

N-terminal del péptido natriurético tipo B y la amplitud de distribución eritrocitaria como factor pronóstico de severidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and the red cell distribution width as a prognostic factor of severity in patients with acute decompensated heart failure

Brunela León-Castillo ^{1,a}, Vittorio Martinetti-Gordillo ^{1,b}, Franco Romani-Romani ^{1,c},
Javier Alarcón-Santos ^{2,d}

¹ Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura. Lima, Perú.

² Instituto Nacional del Niño San Borja. Lima, Perú.

^a Estudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3857-7975>

^b Estudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-5025>

^c Médico magister en epidemiología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-5684>

^d Médico especialista en medicina interna y cardiología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4131-8333>

Correspondencia:

Vittorio Luigi Martinetti Gordillo
vittorio.martinetti@alum.udep.edu.pe

Recibido: 3 de febrero 2023

Aprobado: 14 de marzo 2023

Publicación en línea: 27 de marzo 2023

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de los autores: Brunela León y Vittorio Martinetti han participado en la conceptualización, conservación de datos, metodología y redacción del artículo. Franco Romani ha participado en el análisis formal, supervisión y redacción del artículo. Javier Alarcón ha participado en la conceptualización, investigación y revisión del artículo. Todos los autores aprobaron la versión final remitida a la revista y asumen responsabilidad por lo publicado.

El presente estudio forma parte de la tesis: León-Castillo B y Martinetti-Gordillo V. Uso combinado del N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) como factor pronóstico de severidad al final de la hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada de un Hospital Público de Lima Metropolitana [tesis para optar al título de médico cirujano]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura; 2022.

Citar como: León-Castillo B, Martinetti-Gordillo V, Romani-Romani F, Alarcón-Santos J. N-terminal del péptido natriurético tipo B y la amplitud de distribución eritrocitaria como factor pronóstico de severidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada. An Fac med. 2023; 84(1):36-44. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i1.23482>

An Fac med. 2023;84(1):36-44./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i1.23482>

Resumen

Introducción: El estudio de predictores de desenlaces negativos en pacientes con insuficiencia cardíaca ha incluido la combinación de péptidos natriuréticos y el ancho de distribución eritrocitaria (RDW). **Objetivo:** Evaluar el uso combinado de la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y el RDW como pronóstico de fallecimiento por cualquier causa, hospitalización prolongada y reintegro al año del alta en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA) descompensada. **Métodos:** Realizamos un estudio observacional retrospectivo. Construimos un índice combinado = NT-proBNP x RDW/100. Elaboramos curvas ROC, se estimó la sensibilidad y especificidad en base a los puntos de corte y se estimó el riesgo relativo para desarrollar los desenlaces. Comparamos las áreas bajo las curvas del índice combinado versus el NT-proBNP y RDW, por separado. **Resultados:** Analizamos los datos de 471 pacientes. El índice combinado tuvo su mejor corte en 927,79 para pronosticar fallecimiento durante el primer año de ingreso. Aquellos con valores $\geq 927,79$ tuvieron un riesgo relativo de 32,7 (IC95%: 4,8 - 222,3). Para hospitalización ≥ 7 días el punto de corte fue 752,67, aquellos con este valor o superiores tuvieron un riesgo relativo de 22,4 (IC95%: 9,7 - 51,8). Para pronosticar reintegro al año del alta el corte fue 858,47 y el riesgo relativo fue 4,7 (IC95%: 3,3 - 6,8). **Conclusiones:** El índice combinado generó riesgos relativos que muestran una fuerte fuerza de asociación para fallecimiento por cualquier causa, hospitalización ≥ 7 días y reintegros al año del alta. Sin embargo, la superioridad para discriminar no fue concluyente respecto a los componentes individuales.

Palabras clave: Insuficiencia Cardíaca; Péptido Natriurético Cerebral, Índices de Eritrocitos; Biomarcadores; Pronóstico; Muerte; Readmisión del Paciente; Hospitalización (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction: The study of predictors of negative outcomes in patients with heart failure has included the combination of natriuretic peptides and red cell distribution width (RDW). **Objective:** To evaluate the combined use of the amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and RDW as a prognostic factor for death from any cause, prolonged hospitalization, and readmission one year after discharge in patients with decompensated acute heart failure (AHF). **Methods:** We conducted a retrospective observational study. We constructed a combined index = NT-ProBNP x RDW/100. ROC curves were constructed, sensitivity and specificity were estimated based on the cut-off points, and the relative risk was estimated to develop the outcomes studied. We compared the area under curve of combined index versus NT-proBNP and RDW, separately. **Results:** We analyzed data from 471 patients. The combined index had its best cut of 927.79 to predict death during the first year of admission. Those with values $\geq 927,79$ had a relative risk of 32.7 (95% CI: 4.8 - 222.3). To predict hospitalization ≥ 7 days, the cut-off point was 752.67; those with this value or higher had a relative risk of 22.4 (95% CI: 9.7 - 51.8). To predict readmission one year after discharge, the cutoff was 858.47 and the relative risk was 4.7 (95% CI: 3.3 - 6.8). **Conclusions:** The combined index used generate relative risks that show a strong strength of association for death from any cause, hospitalization ≥ 7 days, and readmissions one year after discharge. However, the superiority to discriminate was inconclusive with respect to the individual components.

Keywords: Heart Failure; Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide; Red Cell Distribution Width; Biomarker; Prognosis (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es la aparición súbita o el empeoramiento de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca (IC). La ICA genera una tasa de mortalidad por cualquier causa, al año de ingreso hospitalario de 23,6% y una tasa de hospitalización al año de 18,7%⁽¹⁾. Entre las principales causas de ICA se encuentran la de *novo*, cuando los pacientes presentan por primera vez el cuadro clínico de la IC; y la ICA descompensada, en pacientes con una cardiomiopatía preexistente y se manifiesta con síntomas de congestión y retención de líquidos⁽²⁾.

Las troponinas cardíacas y los péptidos natriuréticos se utilizan para el diagnóstico, pronóstico y estratificación de riesgo de la IC. Los péptidos natriuréticos utilizados son el péptido natriurético cerebral (BNP) y la porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP)⁽³⁾. Ambos tienen una alta sensibilidad para diagnosticar ICA, por ejemplo, el NT-proBNP con un corte de 300 ng/L tiene una sensibilidad de 99%⁽⁴⁾. Estos biomarcadores son secretados en respuesta a la distensión del cardiomiocito, a la expansión de volumen y a la carga de presión⁽⁵⁾. Otro biomarcador para evaluar el riesgo de mortalidad y re-hospitalización en pacientes con ICA es el ancho de distribución eritrocitaria (RDW)⁽⁶⁾. El RDW representa la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes y corresponde al coeficiente de variación del volumen de los eritrocitos dividido por la desviación estándar del volumen corpuscular medio multiplicado por 100⁽⁷⁾. El RDW en la IC está asociado con la activación de rutas inflamatorias celulares y mediadas por citoquinas, que afectan la función de la médula ósea, la cual libera eritrocitos prematuros a la circulación, generando anisocitosis⁽⁸⁾.

El uso combinado de los péptidos natriuréticos y el RDW se ha incrementado en los últimos años, un indicador compuesto denominado «índice de bioanchura» (BNP x RDW/10) ha sido utilizado como pronóstico de mortalidad a largo plazo en pacientes hospitalizados por ICA descompensada⁽⁹⁾. Luego se propuso utilizar el NT-proBNP y RDW

mediante análisis de pruebas simultáneas y se encontró un mejor rol predictor de mortalidad por IC en comparación a su uso por separado⁽¹⁰⁾. La mejora de la capacidad predictora de mortalidad se debería a que ambos biomarcadores se basan en mecanismos diferentes, pero estrechamente asociados en la fisiopatología de la IC⁽¹¹⁾. El BNP y el NT-proBNP han demostrado similar rendimiento diagnóstico⁽¹²⁾. Sin embargo, el NT-proBNP tiene un mayor tiempo de vida media en sangre (120 vs 20 minutos del BNP)⁽¹³⁾. Además, no es afectado por medicamentos como los inhibidores de la neprililina a diferencia del BNP^(14,15).

En 2016 en América Latina se reportó una prevalencia del 1% de IC y el grupo etario más afectado fueron adultos de 51 y 69 años⁽¹⁶⁾. Estos pacientes requieren herramientas clínicas que mejoren su tratamiento y seguimiento; por ello, la formulación de nuevos índices con capacidad pronóstica de morbimortalidad—sin necesidad de aumentar significativamente los costos y recursos— resulta una necesidad. El objetivo de este estudio fue evaluar el uso combinado del NT-proBNP y RDW como factor pronóstico de fallecimiento por cualquier causa, días de hospitalización y reingreso al año del alta en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

MÉTODOS

Diseño y ámbito de estudio

Realizamos un estudio observacional de cohorte retrospectiva. Los datos provinieron de un estudio primario que enroló a los pacientes de enero a diciembre del 2014. Los pacientes fueron atendidos en el Servicio de Emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) y posteriormente hospitalizados por ICA⁽¹⁷⁾. Este centro es un hospital público de referencia nacional y está ubicado en la ciudad de Lima en Perú.

Población y diseño muestral

El estudio primario incluyó 580 pacientes que ingresaron de manera consecutiva al servicio de emergencia por un diagnóstico de ICA según la definición de la Sociedad Europea de Cardiología, e in-

dependientemente de la causa de la descompensación. Los criterios de selección del estudio original fueron tener 18 años o más, y estar hospitalizado por ICA. Fueron excluidos del estudio primario aquellos referidos a otros hospitales⁽¹⁷⁾.

Para este análisis incluimos todos los participantes del estudio primario que cuenten con valores de NT-proBNP y RDW al ingreso a emergencia, y que, cuenten con información de las variables de desenlace: fallecimiento durante el año luego del alta, días de hospitalización y número de reingresos durante el año luego del alta.

Variables de estudio

Las variables evaluadas como factores pronósticos fueron medidas al momento del ingreso al servicio de emergencia. Estas fueron el NT-proBNP (pg/mL) y el RDW (%). Las variables de respuesta fueron: a. fallecimiento por cualquier causa durante el año post ingreso a emergencia; b. número de días de hospitalización desde el ingreso por emergencia hasta el alta o fallecimiento del paciente, que fue recategorizado en < 7 días y ≥ 7, esta última categoría fue definida como desenlace presente⁽¹⁸⁾; y c. número de reingresos definido como el número de hospitalizaciones por ICA descompensada durante el año post alta del primer ingreso, se consideró como presente si el paciente tuvo al menos un reingreso⁽¹⁹⁾.

Las covariables fueron edad (años cumplidos); los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo, arritmia, insuficiencia renal y diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca congestiva fueron medidas de manera dicotómica (sí-no). Al ingreso se evaluó la presencia de crépitos (sí-no), urea, creatinina y hemoglobina medidas en miligramos por decilitros (mg/dL). A manera de antecedente, se registró la clase funcional previa a la descompensación, de acuerdo con los criterios de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) (clases I a IV).

Procedimientos

El estudio primario tuvo como fuente de información las historias clínicas, reportes de laboratorio y prescripciones médicas. Para la obtención de los análisis

de laboratorio, se realizó un hemograma completo procesado por el hemocitómetro Sysmex XE-2100L el cual fue calibrado diariamente, el RDW fue obtenido de dicho procedimiento. El NT-proBNP fue medido por el método inmunométrico secuencial de enzima inmunoen ensayo quimioluminiscente en fase sólida y el analizador inmunoen ensayo *Siemens IMMULITE 2000*. Dicha información fue registrada en una ficha estándar de recogida de datos por médicos asistentes y residentes del servicio de cardiología del hospital.

Análisis de datos

Realizamos el análisis descriptivo mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables cuantitativas, la normalidad de los datos fue evaluada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En caso de no normalidad se utilizó la mediana y el intervalo intercuartil. El análisis descriptivo se realizó para la muestra total y estratificado por sexo.

Construimos curvas operador receptor (ROC) para el NT-proBNP y el RDW como factores pronósticos para cada una de las variables desenlace dicotomizadas. Estimamos el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) y su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%). El índice de Youden fue usado para determinar el mejor punto de corte para cada desenlace. Con dichos cortes estimamos la sensibilidad y especificidad con sus IC95%. Se consideró el factor pronóstico positivo cuando el valor fuera igual o mayor al punto de corte. Para evaluar el rendimiento conjunto de ambos indicadores se estimó la sensibilidad y especificidad considerando como positivo cuando el NT-proBNP (pg/mL) y el RDW (%) resultaran positivos.

La identificación de las covariables asociadas con cada uno de los desenlaces (medidos de manera dicotómica) fue realizada mediante la *t* de Student o *U* de Mann-Whitney para la comparación de medias o medianas, y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher según correspondió.

El índice combinado fue calculado con la multiplicación de los valores del NT-proBNP (pg/mL) y el RDW (%) y división del producto entre 100 (índice = NT-ProB-

NP x RDW/100). Construimos curvas ROC del índice para cada desenlace y el punto de corte óptimo fue determinado con el índice de Youden. Luego estimamos la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo para cada punto de corte y su desenlace. En vista que el NT-ProBNP tiene como unidad de medida una concentración y el RDW un porcentaje, se realizó el mismo procedimiento con el producto de la transformación logarítmica del NT-proBNP y del RDW [índice = $\ln(\text{RDW}) * \ln(\text{NT-proBNP})$].

Se realizaron pruebas de igualdad de las AUC correspondientes al índice combinado comparado con las AUC del NT-proBNP y RDW, por separado. Esta prueba Chi-cuadrado (χ^2) fue realizada para cada uno de los desenlaces.

Para evaluar la fuerza de asociación entre el índice combinado y la ocurrencia de cada desenlace, formulamos tres modelos de regresión binomial negativa con función de enlace logarítmico y estimación de varianza robusta. Dichos modelos fueron ajustados para las covariables que resultaron con valor de $p < 0,1$ (a dos colas) en el análisis bivariado. Se presentan las estimaciones del riesgo relativo ajustado y su IC95%. Realizamos el mismo procedimiento para el NT-proBNP y el RDW por separado, y como pruebas simultáneas con sus cortes determinados previamente. El análisis estadístico fue realizado en el programa estadístico SPSS versión 25. Se utilizó un nivel de significancia estadística de 0,05.

Aspectos éticos

El estudio primario fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. El presente análisis fue realizado en una base de datos anonimizada, y todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de Piura.

RESULTADOS

De los 580 participantes del estudio primario, 109 registros fueron excluidos: 36 porque no contaban con valores de NT-proBNP y/o RDW al momento de ingreso a emergencia y 73 porque no tuvie-

ron información de las variables de desenlaces. 471 pacientes fueron seleccionados para este análisis.

Características de la muestra

El 55,6% ($n = 262$) de pacientes fueron varones. La mediana de la edad fue 75 años, la mitad de la muestra tuvo de 67 a 81 años. El antecedente de hipertensión y el diagnóstico previo de ICC estuvieron presentes en el 49,3% ($n = 232$) y 49,0% ($n = 231$) de la muestra, respectivamente. El 53,5% ($n = 252$) de los pacientes tuvieron previamente una clase funcional III o IV. La mediana (rango intercuartil) del NT-proBNP fue 1382,0 mg/dL (899,0 – 17 801,0), para el RDW la mediana (rango intercuartil) fue 14,5% (14,1% – 15,9%) (Tabla 1).

Se encontró que entre varones el antecedente de tabaquismo afectó al 22,1%, en mujeres dicha proporción fue 6,7% ($p < 0,001$). El 53,4% de varones tuvo diagnóstico previo de ICC, en mujeres dicho antecedente estuvo en el 43,5% ($p = 0,033$). La mediana de la concentración del NT-proBNP fue mayor entre varones comparado con mujeres (3879,0 pg/mL versus 1380,5 pg/mL, $p = 0,021$), dicha asociación también se observó para el RDW (14,7% en varones versus 14,4% en mujeres, $p = 0,025$) (Tabla 1).

En la cohorte, el 5,1% falleció durante el primer año luego del ingreso, no hubo diferencias significativas entre sexo ($p = 0,784$). Dos pacientes fallecieron durante la primera hospitalización, ambos casos no ingresaron en las estimaciones para los desenlaces de días de hospitalización y número de reingresos. En cuanto a los días de hospitalización, el 27,5% (129/469) estuvieron hospitalizados 7 o más días, entre varones esta proporción fue mayor (32,6% comparado con 21,2%, $p = 0,006$). El 33,7% (158/469) de los pacientes reingresaron durante el año luego del alta, hubo una mayor proporción de reingreso entre varones (37,9% versus 28,4%, $p = 0,029$) (Tabla 1).

Características asociadas a los desenlaces

Entre los pacientes fallecidos durante el año de ingreso al hospital, la mediana del NT-proBNP fue mayor respecto a

Tabla 1. Características generales de la población de estudio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2014.

Variable	Varones (n=262)		Mujeres (n=209)		Total (n=471)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Antecedentes							
Edad (años) (mediana – RIC)	75,0	67,0 – 81,0	75,0	67,0 – 82,5	75,0	67,0 – 81,0	0,294 ^a
Antecedente de Hipertensión Arterial	135	51,5	97	46,4	232	49,3	0,270 ^b
Antecedente de Diabetes Mellitus	79	30,2	48	23,0	127	27,0	0,081 ^b
Antecedente de Dislipidemia	45	17,2	31	14,8	76	16,1	0,492 ^b
Antecedente de Tabaquismo	58	22,1	14	6,7	72	15,3	<0,001 ^b
Antecedente de Arritmia	93	35,6	58	27,8	151	32,1	0,069 ^b
Diagnóstico previo de ICC	140	53,4	91	43,5	231	49,0	0,033 ^b
Antecedente de Insuficiencia Renal	83	31,7	58	27,8	141	29,9	0,355 ^b
Valoración funcional previa a la descompensación							
Clase I-II	116	44,3	103	49,3	219	46,5	0,279 ^b
Clase III-IV	146	55,7	106	50,7	252	53,5	
Características clínicas al ingreso							
Crépitos (Sí) ^c (%)	185	71,2	150	72,1	335	71,6	0,819 ^b
Urea (mg/dL) ^d (mediana – RIC)	43,5	34,0 – 78,0	39,0	30,0 – 61,0	41,5	32,0 – 71,0	0,012 ^a
Creatinina (mg/dL) ^e (mediana – RIC)	1,1	0,9 – 1,8	1,0	0,8 – 1,3	1,09	0,9 – 1,7	0,010 ^a
Hemoglobina (mg/dL) (mediana – RIC)	12,3	10,8 – 13,1	12,3	10,9 – 13,0	12,6	11,0 – 13,1	0,440 ^a
Propéptido natriurético cerebral N-terminal (pg/mL) (mediana – RIC)	3879,0	992,0 – 23 444,0	1380,5	901,0 – 12 794,0	1382,0	899,0 – 17 801,0	0,021 ^a
Amplitud de distribución eritrocitaria (%) (mediana – RIC)	14,7	14,1 – 16,0	14,4	14,0 – 15,8	14,5	14,1 – 15,9	0,025 ^a
Desenlaces							
Fallecimiento al año del primer ingreso	14	5,3	10	4,8	24	5,1	0,784 ^a
Días de hospitalización (mediana – RIC) ^f	3	2 – 9	2	2 – 5	2	2 – 7	0,008 ^a
Pacientes hospitalizados 7 o más días ^f	85	32,6	44	21,2	129	27,5	0,006 ^b
Número de reingresos durante el año luego del alta (mediana – RIC) ^f	0	0 – 2	0	0 – 1	0	0 – 2	0,038 ^a
Pacientes que reingresaron ^f	99	37,9	59	28,4	158	33,7	0,029 ^b

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; IC: Insuficiencia cardiaca; RIC: Rango intercuartil.

^a Prueba U de Mann-Whitney, ^b Prueba Chi cuadrado de Pearson, ^c Datos disponibles: 208 mujeres y 260 varones, ^d Datos disponibles: 167 mujeres y 221 varones, ^e Datos disponibles: 183 mujeres y 234 varones, ^f Datos disponibles: 208 mujeres y 261 varones.

los no fallecidos (32 442,5 pg/mL versus 1249,0 pg/mL, $p < 0,001$). El RDW% fue mayor entre los fallecidos (17,0% versus 14,4%, $p < 0,001$). La mediana de urea fue mayor entre los fallecidos (62,5 mg/dL versus 40,0 mg/dL, $p = 0,008$), mientras que el nivel de hemoglobina fue menor (11,7 mg/dL versus 12,4 mg/dL, $p = 0,011$). El antecedente de HTA, de arritmia y tener clase funcional previa III-IV también estuvieron asociadas al fallecimiento (Tabla 2).

Entre los pacientes con ≥ 7 días de hospitalización, la mediana de NT-proB-

NP fue mayor (26 083 pg/mL versus 1100 pg/mL, $p < 0,001$), el RDW también tuvo valores mayores (16,1% versus 14,2%, $p < 0,001$). Otras variables asociadas a una hospitalización prolongada se muestran en la tabla 2.

La mediana de NT-proBNP fue mayor entre aquellos que reingresaron al menos una vez durante el año post alta (23 444 pg/mL versus 1099 pg/mL, $p < 0,001$); el RDW también presentó valores superiores entre los reingresantes (16% versus 14,2%, $p < 0,001$). Las variables asociadas al reingreso al año luego del alta fueron

las mismas que resultaron asociadas a la hospitalización de 7 o más días (Tabla 2).

Determinación del punto de corte para los biomarcadores por separado

El NT-proBNP tuvo su punto de corte óptimo para fallecimiento en 5745,5 pg/mL, para los desenlaces hospitalización ≥ 7 días y reingreso al año del alta el punto de corte coincidió en 4780,0 pg/mL (Material Suplementario: Figura 1). La curva ROC para el RDW (%) generó tres puntos de corte diferentes según desenlace.

Tabla 2. Características asociadas al fallecimiento, hospitalización ≥ 7 días y reingreso al año del alta en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada

Variables	Fallecimiento			Hospitalización ≥ 7 días			Reingreso al año del alta		
	Sí (n = 24)	No (n = 447)	Valor de p	Sí (n = 129)	No (n = 340)	Valor de p	Sí (n = 158)	No (n = 311)	Valor de p
Edad (años)- Mediana (RIC)	74,5 (61,0 – 85,0)	75,0 (67,0 – 81,3)	0,864	75,0 (67,5 – 82,0)	74,5 (67,0 – 81,0)	0,999	75,0 (66,0 – 82,0)	75,0 (67,0 – 81,5)	0,978
Sexo									
Femenino	10 (4,8)	199 (95,2)	0,784	44 (21,2)	164 (78,8)	0,006	59 (28,4)	149 (71,6)	0,029
Masculino	14 (5,3)	248 (94,7)		85 (32,6)	176 (67,4)		99 (37,9)	162 (62,1)	
Clase funcional previa a descompensación									
I-II	5 (2,3)	214 (97,7)	0,010	24 (11,0)	194 (89,0)	<0,001	44 (20,2)	174 (79,8)	<0,001
III-IV	19 (7,5)	233 (92,5)		105 (41,8)	146 (58,2)		114 (45,4)	137 (54,6)	
Créditos al ingreso									
No	6 (4,5)	127 (95,5)	0,703	14 (10,6)	118 (89,4)	<0,001	24 (18,2)	108 (81,8)	<0,001
Sí	18 (5,4)	317 (94,6)		115 (34,4)	219 (65,6)		133 (39,8)	201 (60,2)	
Antecedente de HTA									
No	3 (1,3)	236 (98,7)	<0,001	50 (20,9)	189 (79,1)	0,001	67 (28,0)	172 (72,0)	0,008
Sí	21 (9,1)	211 (90,9)		79 (34,3)	151 (65,7)		91 (39,6)	139 (60,4)	
Antecedente de DM									
No	18 (5,2)	326 (94,8)	0,824	90 (26,3)	252 (73,7)	0,344	109 (31,9)	233 (68,1)	0,172
Sí	6 (4,7)	121 (95,3)		39 (30,7)	88 (69,3)		49 (38,6)	78 (61,4)	
Antecedente de dislipidemia									
No	21 (5,3)	374 (94,7)	0,781 ^a	106 (27,0)	287 (73,0)	0,556	130 (33,1)	263 (66,9)	0,525
Sí	3 (3,9)	73 (96,1)		23 (30,3)	53 (69,7)		28 (36,8)	48 (63,2)	
Antecedente de tabaquismo									
No	20 (5,0)	379 (95,0)	0,774 ^a	101 (25,4)	296 (74,6)	0,019	127 (32,0)	270 (68,0)	0,068
Sí	4 (5,6)	68 (94,4)		28 (38,9)	44 (61,1)		31 (43,1)	41 (56,9)	
Antecedente de arritmia									
No	11 (3,4)	308 (96,6)	0,018	79 (24,8)	239 (75,2)	0,055	95 (29,9)	223 (70,1)	0,010
Sí	13 (8,6)	138 (91,4)		50 (33,3)	100 (66,7)		63 (42,0)	87 (58,0)	
Antecedente de insuficiente renal									
No	14 (4,2)	316 (95,8)	0,198	76 (23,2)	252 (76,8)	0,001	89 (27,1)	239 (72,9)	<0,001
Sí	10 (7,1)	131 (92,9)		53 (37,6)	88 (62,4)		69 (48,9)	72 (51,1)	
Urea (mg/dL)- Mediana (RIC)	62,5 (40,8 – 100,0)	40,0 (32,0 – 69,0)	0,008 ^b	56,5 (38,0 – 98,0)	38,0 (32,0 – 60,0)	<0,001 ^c	56,0 (36,5 – 97,5)	37,0 (30,5 – 57,0)	<0,001 ^d
Creatinina (mg/dL)- Mediana (RIC)	1,0 (0,8 – 2,5)	1,1 (0,9 – 1,6)	0,919 ^e	1,3 (0,9 – 2,2)	1,0 (0,9 – 1,3)	<0,001 ^f	1,3 (0,9 – 2,1)	1,0 (0,9 – 1,3)	<0,001 ^e
Hemoglobina (mg/dL)- Mediana (RIC)	11,7 (10,3 – 12,5)	12,4 (10,9 – 13,1)	0,011	11,9 (10,6 – 13,1)	12,5 (11,0 – 13,1)	0,015	11,9 (10,7 – 13,0)	12,5 (11,1 – 13,1)	0,001
NT-proBNP (pg/mL)- Mediana (RIC)	32 442,5 (18 610,5 – 35 000,0)	1249,0 (879,0 – 12 286,0)	<0,001	26 083,0 (18 334,8 – 32 494,3)	1100,0 (864,8 – 2765,3)	<0,001	23 444,0 (5437,0 – 32 070,5)	1099,0 (850,5 – 2862,0)	<0,001
RDW (%)- Mediana (RIC)	17,0 (16,1 – 18,7)	14,4 (14,1 – 15,8)	<0,001	16,1 (15,9 – 16,6)	14,2 (13,9 – 14,6)	<0,001	16,0 (15,8 – 16,5)	14,2 (13,9 – 14,5)	<0,001

RIC: Rango intercuartílico, NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal, RDW: Amplitud de distribución eritrocitaria; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus. Para la comparación de medianas se usó la U de Mann-Whitney, para la comparación de proporciones se usó la Prueba Chi cuadrado de Pearson

^a Prueba exacta de Fisher, ^b El análisis incluyó 24 fallecidos y 364 no fallecidos, ^c El análisis incluyó 123 hospitalizados ≥ 7 días y 263 hospitalizados <7 días, ^d El análisis incluyó 152 reingresantes y 234 no reingresantes, ^e El análisis incluyó 22 fallecidos y 395 no fallecidos, ^f El análisis incluyó 128 hospitalizados ≥ 7 días y 287 hospitalizados <7 días, ^g El análisis incluyó 155 reingresantes y 260 no reingresantes.

Para el fallecimiento el criterio fue $RDW \geq 15,95\%$, para hospitalización ≥ 7 días fue $\geq 17,75\%$ y para el reingreso al año del alta fue $\geq 15,15\%$. El uso simultáneo de los marcadores generó especificidades y valores predictivos positivos superiores para los tres desenlaces, comparado con el uso por separado del RDW y del NT-proBNP (Tabla 3).

Determinación del punto de corte del índice combinado

El índice combinado ($[RDW * NT\text{-}proBNP] / 100$) generó un AUC para pronosticar fallecimiento por cualquier causa durante el primer año de ingreso del $89,3\%$ (IC95%: $84,4 - 94,2$), con un punto de corte de $927,79$ (Material Suplementario: Figura 2). El corte para el pronóstico de hospitalización ≥ 7 días fue de $752,67$ (AUC = $95,9\%$, IC95%: $94,0 - 97,9$). Para el reingreso al año del alta, el corte fue $858,47$ (AUC = $89,2\%$, IC95%: $85,8 - 92,6$) (Tabla 3). Los puntos de corte para la formulación $\ln(RDW) * \ln(NT\text{-}proBNP)$ y sus estimaciones de sensibilidad, especificidad y valores predictivos se muestran en la figura 3 del Material Suplementario y tabla 3.

Respecto al fallecimiento, el índice combinado ($[RDW * NT\text{-}ProBNP] / 100$) tuvo una mayor AUC comparado con el NT-proBNP ($\chi^2 = 9,54$, $p = 0,002$), sin embargo, no encontramos diferencias entre las AUC del índice combinado y el RDW ($\chi^2 = 0,34$, $p = 0,562$). Considerando como desenlace la hospitalización prolongada, encontramos que el AUC del índice compuesto fue mayor que el AUC del NT-proBNP ($\chi^2 = 21,5$, $p < 0,001$), pero menor que el RDW ($\chi^2 = 5,54$, $p = 0,019$). Para el desenlace reingreso al año del alta, también se encontró un AUC del índice compuesto mayor que el NT-proBNP ($\chi^2 = 30,71$, $p < 0,001$), pero menor que el RDW ($\chi^2 = 20,04$, $p < 0,001$).

Fuerza de asociación entre el índice combinado y los desenlaces

Los pacientes con puntaje $\geq 927,79$ en el índice combinado ($[RDW * NT\text{-}proBNP] / 100$) tuvieron $32,7$ veces el riesgo de fallecer durante el primer año, esta estimación fue independiente del efecto de la concentración de urea, hemoglobina, creatinina al ingreso, clase funcional pre-

via a la descompensación, y antecedentes de HTA y arritmia. El puntaje $\geq 752,67$ generó $22,4$ veces el riesgo de hospitalización ≥ 7 días, respecto a aquellos pacientes por debajo del corte. Finalmente, aquellos con valor $\geq 858,47$ en el índice combinado el riesgo de reingreso luego del año del alta fue $4,7$ veces respecto a aquellos por debajo del corte (Tabla 4). También mostramos los riesgos determinados por el índice combinado $\ln(RDW) * \ln(NT\text{-}proBNP)$. Para fines comparativos mostramos los riesgos relativos considerando los valores por encima de los cortes establecidos para el NT-proBNP y RDW por separado, y como pruebas simultáneas, es decir, cuando ambas resultaron positivas (Material suplementario: Tabla 1).

DISCUSIÓN

Los pacientes con ICA descompensada con un índice combinado igual o mayor a $927,79$ tuvieron 33 veces el riesgo de fallecimiento por cualquier causa durante el primer año post ingreso. Para los desenlaces de hospitalización ≥ 7 días y reingreso al año del alta, la fuerza de asociación fue menor, pero igualmente fuerte y significativa. Estas medidas fueron independientes del efecto de los antecedentes de hipertensión arterial y arritmia, la clase funcional previa a la descompensación; y de las mediciones al ingreso como la urea, la creatinina y la hemoglobina.

A pesar de estos hallazgos, cuando comparamos las AUC de los índices combinados con las AUC del NT-proBNP y el RDW, por separado, encontramos que el índice combinado tuvo una mejor capacidad de discriminación que el NT-proBNP. Sin embargo, la capacidad de discriminación del RDW fue superior a la formulación $[RDW * NT\text{-}proBNP] / 100$ para hospitalización prolongada y reingreso al año del alta.

El uso de índices que combinan el RDW con los péptidos natriuréticos inició con el índice de bio-ancho (BWI), este indicador fue evaluado —en pacientes con anemia e ICA descompensada— como factor pronóstico de mortalidad por cualquier causa (punto de corte de $1024,9$

y reingreso por IC (punto de corte de $604,7$). El BWI tuvo un rol pronóstico superior al compararlo con los biomarcadores cardiacos convencionales⁽⁹⁾. Otro estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados con IC en un hospital de Japón encontró que un $RDW \geq 14,9\%$ y un $BNP \geq 686$ pg/ml predijeron muerte cardiovascular. Aquellos pacientes que tuvieron, simultáneamente, valores iguales o mayores a dichos cortes mostraron una mayor tasa de mortalidad en comparación con aquellos que tuvieron solo uno de los marcadores elevados⁽²⁰⁾.

Los estudios que han evaluado el uso combinado del RDW y el NT-proBNP son escasos. Como aproximación, en 5124 pacientes con IC de un hospital en China se evaluó el uso combinado de ambos biomarcadores para el pronóstico de muerte por cualquier causa desde el alta. Entre los pacientes con NT-proBNP ≥ 1737 pg/mL y $RDW \geq 13,4\%$ la mortalidad por todas las causas durante 11 años de seguimiento fue del $50,1\%$; mientras que entre aquellos con valores menores en ambos biomarcadores, la mortalidad fue $15,1\%$. El uso concomitante de estos biomarcadores fue superior a su uso por separado, esta asociación se encontró para predecir mortalidad a los 6 meses, al año y dos años del alta⁽¹⁰⁾. En un estudio caso y control, que incluyó casos de enfermedad cardiaca congénita se encontró que independientemente de la complejidad de la cardiopatía, el nivel de hemoglobina y factores cardiovasculares como HTA y diabetes mellitus; los niveles de NT-proBNP superiores a 125 pg/mL incrementaron en 184% el riesgo de tener valores de $RDW > 15\%$. Además, se encontró que tanto el NT-proBNP > 125 pg/mL (HR = $4,55$, IC95%: $1,86 - 11,16$) y el $RDW > 15\%$ (HR = $2,64$, IC95%: $1,18 - 5,91$) fueron factores independientes para eventos adversos cardiovasculares mayores (incluida mortalidad)⁽²¹⁾. Ninguno de los estudios evaluó un índice que combine matemáticamente, el RDW con el NT-proBNP, como factor pronóstico de fallecimiento en pacientes con ICA descompensada.

Para el desenlace reingreso al año del alta encontramos una asociación significativa con valores $\geq 858,47$ en el índice combinado, además, entre los pacientes con

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico del NT-proBNP, RDW y de los índices combinados para el pronóstico del fallecimiento, hospitalización ≥ 7 días y reingreso al año del alta en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Desenlace	Punto de corte	VP	VN	FP	FN	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	Índice de Youden (IC95%)
NT-proBNP (pg/mL)										
Fallecimiento	5745,50	23	314	133	1	95,8 (85,8- 100,0)	70,3 (65,9- 74,6)	14,7 (11,5- 18,0)	99,7 (99,2- 100,0)	0,66 (0,57- 0,75)
Hospitalización ≥ 7 días	4780,00	123	296	44	6	95,4 (91,3- 99,4)	87,1 (83,4- 90,8)	73,7 (69,7- 77,6)	98,0 (96,8- 99,3)	0,82 (0,77- 0,88)
Reingreso al año del alta	4780,00	126	270	41	32	79,8 (73,2- 86,3)	86,8 (82,9- 90,7)	75,5 (71,6- 79,3)	89,4 (86,6- 92,2)	0,67 (0,59- 0,74)
RDW (%)										
Fallecimiento	15,95	21	372	75	3	87,5 (72,2- 100,0)	83,2 (79,7- 86,8)	21,9 (18,1- 25,6)	99,2 (98,4- 100,0)	0,71 (0,57- 0,84)
Hospitalización ≥ 7 días	15,75	123	329	11	6	95,4 (91,3- 99,4)	96,8 (94,7- 98,8)	91,8 (89,3- 94,3)	98,2 (97,0- 99,4)	0,92 (0,88- 0,96)
Reingreso al año del alta	15,15	134	284	27	24	84,8 (78,9- 90,7)	91,3 (88,0- 94,6)	83,2 (79,9- 86,6)	92,2 (89,8- 94,6)	0,76 (0,70- 0,83)
NT-proBNP y RDW positivos *										
Fallecimiento	5745,50 y 15,95	21	382	65	3	87,5 (72,2- 100,0)	85,5 (82,1- 88,8)	24,4 (20,5- 28,3)	99,2 (98,4- 100,0)	0,73 (0,59- 0,87)
Hospitalización ≥ 7 días	4780,00 y 15,75	119	330	10	10	92,3 (87,3- 97,3)	97,1 (95,1- 99,00)	92,3 (89,8- 94,7)	97,1 (95,5- 98,6)	0,89 (0,84- 0,94)
Reingreso al año del alta	4780,00 y 15,15	126	292	19	32	79,8 (73,2- 86,3)	93,9 (91,1- 96,7)	86,9 (83,8- 90,0)	90,1 (87,4- 92,8)	0,74 (0,67- 0,80)
(RDW*NT-proBNP) /100										
Fallecimiento	927,79	23	316	131	1	95,8 (85,8- 100,0)	70,7 (66,4- 75,0)	14,9 (9,0- 20,9)	99,7 (98,9- 100,0)	0,67 (0,57- 0,76)
Hospitalización ≥ 7 días	752,67	123	297	43	6	95,4 (91,3- 99,4)	87,4 (83,7- 91,0)	74,1 (67,1- 81,1)	98,0 (96,3- 99,8)	0,83 (0,78- 0,88)
Reingreso al año del alta	858,47	123	279	32	35	77,9 (71,1- 84,6)	89,7 (86,2- 93,3)	79,4 (72,7- 86,1)	88,9 (85,2- 92,5)	0,68 (0,60- 0,75)
Ln(RDW)*Ln(NT-proBNP)										
Fallecimiento	11,40	22	341	106	2	91,7 (78,5- 100,0)	76,3 (72,2- 80,3)	17,2 (10,3- 24,1)	99,4 (98,5- 100,0)	0,68 (0,56- 0,80)
Hospitalización ≥ 7 días	9,99	124	296	44	5	96,1 (92,4- 99,8)	87,1 (83,4- 90,8)	73,8 (66,9- 80,8)	98,3 (96,7- 99,9)	0,83 (0,78- 0,88)
Reingreso al año del alta	10,27	125	279	32	33	79,1 (72,5- 85,8)	89,7 (86,2- 93,3)	79,6 (73,0- 86,2)	89,4 (85,9- 93,0)	0,69 (0,62- 0,76)

VP: Verdaderos positivos; VN: Verdaderos negativos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos, NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal, RDW: Amplitud de distribución eritrocitaria, Ln: logaritmo neperiano.

*Se consideró positivos cuando ambos marcadores tuvieron valores encima de los puntos de corte señalados.

NT-proBNP ≥ 4780 pg/mL y RDW $\geq 15,15\%$ el riesgo de reingreso fue 6,5 veces respecto a los que tenía uno o ninguno de dichos parámetros elevados. Un estudio en 350 pacientes hospitalizados por IC crónica en China determinó que el logaritmo (log) de NT-proBNP y el RDW predijeron de manera independiente el reingreso a los 90 días del alta. Además, construyeron un *score*

predictivo que combinó el log (NT-proBNP), el RDW y el índice de comorbilidad de Charlson (ICC). Este score tuvo una mejor habilidad discriminativa para identificar pacientes hospitalizados por IC en alto riesgo de reingreso a los 90 días comparado con el uso por separado de esos factores⁽²²⁾. Nuestros resultados muestran que la capacidad de discriminación del índice combinado fue

superior a la del NT-proBNP, pero inferior a la del RDW, para identificar pacientes que reingresarán al año del alta.

No encontramos estudios que hayan evaluado un factor pronóstico que combine el NT-proBNP y RDW para hospitalización prolongada. Sin embargo, se ha visto que comorbilidades crónicas

Tabla 4. Análisis multivariante para estimar la fuerza de asociación entre el índice combinado del NT-proBNP y RDW con los tres desenlaces de interés en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada

Índice combinado	Fallecimiento		Hospitalización ≥7 días		Reingreso al año del alta	
	RR ajustado	Valor de p	RR ajustado	Valor de p	RR ajustado	Valor de p
(RDW * NT-proBNP)/100						
< punto de corte	1		1		1	
≥ punto de corte	32,7 (4,8 – 222,3) ^a	<0,001	22,4 (9,7 – 51,8) ^b	<0,001	4,7 (3,3 – 6,8) ^c	<0,001
Ln(RDW) * Ln(NT-proBNP)						
< punto de corte			1		1	
≥ punto de corte	21,8 (4,9 – 96,0) ^d	<0,001	27,3 (10,8 – 68,9) ^e	<0,001	5,1 (3,5 – 7,4) ^f	<0,001

RR: riesgo relativo, NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal, RDW: Amplitud de distribución eritrocitaria, Ln: logaritmo neperiano. Modelo de regresión binomial negativa con función de enlace logarítmico con estimación de varianzas robusta.

El modelo para fallecimiento está ajustado para las covariables: urea (mg/dL), hemoglobina (mg/dL), creatinina (mg/dL), clase funcional previa a descompensación (I-II versus III-IV), antecedente de hipertensión arterial (sí-no), antecedente de arritmia (sí-no).

El modelo para hospitalización ≥ 7 días y reingreso está ajustado para las covariables: urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), hemoglobina (mg/dL), sexo, clase funcional previa a descompensación (I-II versus III-IV), créptitos al ingreso (sí-no), antecedente de hipertensión arterial (sí-no), antecedente de tabaquismo (sí-no), antecedente de arritmia (sí-no) y antecedente de insuficiencia renal (sí-no).

^a punto de corte: 927,79, ^b punto de corte: 752,67, ^c punto de corte: 858,47, ^d punto de corte: 11,40, ^e punto de corte: 9,99, ^f punto de corte: 10,27.

— como la diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda o enfermedad coronaria— e infecciosas propician un estado inflamatorio en el organismo que elevan las concentraciones de biomarcadores como el NT-proBNP, además estas comorbilidades están asociadas a estancia hospitalaria prolongada⁽¹⁸⁾. Se ha estudiado la asociación entre el NT-proBNP y el tiempo de supervivencia en pacientes hospitalizados por COVID-19 sin IC, y se encontró que el estado proinflamatorio generado por la COVID-19 incrementó la concentración del NT-proBNP entre los pacientes hospitalizados⁽²³⁾. Por otro lado, en un estudio multicéntrico en hospitalizados con IC se determinó que la fibrilación auricular y la diabetes mellitus incrementaban también los valores del RDW⁽⁶⁾.

Nuestros resultados muestran que el índice combinado tuvo superioridad sobre el NT-proBNP para predecir fallecimiento por cualquier causa al año del alta. Sin embargo, cuando se comparó con el RDW en solitario, este parámetro tuvo mejor capacidad de discriminación de pacientes que reingresarán al año del alta y que tendrán hospitalización ≥7 días. Este hallazgo podría explicarse debido a que los pacientes hospitalizados con ICA descompensada tuvieron comorbilidades, las cuáles potencian el inicio de procesos inflamatorios como parte de las vías fisiopatológicas de la IC^(6,18). En

estos pacientes, la inflamación y el estrés hemodinámico explican el incremento simultáneo de los valores del RDW y de la NT-proBNP, respectivamente.

Nuestra hipótesis inicial fue que la combinación de biomarcadores que poseen diferentes mecanismos fisiológicos proveen un beneficio pronóstico respecto a marcadores basados en procesos biológicos similares⁽²⁴⁾. Por ello, la combinación de un marcador neuro-hormonal como el NT-proBNP y uno proinflamatorio como el RDW, prometía una alternativa interesante para la evaluación de una condición (ICA descompensada) con múltiples mecanismos fisiopatológicos⁽⁹⁾. Esta hipótesis se vio reforzada por las limitaciones inherentes de los biomarcadores individuales, por ejemplo, los niveles del NT-proBNP pueden afectarse por múltiples factores como la edad, la falla renal y las arritmias cardiacas⁽²⁵⁾, por lo que su combinación con el RDW lograría mejorar su rendimiento diagnóstico o pronóstico; nuestro análisis no permitió confirmar dicha hipótesis.

Entre las limitaciones; debido a que se basó en un registro de datos secundarios, el tamaño muestral no fue definido *a priori* para evaluar el objetivo planteado; los datos provinieron de un solo centro hospitalario, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela para su generalización a otras poblaciones.

No pudimos realizar el análisis considerando el tiempo-persona aportado por cada paciente durante el periodo de observación, por ello, la medida de riesgo estimada fue el riesgo relativo. No contamos con datos de otros factores que pudieron ser potenciales confusores en la asociación entre el índice combinado y los desenlaces estudiados. Los desenlaces fueron medidos para el año post alta hospitalaria, no contamos con datos de un periodo de seguimiento mayor. Finalmente, no fue posible proponer y evaluar un solo punto de corte para los tres desenlaces, lo cual podría facilitar el uso del índice combinado; sin embargo, en vista de la heterogeneidad de las condiciones a pronosticar consideramos que un solo punto de corte no es una alternativa plausible.

En conclusión, entre los pacientes con ICA descompensada, el uso combinado de los biomarcadores NT-proBNP y RDW —medidos al ingreso hospitalario— tuvo capacidades discriminativas para fallecimiento por cualquier causa al año de ingreso, hospitalización ≥ 7 días y reingresos al año del alta. Además, el índice combinado tuvo fuertes fuerzas de asociación con dichos desenlaces. Estos hallazgos también fueron observados para el NT-proBNP y el RDW por separado. Recomendamos evaluar los puntos de corte propuestos en estudios prospectivos,

además de realizar estudios multicéntricos para incrementar la validez externa del índice combinado propuesto en otras poblaciones de pacientes con ICA descompensada. También es recomendable evaluar este índice combinado como factor pronóstico para otros desenlaces menos graves y que puedan contribuir con el abordaje terapéutico, como mejoría en la clase funcional o respuesta al tratamiento.

Agradecimientos

A Marcos Pariona Javier por brindar el acceso a la base de datos utilizada en el presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613–25. DOI:10.1002/ehf.566.
2. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(5):385–92. DOI:10.1007/s11897-017-0351-y.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6). DOI:10.1161/CIR.0000000000000509.
4. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350. DOI:10.1136/bmj.h910.
5. Pourafkari L, Tajili A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure. *Biomark Med*. 2019;13(14):1235–49. DOI:10.2217/bmm-2019-0134.
6. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J Card Fail*. 2010;16(3):230–8. DOI:10.1016/j.cardfail.2009.11.003.
7. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86–105. DOI:10.3109/10408363.2014.992064.
8. Lippi G, Turcato G, Cervellini G, Sanchis-Gomar F. Red blood cell distribution width in heart failure: A narrative review. *World J Cardiol*. 2018;10(2):6. DOI:10.4330/wjcv.10.i2.6.
9. Subramanian M, Prabhu MA, Saravanan S, Thachathodiyl R. Bio-width index: a novel biomarker for prognostication of long term outcomes in patients with anaemia and heart failure. *Acta Cardiol*. 2018;73(4):403–9. DOI:10.1080/00015385.2017.1408890.
10. Liang L, Huang L, Zhao X, Zhao L, Tian P, Huang B, et al. Prognostic value of RDW alone and in combination with NT-proBNP in patients with heart failure. *Clin Cardiol*. 2022;45(7):802–13. DOI:10.1002/clc.23850.
11. He W, Jia J, Chen J, Qin S, Tao H, Kong Q, et al. Comparison of Prognostic Value of Red Cell Distribution Width and NT-proBNP for Short-Term Clinical Outcomes in Acute Heart Failure Patients. *Int Heart J*. 2014;55(1):58–64. DOI:10.1536/ihj.13-172.
12. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):439–51. DOI:10.1007/s10741-014-9445-8.
13. Weber M. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2005;92(6):843–9. DOI:10.1136/hrt.2005.071233.
14. Vaduganathan M, Myhre P, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-Type Natriuretic Peptide during treatment with Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(9):3073. DOI:10.1016/S0735-1097(19)33679-4.
15. Navarro Solano J, Poveda Fernández. Jonathan. Actualización en el uso de inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II: onda expansiva en el beneficio sobre distintas entidades. *Rev Costarric Cardiol*. [Internet]. 2018 [citado el 8 de noviembre de 2022];20(2):15. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_artext&pid=S1409-41422018000400022.
16. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chapparó M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2016;69(11):1051–60. DOI:10.1016/j.rec.2016.04.054.
17. Pariona M, Segura Saldaña PA, Padilla Reyes M, Reyes Villanes JS, Jáuregui Contreras M, Valenzuela-Rodríguez G. Características clínico epidemiológicas de la insuficiencia cardíaca aguda en un hospital terciario de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017;34(4):655. DOI:10.17843/rpmesp.2017.344.2890.
18. Parada Zuluaga JS, Mariscán Carrasquilla K, Vélez Granda AM, Saldarriaga Giraldo CI, Quintero Ossa AM, Cañas Arenas EM, et al. Predictores de hospitalización prolongada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(2):78–85. DOI:10.1016/j.rccar.2018.06.006.
19. Wideqvist M, Cui X, Magnusson C, Schaufelberger M, Fu M. Hospital readmissions of patients with heart failure from real world: timing and associated risk factors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1388–97. DOI:10.1002/ehf2.13221.
20. Kawasoe S, Kubozono T, Ojima S, Miyata M, Ohishi M. Combined Assessment of the Red Cell Distribution Width and B-type Natriuretic Peptide: A More Useful Prognostic Marker of Cardiovascular Mortality in Heart Failure Patients. *Intern Med*. 2018;57(12):1681–8. DOI:10.2169/intermalmedicine.9846-17.
21. Martínez-Quintana E, Estupiñán-León H, Riaño-Ruiz M, Rodríguez-González F, Tugores A. Red blood cell distribution width in addition to N-terminal pro-hormone of B-type natriuretic peptide concentration improves assessment of risk of cardiovascular events in adult patients with congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(10):607–16. DOI:10.1016/j.acvd.2020.05.019.
22. Tan B, Gu J, Wei H, Chen L, Yan S, Deng N. Electronic medical record-based model to predict the risk of 90-day readmission for patients with heart failure. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):193. DOI:10.1186/s12911-019-0915-8.
23. Chehrizi M, Yavarpour H, Jalali F, Saravi M, Jafarpour I, Hedayati MT, et al. Optimal cut points of N-terminal of the pro-hormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with COVID-19. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):16. DOI:10.1186/s43044-022-00253-1.
24. Morrow DA, Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Moving Toward a Multimarker Strategy. *Circulation*. 2003;108(3):250–2. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078080.37974.D2.
25. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018;123(5):614–29. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.