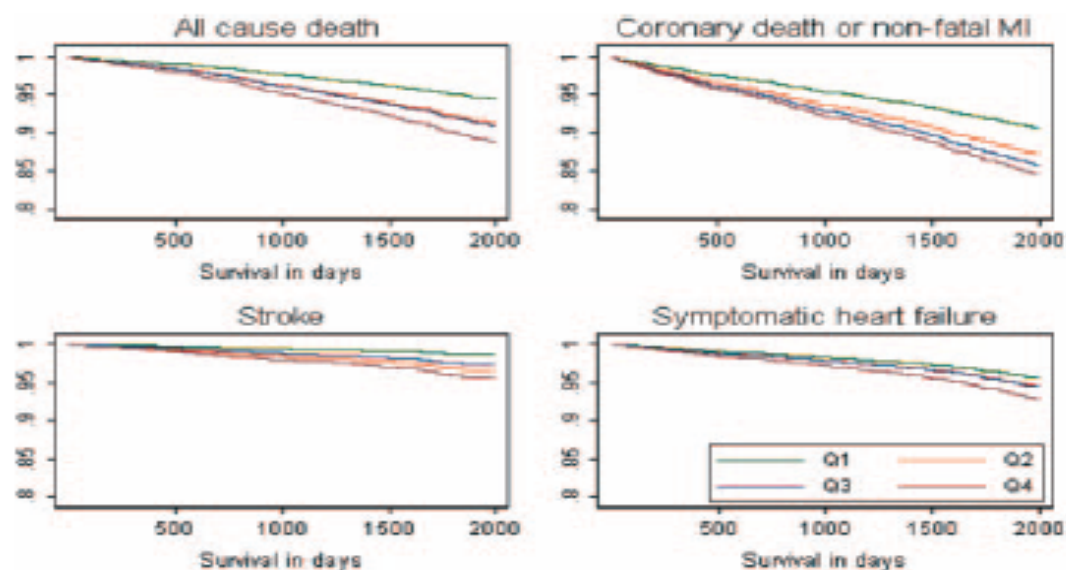


Figure. Fully adjusted time to clinical outcomes by baseline quartile of RDW. *P* for trend: all-cause death (*P*=0.001); coronary death or nonfatal myocardial infarction (MI) (*P*=0.001), stroke (*P*=0.004); symptomatic heart failure (*P*=0.001). Hazard ratios have been adjusted for age; sex; race; smoking status; diabetic status; use of β-adrenergic blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aspirin, and pravastatin; glomerular filtration rate; presence or absence of proteinuria on dipstick urinalysis; systolic and diastolic blood pressure; hemoglobin; serum albumin; serum phosphate; waist to hip circumference ratio; left ventricular ejection fraction; fasting serum glucose; fasting serum triglyceride; low-density lipoprotein cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol; total cholesterol; and mean corpuscular volume.

Table 3. Adjusted Association Between Quartile of RDW and Clinical Outcomes

| | Unadjusted | | Age, Race, and Sex Adjusted | | Fully Adjusted* | | |
|---|---------------|--------------|-----------------------------|---------|-----------------|--------------|--------|
| | Events, n (%) | Hazard Ratio | 95% CI | P | Hazard Ratio | 95% CI | P |
| All-cause death | | | | | | | |
| Quartile 1 | 62 (5.7%) | 1 | | <0.001† | 1 | | 0.001† |
| Quartile 2 | 77 (7.5%) | 1.29 | 0.92 to 1.80 | | 1.29 | 0.92 to 1.82 | |
| Quartile 3 | 100 (9.6%) | 1.54 | 1.12 to 2.12 | | 1.35 | 0.97 to 1.88 | |
| Quartile 4 | 135 (14.1%) | 2.16 | 1.59 to 2.93 | | 1.78 | 1.28 to 2.47 | |
| Per % | | 1.20 | 1.12 to 1.29 | <0.001 | 1.14 | 1.05 to 1.24 | 0.002 |
| Fatal coronary disease or nonfatal myocardial infarction | | | | | | | |
| Quartile 1 | 91 (8.3%) | 1 | | <0.001† | 1 | | 0.001† |
| Quartile 2 | 105 (10.3%) | 1.23 | 0.93 to 1.63 | | 1.19 | 0.90 to 1.59 | |
| Quartile 3 | 137 (13.2%) | 1.59 | 1.22 to 2.08 | | 1.39 | 1.05 to 1.83 | |
| Quartile 4 | 146 (15.3%) | 1.84 | 1.41 to 2.40 | | 1.56 | 1.17 to 2.08 | |
| Per % | | 1.13 | 1.06 to 1.21 | <0.001 | 1.08 | 1.00 to 1.17 | 0.048 |
| Stroke | | | | | | | |
| Quartile 1 | 21 (1.9%) | 1 | | 0.003† | 1 | | 0.004† |
| Quartile 2 | 31 (3.0%) | 1.52 | 0.87 to 2.64 | | 1.85 | 1.03 to 3.33 | |
| Quartile 3 | 27 (2.6%) | 1.17 | 0.66 to 2.08 | | 1.30 | 0.71 to 2.37 | |
| Quartile 4 | 52 (5.4%) | 2.32 | 1.39 to 3.88 | | 2.58 | 1.47 to 4.55 | |
| Per % | | 1.18 | 1.05 to 1.33 | 0.004 | 1.20 | 1.05 to 1.37 | 0.006 |
| Fatal or nonfatal myocardial infarction | | | | | | | |
| Quartile 1 | 75 (6.9%) | 1 | | 0.001† | 1 | | 0.033† |
| Quartile 2 | 83 (8.1%) | 1.19 | 0.87 to 1.62 | | 1.14 | 0.83 to 1.57 | |
| Quartile 3 | 95 (9.2%) | 1.36 | 1.01 to 1.85 | | 1.20 | 0.88 to 1.65 | |
| Quartile 4 | 105 (11.0%) | 1.65 | 1.22 to 2.22 | | 1.43 | 1.03 to 1.99 | |
| Per % | | 1.11 | 1.02 to 1.20 | 0.014 | 1.07 | 0.97 to 1.17 | 0.17 |
| Symptomatic heart failure | | | | | | | |
| Quartile 1 | 49 (4.5%) | 1 | | <0.001† | 1 | | 0.001† |
| Quartile 2 | 56 (5.5%) | 1.17 | 0.80 to 1.72 | | 1.13 | 0.76 to 1.67 | |
| Quartile 3 | 78 (7.5%) | 1.49 | 1.04 to 2.13 | | 1.23 | 0.85 to 1.78 | |
| Quartile 4 | 119 (12.5%) | 2.37 | 1.69 to 3.32 | | 1.80 | 1.25 to 2.60 | |
| Per % | | 1.23 | 1.15 to 1.32 | <0.001 | 1.15 | 1.05 to 1.26 | 0.002 |

*Adjusted for age; sex; race; smoking status; diabetic status; use of β -adrenergic blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, aspirin, and pravastatin; glomerular filtration rate; presence or absence of proteinuria on dipstick urinalysis; systolic and diastolic blood pressure; hemoglobin; serum albumin; serum phosphate; waist to hip circumference ratio; left ventricular ejection fraction; fasting serum glucose; fasting serum triglyceride; low-density lipoprotein cholesterol; high-density lipoprotein cholesterol; total cholesterol; and mean corpuscular volume.

†P for linear trend.

Con el objetivo de identificar nuevos marcadores de laboratorio de riesgo en pacientes con falla cardiaca, Felker y cols. realizaron un análisis retrospectivo

en 2,679 pacientes con falla cardíaca crónica sintomática del programa CHARM (candesartan in Heart failure) y también en 2,140 pacientes con diagnóstico de falla cardíaca del banco de datos DUKE. De los 36 valores de laboratorio considerados en el programa CHARM, el ADE mostró la mayor asociación con la morbilidad y la mortalidad (razón de riesgo ajustada: 1.17 por cada aumento de 1 SD, $p < 0.001$).

La elevación del ADE fue uno de los predictores más poderosos, excluyendo la edad y la cardiomegalia los cuales muestran una mejor asociación independiente vinculada con los resultados. Este hallazgo se repitió en el Banco de Datos de Duke, en los que el ADE elevado se asoció fuertemente con la mortalidad por cualquier causa (razón de riesgo ajustada: 1.29 por 1 SD, $p < 0.001$).

También se ha encontrado incremento de eventos adversos en pacientes, tanto ambulatorios como hospitalizados, así como aumento de la mortalidad por todas sus causas, en enfermedades no cardiovasculares.^{36,37} Tal como reportó Kushang V. Patel y cols³⁶. en una muestra de 8,175 pacientes que participaron en la Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional en Estados Unidos en el periodo comprendido de 1988-1994, que se mantuvo en seguimiento hasta el 31 de diciembre del año 2000, se demostró que altos valores de ADE se asociaron fuertemente con un mayor riesgo de muerte. Por cada incremento de 1% del ADE, el riesgo de mortalidad por cualquier causa, subía en un 22% (HR, 1.22; 95% IC: 1.15-1.30, $p < 0.001$). Aún cuando los análisis se limitaron a los participantes no anémicos, el ADE se mantenía fuertemente asociado a la mortalidad.

Estas relaciones han sido evidentes en otros estudios, independientemente de factores distractores como el estado nutricional, función renal, hemoglobina glucosilada y/o presencia o ausencia de anemia.^{7,10.}

En un estudio realizado en la Clínica Mayo, Raitakari OT y cols.⁴¹ analizaron 13,039 pacientes con enfermedad arterial periférica con una media de seguimiento a 5.5 años. Se encontró que en pacientes con enfermedad arterial periférica los valores de ADE mayores de 14.5% tenían un riesgo mayor de mortalidad en un 66% comparado con valores menores de ADE de 12.8%. Así mismo, un incremento del ADE de 1% se asoció a un riesgo mayor de muerte por todas las causas correspondiente a un 10%.

Un incremento en el grosor intima-media carotideo se ha correlacionado con un mayor riesgo cardiovascular⁴¹ y de la gravedad en la aterosclerosis coronaria⁴². En base a este antecedente, cabe mencionar que Yang Wen y cols. demostraron que existe una relación entre ADE elevado y alteraciones del grosor intima-media carotideo así como en la incidencia de placas carotideas⁴⁰.

Aunque la elevación de ADE la encontramos en casos de hemólisis, deficiencia nutricional (hierro, vitamina B12 o folato) o después de la transfusión de sangre, los pacientes con estas condiciones mencionadas son generalmente excluidos de los estudios que reportaron esta relación lo que nos demuestra la asociación pronóstica de ADE.^{17.}

El mecanismo de esta asociación es desconocido. Se considera que la eritropoyesis ineficaz debido a inflamación crónica puede ser causa de elevación de ADE. El estrés oxidativo se refiere a la condición en la

que el equilibrio entre los oxidantes y las defensas antioxidantes se encuentran alteradas y el exceso de especies reactivas del oxígeno causan daño oxidativo a los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos ⁴³.

El estrés oxidativo, aunado a la respuesta inflamatoria, puede contribuir importantemente a la anisocitosis. Los eritrocitos tienen una importante capacidad antioxidante pero son propensos a daño oxidativo que reduce su supervivencia. ³⁸

En un estudio basado en población, los altos niveles de ADE se asociaron independientemente a baja función pulmonar, una condición que se ha asociado con estrés oxidativo. ³⁹

Cada vez hay más pruebas que un estado inflamatorio crónico y la activación neurohumoral, contribuyen cada uno a resultados clínicos adversos en pacientes con enfermedad arterial coronaria. ¹⁷

Investigaciones sobre aterosclerosis han centrado su atención en el mecanismo inflamatorio, proporcionando nuevos conocimientos sobre los mecanismos de esta enfermedad. En particular se ha referido a la aterosclerosis como una enfermedad dinámica y progresiva que surge de la combinación de disfunción endotelial y la inflamación. ³³

La acumulación de pruebas anteriores sugiere que la circulación incrementada de proteína C reactiva ultrasensible (PCR) representa un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares. ^{33,34}. Recientemente un gran cohorte de pacientes no seleccionados demostró la fuerte y escalonada asociación del ADE con marcadores de inflamación (entre ellas la PCR), independientemente de

factores como la edad, sexo y múltiples variables hematológicas.³² En paciente con falla cardíaca crónica diferentes marcadores de vías inflamatorias (citocinas, receptores solubles de citocina y reactantes de fase aguda) estuvieron todos significativa y estadísticamente asociados con los valores de ADE lo cual es indicativo de una importante relación biológica.³⁵

La ADE puede proporcionar un incremento aditivo en el valor pronóstico de otras variables establecidas en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda tal como lo es el Propéptido Natriurético Cerebral N-terminal (NT-Pro BNP).^{28,29} En el seguimiento a un año en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda, las tasas de mortalidad fueron las más bajas si el ADE y el NT- Pro BNP tenían valores bajos, aquellos pacientes que tenían elevación de una sola de las variables (NT-Pro BNP o ADE) la mortalidad fue intermedia. Pero la mortalidad más alta se encontró en pacientes que tenían valores elevados tanto de ADE como de NT- Pro BP.³⁰ Jaewon y cols. reportaron que podría existir una asociación entre valores de ADE anormales con un índice E/e' elevado en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁴⁴

Los niveles altos de ADE al alta se relacionan con una peor evolución independientemente de los valores de hemoglobina³¹.

Con respecto a los valores de ADE en los pacientes con síndrome coronario agudo, Lippi y cols. evaluaron a 2,304 pacientes en un año, que ingresaron a un servicio de urgencias por dolor torácico sugestivo de isquemia. En todos los pacientes, a su ingreso se les tomó una muestra sanguínea, entre ellas ADE y troponina T (TnT). La TnT se midió al inicio y después de 4, 6 y 12 hrs. Cuatrocientos cincuenta y seis pacientes tuvieron diagnóstico final de

síndrome coronario agudo (19.8% del total). La precisión diagnóstica de ADE, según los cálculos del receptor curva de eficacia diagnóstica, fue 0.705 ($p < 0,001$). El valor de corte del ADE fue de 14%, la sensibilidad y especificidad del ADE al ingreso con respecto al síndrome coronario agudo fue de 79% y 50% respectivamente. En consecuencia la sensibilidad diagnóstica de las dos medidas combinadas al ingreso fue 99%. En base a estos resultados los autores concluyeron que el ADE podría ser considerado junto con otros marcadores cardiacos convencionales para la estratificación de riesgo de los pacientes con Síndrome Coronario Agudo ingresados al servicio de urgencias.

VOLUMEN PLAQUETARIO.

El tamaño de las plaquetas se mide como volumen plaquetario medio (VPM), en fentolitros (fL). El valor de referencia en individuos sanos voluntarios es menor de 11 fL. ¹⁴

El VPM mayor de 11 fL se interpreta como un incremento en el tamaño y volumen de las plaquetas y generalmente se debe a la presencia de plaquetas más jóvenes, que podrían ser mas reactivas.

El VPM ha generado un interés como un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente. ^{13, 14,15} Se ha encontrado elevado en pacientes con síndrome metabólico, Diabetes Mellitus y en Obesos, además de las causas bien conocidas (destrucción periférica de plaquetas, alto recambio plaquetario, hipoxia y otras). ^{13,14.}

El VPM aumentado se ha identificado como factor predictivo de Infarto agudo al miocardio. En síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, los valores de VPM se correlacionaron con aumento en los porcentajes de mortalidad, así como de trombolisis fallida. Se ha comunicado que el porcentaje de reestenosis intraestent fue mayor en los pacientes con VPM incrementado.

En pacientes con flujo coronario lento, cuyo fenómeno se ha relacionado con angina de pecho, infarto agudo al miocardio y muerte súbita, los valores de VPM se encuentran elevados en comparación con grupos control. ^{21.}

Al igual el VPM elevado se ha reportado en pacientes con arterias coronarias ectásicas. La importancia de este hecho yace en que el 85% de estos casos se acompaña de enfermedad coronaria aterosclerótica.^{19,20.}

Aunque no se conocen con exactitud las vías biológicas precisas por el cual el VPM elevado podría influir en el desarrollo o la progresión de enfermedades cardiovasculares y los síndromes coronarios agudos, se menciona que múltiples mecanismos pueden estar involucrados. Las plaquetas grandes son metabólicamente y enzimáticamente más reactivas que las plaquetas pequeñas conteniendo mayor material protrombótico, con aumento de tromboxano A₂ y B₂ por unidad de volumen y un aumento de receptores de expresión de glicoproteína IIb-IIIa. Ello demuestra una mayor agregación en respuesta a ADP y disminución de la inhibición de la agregación por prostaciclina.

Las plaquetas más grandes tienen mayor densidad y contienen más gránulos alfa, que puede liberar sustancias protrombóticas, incluyendo Factor 4 de plaquetas, P-selectina y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, un factor quimiotáctico y mitogénico que contribuye a la proliferación vascular de la neointima. Por último, las plaquetas grandes son más a menudo reticuladas (jóvenes) y esto es un predictor independiente de mala respuesta a la terapia antiplaquetaria dual.

JUSTIFICACIÓN

La ADE y el VPM son determinaciones rápidas, rutinarias, económicas, de fácil acceso e interpretación, que podrían aportar información inmediata y adicional para clasificar los grupos de riesgo en los SICA.

En la literatura extranjera se han publicado varios estudios que nos hablan acerca del ADE, el VPM y su relación con los SICA tanto en el diagnóstico como pronóstico.

En la población mexicana hasta el momento no existe estudio alguno que reporte la utilidad del ADE y el VPM en pacientes con SICA

La realización de esta tesis, está basada en la población mexicana, será una pequeña contribución y abordará un panorama acerca de estos hechos, ya sea para corroborar o descartar la relación de estas mediciones con los SICA en nuestro medio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer si existe una relación entre los valores del ADE y del VPM en pacientes con síndrome coronario agudo.

Conocer el valor predictivo de la ADE y el VPM en relación a complicaciones como son:

- a) Muerte intrahospitalaria.
- b) Cirugía de revascularización coronaria.
- c) EVC.
- d) Insuficiencia cardiaca.
- e) Reingreso.
- f) Reinfarto.

METODOLOGÍA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico observacional, retrolectivo, longitudinal, retrospectivo de casos y controles.

HIPOTESIS

H 0: Los valores de ADE y VPM se encuentran incrementados en pacientes con síndrome coronario agudo y se relacionan con la evolución cardiovascular.

H 1: Los valores de ADE y VPM no se encuentran incrementados en pacientes con síndrome coronario agudo y no se relacionan con la evolución cardiovascular.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los datos se obtuvieron de los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST y Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, dentro de las primeras 12 horas de haber iniciado los síntomas, en el periodo comprendido del 1 de enero del 2009, al 31 de diciembre del 2010.

Se tomaron los valores del ADE y del VPM registrados en la primera Biometría Hemática realizada en el momento del diagnóstico de SICA.

El diagnóstico de SICA estuvo fundamentado en los criterios electrocardiográficos, enzimáticos y clínicos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Enfermos del INC entre 18 y 70 años de edad
- b) Ambos géneros.
- c) Que cumplan criterios diagnósticos de SICA dentro de sus primeras 12 horas de evolución.

- d) Que cuenten con una Biometría Hemática tomada en el momento del ingreso.
- e) Que tienen expediente localizable con constancia de seguimiento en la consulta externa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes con prótesis valvulares mecánicas.
- b) Pacientes con trombocitopenia de cualquier causa (hiperesplenismo, medicamentos, púrpura trombocitopénica, púrpura idiopática).
- c) Pacientes con anemia hemolítica. (anemia, ictericia y reticulocitosis).
- d) Pacientes con talasemia, drepanocitosis, esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica microangiopática (CID).
- e) Circulación Extracorpórea en las últimas 2 semanas.

DEFINICION DE VARIABLES.

ADE elevado: Se definió como ADE > de 14%.

VPM elevado: Se definió como VPM > de 11 fL.

Infarto Agudo al Miocardio con elevación del segmento ST: Se definió en presencia de síntomas de isquemia, elevación del segmento ST > de 2 mm en mas de 2 derivaciones electrocardiográficas contiguas, bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiz de nueva aparición, Troponinas positivas.

Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST: Se definió en presencia de:

-Síntomas de isquemia.

-Cambios dinámicos del segmento ST (depresión horizontal o descendente del segmento ST > 0.5 mm en 2 derivaciones contiguas) inversión de la onda T > 1 mm en 2 derivaciones contiguas.

- Troponinas positivas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se clasificaron en dos grupos:

- Grupo I: Enfermos con SICA con ADE anormal.
- Grupo II: Enfermos con SICA con ADE normal.
- Grupo III: Enfermos con SICA con VPM anormal.
- Grupo IV: Enfermos con SICA con VPM normal.

Se determinó la prevalencia de ADE y/o VPM en cada grupo y se busco si existió diferencia.

Se compararon las características demográficas entre ambos grupos y se determinó la asociación de las anomalías de la ADE y/o VPM con el resto de variables a estudiar. Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba Chi cuadrada. Las variables cuantitativas con la T de student y las variables continuas con medianas. Se utilizó regresión logística para identificar predictores independientes de regresión logística. Se consideró significado estadístico con un valor de $p: <0.05$

MATERIALES:

Se utilizaron 300 expediente clínicos de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” , computadora con hoja de cálculo Excel y Software de cálculos estadísticos SPSS versión 19.

RESULTADOS

Los 300 pacientes se dividieron en 4 grupos (tablas 1 y 2): I (ADE anormal > 14%), II (ADE normal <14%), III (VPM <11fL) y IV (VPM<11fL). El número y media de edad de cada grupo fueron 127 y 61.9, 173 y 59.4, 288 y 61.9, 12 y 62 años, respectivamente. Los pacientes del grupo I fueron de mayor edad con respecto a los de grupo II. En los 4 grupos fue más frecuente el sexo masculino. Con respecto al sexo femenino se reportó que del total de las 41 mujeres, 24 (58.5%) se encontraban en el grupo I (ADE>14%). $p: 0.024$. $RR=2.14$ (1.095-4.176). En 140 pacientes se presentó SICACEST y en 160 pacientes SICASIN. No se encontró relación estadística entre los 4 grupos.

De los 300 pacientes de la muestra, 180 a su ingreso a urgencias presentó una escala de KILLIP y KIMBAL > I; el 63.9% se encontró en el grupo I ($p: 0.008$). La media de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en el grupo I fue 49.5% (23.4 – 65) y en el grupo II 51.8 (32-65) $p:0.068$. (tabla 2).

No se encontró significado estadístico entre los 4 grupos en relación con la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y el resto de las variables estudiadas.

En cuanto a los datos de laboratorio (Tablas 4 y 5), los valores de hemoglobina, hematócrito y VCM fueron menores en el Grupo I; el valor medio de hemoglobina fue de 14.8 g/dL (14.0 -17.0) en pacientes del grupo II y de 14.2

(12.8-17.2) en el grupo I, p: 0.012; hematocrito 43% (39.4-50.3) y 42% (36.3-50.4). p: 0.014; VCM de 91fL (84.4-100) y 90 fL(80-97) p: 0.014; respectivamente. Se encontró una relación estadística entre ADE con NT- Pro BNP, en el grupo I fue 900pg/mL (208-10,233) en el II de 190pg/mL (78.2-928).

La adición de ADE >14%, NT Pro BNP >125 en pacientes con KILLIP Y KIMBALL >I resultó con significado estadístico (P: 0.016).

De la muestra, se realizaron 256 cateterismos, en las tabla 6 y 7 se mencionan las características angiográficas de los 4 grupos, no encontramos diferencias estadísticas de las variables en estudio entre ADE y VPM anormales.

Eventos intrahospitalarios (tablas 8 y 9): De los 300 pacientes de la muestra, siete (2.3%) presentaron evento vascular cerebral, que correspondieron a 5 pacientes del grupo I (1.7%) y 2 pacientes del grupo II (0.6%). p: 0.115.

Del resto de las variables no se encontró diferencias entre los 4 grupos.

TABLA 1. Características basales en relación a valores de ADE

| VARIABLES | GRUPO I ADE>14% (N=127) | GRUPO II ADE <14 % (n=173) | VALOR DE P |
|---------------------------|---|--|-------------------|
| Edad (años) | 59.4 | 61.9 | 0.025 |
| Hombres | 103 (81.2%) | 156 (90.2%) | 0.024 |
| Mujeres | 24 (18.9%) | 17 (9.8%) | 0.024 |
| SICACEST | 55 (43.3%) | 85 (60.7%) | 0.318 |
| SICASIN | 72 (56.7%) | 88 (50.9%) | 0.189 |
| Hipertensión | 105 (83.3%) | 133(76.9%) | 0.171 |
| Dislipidemia | 120(94.5%) | 165 (95.4%) | 0.727 |
| Diabetes | 75 (43.4%) | 54 (42.5%) | 0.866 |
| Aspirina previa | 76 (43.9%) | 67 (52.8%) | 0.130 |
| Clopidogrel previo | 4 (2.3%) | 10(7.9%) | 0.024 |

Tabla 2. ADE en relación a KILLIP KIMBALL, FEVI %, Y NT- Pro BNP.

| VARIABLES | TOTAL n | GRUPO I ADE >14 % | GRUPO II ADE <14% | VALOR DE P |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| KILLIP KIMBALL>I | 180 | 115 (63.9) | 65 (36.1) | 0.008 |
| FEVI % (Media) | 300 | 49.5 (23.465) | 51.8(32-65) | 0.068 |
| NT-Pro BNP pg/mL (mediana) | 300 | 900(208-10,233) | 190 (78-2,928) | 0.001 |

TABLA 3. Características basales en relación a valores de VPM

| VARIABLES | GRUPO III VPM <11fL (n=288) | GRUPO IV VPM >11fL (n=12) | VALOR DE P |
|--------------------------------|--|--|-------------------|
| Edad (años) | 63 | 64.5 | 0.980 |
| Hombres | 250 (88.7%) | 9 (75%) | 0.960 |
| Mujeres | 32 (11.3%) | 3 (25%) | 0.960 |
| SICACEST | 136 (47.2) | 4 (33.3%) | 0.345 |
| SICASIN | 152 (52.8%) | 8 (66.7%) | 0.345 |
| Hipertensión | 227 (79.1%) | 11 (91.7%) | 0.290 |
| Dislipidemia | 275 (95.5%) | 165 (95.4%) | 0.727 |
| Diabetes | 124 (86.1%) | 5 (41.7%) | 0.583 |
| Aspirina previa | 136 (47.2%) | 7 (58.3%) | 0.450 |
| Killip y Kimball > I | 172 (59.7%) | 8 (66.7%) | 0.630 |
| Clopidogrel previo | 13 (4.5%) | 1 (8.3%) | 0.539 |
| FEVI | 51.8 (32-65) | 51.9 (32-65) | 0.421 |
| NT-Pro BNP pg/ml | 551 (80-6705) | 835 (90-105,000) | 0.333 |

Tabla 4. Hallazgo de laboratorio de los pacientes en relación a ADE

| VARIABLES | GRUPO I | GRUPO II | VALOR |
|-------------|------------------|----------------|--------|
| | ADE>14% | ADE <14 % | DE |
| | (N=127) | (n=173) | P |
| Leucocitos | 9.8 (5.0-17.83) | 9.5 (5.3-15.5) | 0.025 |
| Hemoglobina | 14.2 (12.8-17.2) | 14.8 (14.0-17) | 0.012 |
| Plaquetas | 215(153.4-338) | 211 (152-308) | 0.179 |
| Hematócrito | 42 (36.3-50.4) | 43 (39.4-50.3) | 0.014 |
| VCM | 90 (80-97) | 91 (84.4-100) | 0.0014 |
| Neutrofilos | 70 (44.5-89.4) | 68 (84.9-100) | 0.863 |
| Troponina | 70 (44.5-89.4) | 68 (84.9-100) | 0.468 |

Tabla 5. Hallazgo de laboratorio de los pacientes en relación a VPM

| VARIABLES | GRUPO III | GRUPO IV | VALOR |
|-------------|-----------------|-----------------|-------|
| | VPM <11fL | VPM >11fL | DE |
| | (n=288) | (n=12) | P |
| Leucocitos | 9.5 (5.2-16.9) | 9.65 (6.6-18.5) | 0.639 |
| Hemoglobina | 14.5 (14-17.1) | 14.5 (14-16.8) | 0.779 |
| Plaquetas | 213 (154-311) | 178 (140-527) | 0.183 |
| Hematócrito | 43 (37-50) | 42.3 (38-50) | 0.973 |
| VCM | 90 (81.98) | 90 (84-95) | 0.434 |
| Neutrofilos | 68 (45-88) | 70 (65-90) | 0.865 |
| Troponina | 3.6(8-100) | 1.4 (8-19) | 0.459 |
| NT Pro BNP | 835 (90-10,500) | 551 (80-6,705) | 0.333 |

Tabla 6. Características angiográficas en relación a ADE y VPM

| VARIABLES | GRUPO I | GRUPO II |
|--|--------------|------------|
| | ADE>14% | ADE <14 % |
| | n=99 | n=157 |
| Número de arterias coronarias enfermas | | |
| | 1 48 (37.8%) | 89 (51.4%) |
| | 2 17 (13.4%) | 39 (22.5%) |
| | 3 24 (18.9%) | 21 (12.1%) |
| Arteria coronaria responsable del infarto | | |
| Descendente anterior | 55 (43.3%) | 94 (54.3%) |
| Coronaria Derecha | 19 (15%) | 34 (19.7%) |
| Circunfleja | 9 (7.1%) | 16 (9.2%) |
| Ectasia Coronaria | 9 (5.2%) | 5 (3.9%) |
| Puente Muscular | 1 (0.8%) | 4 (2.3%) |
| Número de Stents implantados | | |
| | 1 38 (30.2%) | 71 (41.3%) |
| | 2 14 (11.1%) | 33(19.2%) |
| | 3 4 (3.2%) | 2 (1.2%) |
| | 4 3 (2.4%) | 2 (1.2%) |
| Cateterismo fallido | 1 (0.8%) | 2 (1.2%) |
| No reflujo | 3 (2.4%) | 5 (2.9%) |

Tabla 7. Características angiográficas en relación a VPM

| VARIABLES | GRUPO III | GRUPO IV |
|--|-------------|-----------|
| | VPM < 11fL | VPM >11fL |
| | n=245 | n=11 |
| Número de arterias coronarias enfermas | | |
| 1 | 130 (45.1%) | 7 (58.3%) |
| 2 | 54 (18.8%) | 2 (16.7%) |
| 3 | 45 (15.6%) | 0 (0%) |
| Arteria coronaria responsable del infarto | | |
| Descendente anterior | 144 (50%) | 5 (41.7%) |
| Coronaria Derecha | 51 (17.7%) | 2 (16.7%) |
| Circunfleja | 23 (8%) | 2 (16.7%) |
| Ectasia Coronaria | 13 (4.5%) | 1 (8.,3%) |
| Puente Muscular | 1 (0.8%) | 4 (2.3%) |
| Número de Stents implantados | | |
| 1 | 105 (36.6%) | 4 (36.4%) |
| 2 | 46 (16%) | 1 (9.1%) |
| 3 | 6 (2.1%) | 0 (0%) |
| 4 | 5 (1.7%) | 0(0%) |
| Cateterismo fallido | 7 (2.4%) | 0(0%) |
| No reflujo | 3 (1%) | 0 (0%) |

TABLA 8 . Eventos intrahospitalarios en relación a ADE.

| VARIABLES | GRUPO I | GRUPO II | VALOR DE P |
|-----------|--------------------|----------------------|------------|
| | ADE>14% (n=127) | ADE <14 % (n=173) | |
| Muerte | 8 (2.7%) | 7 (2.3%) | 0.376 |
| CRVC | 15 (5%) | 15 (5%) | 0.370 |
| EVC | 5 (1.7%) | 2 (0.7%) | 0.115 |
| Infección | 11 (3.7%) | 15 (5%) | 0.969 |
| Reinfarto | 2 (1.6%) | 2 (1.2%) | 0.755 |
| Reingreso | 14 (11%) | 12 (6,9%) | 0.145 |

TABLA 9 . Eventos intrahospitalarios en relación a VPM

| VARIABLES | GRUPO III | GRUPO IV | VALOR DE P |
|-----------|----------------------|---------------------|------------|
| | VPM <11fL (n=288) | VPM >11fL (n=12) | |
| Muerte | 15 (5.2%) | 0 (0%) | 0.534 |
| CRVC | 30 (10.4%) | 0 (0%) | 0.275 |
| EVC | 6 (2%) | 1 (0.3%) | 0.160 |
| Infección | 26 (9.1%) | 1 (0.3%) | 0.160 |
| Reinfarto | 0 (0%) | 4 (1.4%) | 0.681 |
| Reingreso | 25 (8.7%) | 1 (8.3%) | 0.298 |

DISCUSION

Los principales hallazgos de este estudio los podemos describir de la siguiente manera: En los pacientes del grupo I existió una correlación estadística entre pacientes que presentaron datos clínicos (KILLIP y KIMBALL), ecocardiográficos (FEVI) y de laboratorio (NT Pro BNP) que corresponden a insuficiencia cardiaca. Dicha asociación puede ser utilizada para proveer un elemento aditivo en el valor pronóstico de otras variables de laboratorio ya reconocidas en pacientes con SICA que cursan con insuficiencia cardiaca.

Una de las hipótesis que nos podría explicar el mecanismo por el cual el ADE se encuentra elevado en pacientes que cursan con insuficiencia cardiaca es un estado inflamatorio persistente.⁴⁴ Se considera que la eritropoyesis ineficaz debido a inflamación crónica puede ser causa de elevación de ADE. Se ha encontrado que citocinas inflamatorias suprimen la maduración de los eritrocitos, permitiendo que eritrocitos juveniles entren a la circulación, llevando a un aumento en la heterogeneidad del tamaño. Además la elevación de ADE puede ser reflejo de un incremento en la eritropoyesis resultante de los niveles circulantes de mediadores neurohumorales. Estudios experimentales y clínicos han reportado una asociación entre la eritropoyesis acelerada y la activación neurohumoral. La Eritropoyesis reforzada provoca un aumento en la heterogeneidad de eritrocitos circulantes.

Aunque no alcanzó significado estadístico, se observó una asociación entre pacientes del Grupo I y EVC, se resalta este hecho ya que el número de pacientes dentro del total de la muestra que presentaron EVC y ADE anormal es de consideración (5 pacientes, 1.7%). Es probable que esta relación logre significado estadístico al incrementar el número de la muestra o realizando un estudio prospectivo.

Limitaciones

Esta tesis tiene varias limitaciones, primero, no se investigó el nivel de citocinas proinflamatorias que podría estar relacionado con los valores del ADE de nuestra muestra estudiada, por lo cual no se pudo ajustar los factores de confusión de estos marcadores. Segundo, no se demostró el mecanismo exacto de cómo los niveles elevados de ADE se encontraron elevados en los pacientes con SICA. Finalmente aunque este es un estudio clínico observacional, retrolectivo, longitudinal, retrospectivo de casos y controles, el tamaño de la muestra tiene un poder estadístico aceptable.

Sin embargo estudios futuros son necesarios para descubrir la posible conexión entre ADE anormal y su papel en pacientes con SICA y su evolución.

CONCLUSIONES

El ADE anormal (> de 14%) se correlacionó con una mayor prevalencia de KILLIP y KIMBALL > I al ingreso.

El ADE anormal se relacionó con una media de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 50%.

El ADE anormal se relacionó con NT-Pro BNP anormal.

El ADE anormal en suma con NT-Pro BNP anormal en pacientes con KILLIP Y KIMBALL > I tiene relación estadística significativa.

El ADE anormal parece estar relacionado con mayor incidencia de EVC.

No se encontró ninguna relación estadística con respecto a VPM anormal y las variables estudiadas.

BIBLIOGRAFIA

- 1. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9 Suppl 1: 71-4.
- 2. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, 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.
- 3. Tonelli M, Sacks F. For the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 2008; 117: 163-8.
- 4.- Patel K, Semba R. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65 :258-65.
- 5.-. Chen P, Sung F. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *Am J Epidemiol*. 2010; 171:214-20.
- 6.-Nabais S, Losa N. Association between red blood cell distribution width and outcomes at six months in patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28:905-24

- 7.- Dabbah S, Hammerman H. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010; 105:312-7.
- 8.- Poludasu S, Marmur JD. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost.* 2009; 102:581-7.
- 9.- Wang F, Pan W, Pan S, et al. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med.* 2010; 43:40-6.
- 10.-Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation.* 2008; 117:163-168.
- 11.-. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2010; 141:141-6.
- 12.- Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, et al. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47:353-7.
- 13.- Beyan C, Kaptan K, Ifran A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 2009; 63:1509-15.

- 14.- Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, et al. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost.* 2011;9:49-56
- 15.- Chu H, Chen WL, Huang CC, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario. *Emerg Med J.* 2010;28:569-74
- 16.-. Yaşar AS, Bilen E, Yüksel I, et al. Association between admission mean platelet volume and coronary patency after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38:85-9
- 17.- Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-Type Natriuretic Peptide but not C-Reactive protein are associate with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int. Heart. J.* 2009;50:301-12.
- 18.- Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, et al Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009;102:581-7
- 19.-Sen N, Tavi Y, Ugur H, et al. Mean platelet volumen in patients with coronary artery ectasia. *Med Sci Monit.* 2007;13:356-359.
- 20.- Varol E, Akcay S, Ozaydin M, et al. Mean platelet volume in patients with coronary artery ectasia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2009; 20:321–324.

- 21.- Sen N, Basar N, Maden O, et al. Increased mean platelet volume in patients with slow coronary flow. *Platelets*, February 2009; 20: 23–28.
- 22.- Chu S, Becker R, Berger P, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: asystematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8:148-56.
- 23.-American Heart Association. *Heart Disease and Stroke. Statics 2003 update*. Dallas, TX. American Heart Association. 2002.
- 24.-Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *NEJM*. 1999;340 115-26.
- 25.-Ridker PM, Cushman M, Tracy R, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
- 26.- Ridker P, Buring J, Shih J, et al. Prospective study of c- reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731- 3.
- 27.- Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 1999;19:2355-63.
- 28.- Colette E, Jonathan R., Vladimir B, et al.. Red cell distribution width has incremental value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2009; 11:1152–1154.

- 29.- Yahya A, Kevin G, Jufen Z, et al. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2009 11;1155–1162.
- 30.- Roland R. Kimmenade V, Asim A, et al. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2010;12:129–136.
- 31.- Domingo A. Pascual F, Juan C, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11:840–846.
- 32.- Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem*. 2008;54:24–38.
- 33. Szmitko P, Wang C, Weisel R, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: part I. *Circulation*. 2003;108:1917–1923.
- 34. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, et al. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984–1998. *Clin. chem*. 2008;54:335–342.
- 35.- Zsolt F, Timea G, Gabor B, et al. 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.

- 36.- Kushang V, Luigi F, William B. Red Blood Cell Distribution Width and the Risk of Death in Middle-aged and Older Adults. Arch Intern Med. 2009;169:515-523.
- 37.- Todd S. Jennifer W. Marc A., et al. Red Blood Cell Distribution Width and Mortality Risk in a Community-Based Prospective Cohort. Arch Intern Med. 2009;169:588-594.
- 38.- Kiefer C, Snyder L. Oxidation and erythrocyte senescence. Curr. Opin Hematol. 2000;7:113-116.
- 39.- Zi Y, Carin S, Iftikhar J. Usefulness of Red Cell Distribution Width to Predict Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. Am J Cardiol 2011;107:1241–1245.
- 40.- Yang W. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. Exp. Clin Cardiol 2010;15:37-40.
- 41.- Raitakari O, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003;290:2277-83.
- 42. Burke G, Evans G, Riley W, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke .1995;26:386-91.

- 43.- Sandip K. Hammam Z. Jareer F, et al. Red Cell Distribution Width and Mortality in Predominantly African-American Population With Decompensated Heart Failure. *J. Cardiac Failure* 2011;17:292-298
- 44.- Larry A. Felker M. Meehra M, et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J. Cardiac Failure* 2010;16:230-238.
- 45.- Sangoi H, Da Silva J, Moresco R, et al. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011; 146:278-80
- 43.- Semba R, Patel K, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women's Health and Aging Clinical Nutrition. 2010;29:600-4
- 44.-Jaewon O, Kang S, Hong N, et al. Relation Between Red Cell Distribution Width With Echocardiographic Parameters in Patients With Acute Heart Failure. *J Cardiac Fail.* 2009;15:517-22.