

Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares

HERNÁN ALCAÍNO¹, JOSÉ POZO^{1,a},
MARIO PAVEZ^{2,b}, HUMBERTO TOLEDO^{1,3}

Red cell distribution width as a risk marker in patients with cardiovascular diseases

Red cell distribution width (RDW) is a measurement of the variation in size, as well as an index of heterogeneity of erythrocytes, which is used in combination with other hematologic parameters as an aid to the differential diagnosis of hypochromic anemia. RDW could also serve as a biomarker in the diagnosis and prognosis patients with cardiovascular diseases. However, it is unclear whether the increased heterogeneity is the cause or consequence of other pathophysiological conditions such as renal failure, malnutrition, inflammation and oxidative stress, which among other conditions are actively involved in the genesis and progression of cardiovascular diseases. The aim of this review is to show and discuss recent evidence about the role of RDW measurement as an aid in the diagnosis and prognosis of patients with such diseases. Besides being a simple, inexpensive and routinely measured parameter, it could help in the stratification of patients according to their risk in clinical practice.

(Rev Med Chile 2016; 144: 634-642)

Key words: Biomarkers; Cardiovascular Diseases; Erythrocytes; Prognosis.

¹Escuela de Medicina, Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.

²Laboratorio de Endocrinología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.

^aEstudiante pregrado Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.

^bTecnólogo Médico, estudiante Doctorado de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Chile.

Recibido el 25 de mayo de 2015, aceptado el 3 de diciembre de 2015.

Correspondencia a:
Hernán Alcaíno
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Campus San Felipe.
hernan.alcainoo@uv.cl

En la actualidad, existen una serie de equipos altamente automatizados que permiten realizar en forma rápida, con bajos costos y eficientemente, un análisis hematológico completo¹. Estos hemocitómetros determinan el conteo total de células sanguíneas, entre ellos los glóbulos rojos (GR) o eritrocitos, pero además, permiten medir parámetros muy útiles, obtenidos estadísticamente y que reflejan el tamaño promedio y la variación de estas células^{1,2}. Respecto de lo anterior, los parámetros que identifican estos índices son el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitaria, también denominado en inglés *red cell distribution width* (desde ahora en adelante lo llamaremos RDW)^{2,3}.

Por definición, el RDW describe la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los GR, donde su

fórmula es: [desviación estándar/volumen corpuscular medio] × 100. Depende de cada laboratorio clínico, pero generalmente, su valor normal va desde 11% a 15,0%⁴. Por encima de este rango, indica una población de GR heterogénea, es decir, GR grandes y pequeños en la sangre (Figura 1). Tanto una excesiva destrucción como también el déficit de producción de hematíes, conllevan un aumento de su valor⁴. Este parámetro se introdujo como ayuda al diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas⁵; sin embargo, su uso real ha sido limitado a la diferenciación entre betatalasemia y anemia ferropénica, y es casi un parámetro desconocido al que muy pocos clínicos prestan atención al examinar el hemograma⁶⁻⁸. Un valor de RDW menor al límite inferior, no se ha correlacionado con procesos fisiopatológicos ni enfermedades subyacentes y ha sido considerado

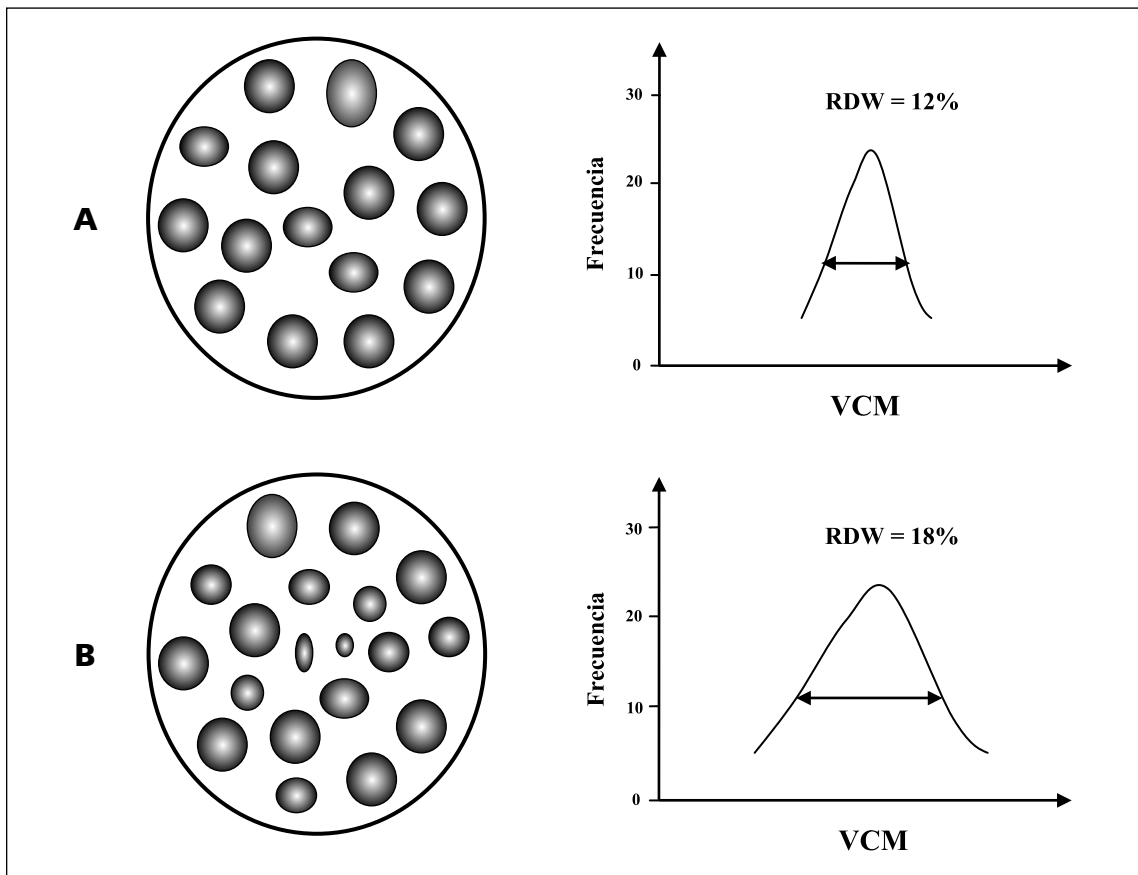


Figura 1. Distribución del tamaño de glóbulos presentes en la circulación sanguínea. **A.** Glóbulos rojos de tamaño homogéneo, reflejado en el histograma de frecuencias con una menor amplitud y por ende, un RDW dentro de rangos normales (ej: 12%). **B.** Glóbulos rojos de tamaño más heterogéneo, reflejado en el histograma de frecuencias con una mayor amplitud y por ende, un RDW superior y reportado como alterado (ej: 18%). GR: Glóbulos rojos.

sin relevancia clínica⁹. Por el contrario, el aumento por sobre el límite superior tiene variadas implicancias clínica denominándose anisocitosis, reflejando una gran diferencia de tamaños entre los GR circulantes⁴.

RDW y nuevo paradigma en enfermedades cardiovasculares

Como hemos mencionado anteriormente, la relación RDW y anemia ha sido muy bien estudiada desde la década del sesenta¹⁰⁻¹⁴. Sin embargo, en el año 2007 se ha generado un punto de inflexión de relevancia clínica: el redescubrimiento de este parámetro como potencial biomarcador de riesgo cardiovascular¹⁵. Felker y cols, reportaron por

primera vez, que el RDW es un predictor robusto e independiente de morbilidad y mortalidad en dos cohortes (n = 2.679 total) de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Específicamente, demostraron que el RDW, independiente de la presencia de anemia, fue el predictor más poderoso de situaciones adversas en el seguimiento, tanto en la mortalidad cardiovascular como en hospitalizaciones por IC¹⁵. El gran mérito de estos investigadores no fue otro que incluir este parámetro en el análisis estadístico multivariado, puesto que siempre ha estado disponible en el hemograma de rutina, pero nunca había sido tenido en cuenta con este fin¹⁵. Desde esa fecha, se han publicado más de 300 manuscritos originales y revisiones en PUBMED, sugiriendo el uso del RDW como

biomarcador independiente de diagnóstico y pronóstico en diversas ECV, pudiendo ser un reflejo de una serie de procesos fisiopatológicos que por sí solos o en conjunto deterioran el sistema cardiovascular a corto y/o a largo plazo¹⁶.

RDW como predictor de morbilidad cardiovascular

Una serie de estudios han demostrado que el RDW predice en forma significativa la presencia y severidad de ECV en pacientes con IC¹⁷⁻¹⁹, infarto agudo al miocardio (IAM) previo²⁰⁻²² y fibrilación auricular²³.

En relación a la IC, diversos estudios desde el publicado por Felker y cols., han mostrado una relación positiva entre el RDW y diferentes parámetros como grado funcional de la NYHA¹⁷, readmisiones hospitalarias¹⁸, y péptido natriurético tipo B (BNP)¹⁹. En relación a este último marcador sanguíneo altamente estudiado en la IC, se ha reportado una robusta asociación entre el aumento del RDW y el BNP. En este contexto, He y cols., analizaron a través de un estudio caso-control a pacientes con o sin diabetes e IC; el principal resultado de este estudio fue la significativa correlación positiva que existió entre los niveles de RDW y BNP ($r = 0,87$; $p < 0,01$), siendo posteriormente demostrada esta relación en estudios de mayor rigurosidad estadística en el mismo tipo de pacientes, indicando lo relevante que podría ser el uso de este biomarcador en la IC¹⁹.

A su vez, Cemin y cols.²⁰, realizaron un estudio en 1.971 pacientes ingresados a un departamento de urgencia por dolor de pecho con sospecha de origen cardiaco. De ellos, 6,7% fue diagnosticado con IAM, donde la adición del RDW a la medición de las troponinas séricas (determinadas en la admisión al hospital), generó un aumento significativo en la sensibilidad de predecir IAM (99% versus 94% al medir sólo troponina T). A su vez, Akin y cols.²¹, evaluaron la relación entre el RDW y el grado de severidad angiográfica en 580 pacientes con IAM. En los pacientes con IAM y mayor severidad (con *score* Syntax > 32), se encontró un elevado RDW comparado con pacientes con menor severidad ($15,1\% \pm 1,7\%$ vs $14,1 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$); además, este grado de severidad se correlacionó univariadamente con el RDW ($r = 0,25$; $p < 0,05$) y posteriormente, al realizar un análisis multivariado, el RDW siguió

asociándose en forma independiente con la severidad de enfermedad arterial coronaria (OR = 1,17; 1,02-1,32, $P = 0,021$)²¹. Adicionalmente, otros estudios mostraron la capacidad predictiva del aumento del RDW en el IAM, reflejándose en diferentes parámetros, tales como menor capacidad de trombolisis y reperfusión, mayor aparición de anemia *a posteriori* y mayor presencia de ectasias coronarias²². De hecho, ha sido tan importante la investigación de este parámetro hematológico, que también se ha estudiado en pacientes jóvenes menores a 45 años que padecen IAM, arrojando resultados predictivos multivariados e independientes, de forma semejante a los reportados en pacientes con IAM clásicamente estudiados²³. Otro estudio relevante, es el reportado por Sánchez-Chaparro y cols., quienes llevaron a cabo un estudio transversal que involucró a 217.567 sujetos españoles y trabajadores, que se realizaban exámenes de rutina; observándose que el RDW se asociaba a la presencia de síndrome metabólico, un factor de riesgo altamente predictor de diversas ECV como el IAM²⁴.

En los últimos dos años, también se ha sugerido que el aumento del RDW se asocia a la aparición de fibrilación auricular (FA) en pacientes con ECV y además, este aumento se ha correlacionado en la progresión y aparición de complicaciones en pacientes que ya padecieron FA^{25,26}. Ertas y cols., demostraron en 132 pacientes que recibieron angioplastia coronaria electiva, los niveles de RDW fueron mayores en pacientes con FA respecto a los que no presentaron FA y adicionalmente, establecieron que un valor de RDW por sobre 13,45% previo a la angioplastia, correlacionó positivamente con la incidencia de FA con una sensibilidad y especificidad sobre el 60%²⁵. Asimismo, Nishizaki y cols, demostraron en forma más indirecta los hallazgos anteriores, mostrando que la presencia de FA en pacientes con IC se relacionó con un nivel de RDW mayor a 16,5% (OR de 2,36, 95% IC 1,10-5,04, $p = 0,03$)²⁶.

RDW como predictor de mortalidad cardiovascular

Como se ha mencionado previamente, la aparición del trabajo publicado por Felker y cols., han surgido muchos estudios que consistentemente muestran que la medición del RDW es también

un predictor potente de mortalidad por cualquier causa, incluida causas cardiovasculares^{27,28}.

Aunque existen diferencias estadísticas en la estratificación de los pacientes, los valores de RDW y que la determinación en el hemograma es equipo y laboratorio dependiente⁴, el riesgo relativo (*hazard ratio*; HR) puede variar desde 1,4 a 8,6 y con un aumento del HR de 1,1 a 1,2 por cada 1% de aumento del RDW⁴. Estos resultados son avalados por 2 recientes metaanálisis en pacientes con ECV^{27,28}. Huang y cols., incluyó 17 estudios con un total de 18.288 pacientes con IC y que cumplieron los criterios de búsqueda sistemática, mostró que los valores del RDW a la admisión y al alta hospitalaria, como también el cambio durante el tratamiento, fueron de mayor pronóstico de muerte por cualquier causa, muertes por causas cardiovasculares y rehospitalización. Adicionalmente, este estudio reportó que el *hazard ratio* (HR) del aumento de 1% en el RDW, la mortalidad por cualquier causa fue de 1,10 (95% IC: 1,07-1,13; $p < 0,05$). Estos resultados indican que los pacientes con IC con altos niveles de RDW tienen peor pronóstico de muerte que los pacientes con RDW en niveles normales, sugiriendo al RDW como un biomarcador de importancia clínica en pacientes con IC²⁷. Recientemente, Su y cols., en otro metaanálisis que incluyó 22 estudios y 80.216 pacientes con IAM, demostraron que el aumento en el RDW se asociaba estadísticamente con la mortalidad ocurrida por cualquier causa, con una razón de riesgo (RR) de 2,20 (95% IC, 1,42-3,39; $p < 0,0004$), a la aparición de eventos cardiovasculares fatales con una RR de 1,80 (95% IC, 1,35-2,41; $p < 0,0001$) y también eventos cardiovasculares no fatales, con una RR de 1,86 (95% CI, 1,50-2,31; $p < 0,00001$); por lo que es relevante sugerir también que un RDW elevado puede ser un biomarcador pronóstico de mortalidad a corto y a largo plazo en pacientes con IAM²⁸. Finalmente, algunos estudios preliminarmente muestran que el aumento del RDW se asoció con diversas complicaciones características de la FA, tales como riesgo de tromboembolismo^{29,30}.

RDW como agente patológico o epifenómeno

A pesar de la numerosa evidencia clínica disponible que muestra al aumento en el RDW como un novedoso y potencial biomarcador en ECV para ser tomado en cuenta en los próximos años,

los mecanismos fisiopatológicos y moleculares subyacentes no han sido estudiados y que pueden generar un fuerte escepticismo en la comunidad médica y biomédica. La principal pregunta que podemos hacernos es cómo una mayor heterogeneidad de GR en la sangre puede provocar directamente ECV o si esta mayor heterogeneidad, es simplemente un epifenómeno, secundario a otros procesos deletéreos, previamente activados en estas patologías.

Existen estudios que muestran una estrecha asociación entre el aumento del RDW y biomarcadores de estrés oxidativo³¹⁻³², inflamación³³⁻³⁵, desnutrición³⁶ y disfunción renal^{35,37}. De ellos, el estrés oxidativo y la inflamación han sido estudiados con algo más de profundidad como determinantes de la variación del RDW, sugiriendo que estos procesos pueden afectar la presencia de anisocitosis. Respecto a lo anterior, Karakilcik y cols., demostraron que la adición de vitamina C (500 mg/día) a 22 futbolistas menores de 25 años, generaba una disminución en los niveles de RDW comparado con otro grupo que no recibieron vitamina C³¹. Además, Semba y cols., han reportado que una baja en los niveles plasmáticos de selenio y carotenoides (potentes antioxidantes en sangre) se asociaban al aumento del RDW en 786 mujeres discapacitadas en grado moderado a severo, provenientes del estudio WHAS I (datos regresión logística multivariable para carotenoides $B = -0,087$; $p < 0,05$ al inicio del estudio)³². Estos estudios permiten preliminarmente hipotetizar que el estrés oxidativo *per se* puede generar cambios en el tamaño de los GR, aumentando su heterogeneidad y por ende el RDW.

Respecto al estado inflamatorio, existen resultados contradictorios. Algunos estudios han reportado una relación estadística univariada y multivariada entre el RDW con diversos parámetros inflamatorios sistémicos establecidos³³⁻³⁵, mientras que otros, no han arrojado asociaciones significativas³⁸. En este contexto, Lippi y cols., publicaron por primera vez en una cohorte de 3.845 sujetos que se controlaban con hemogramas de rutina durante 3 años, que la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) precedía el aumento en los niveles de RDW tanto en análisis univariado como multivariado y en forma independiente de la edad, género, VCM, hemoglobina y ferritina³⁴. Asimismo, Förhécz y cols., establecieron correlaciones múltiples en pacientes con IC sistólica,

encontrando una estrecha relación estadística entre la RDW y los niveles sanguíneos del receptor soluble TNF tipo I y tipo II, independiente de covariables clínicas y demográficas³⁵. Contrariamente, van Kimmenade y cols., no encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el RDW y parámetros antiinflamatorios, pero sí relacionadas al uso de beta-bloqueadores y al BNP de la cohorte, lo que sugiere además, una relación entre los cambios neurohormonales y el aumento de la anisocitosis³⁸.

Al evaluar la información disponible actualmente, es posible afirmar que el RDW es un biomarcador que depende de aspectos fisiopatológicos importantes en diversas ECV, comportándose como un epifenómeno de otros procesos. Sin embargo, múltiples preguntas subyacen de lo acá expuesto. Si en diversas regresiones logísticas y lineares multivariadas (ajustadas), el aumento del RDW es un biomarcador independiente de otros parámetros clínicos (incluidos los inflamatorios) y demográficos; es posible preguntarse si tener GR de tamaño grande y pequeño circulando en la sangre, pueden producir e inducir fenómenos que participan activamente en la aparición y progresión de ECV. Estas preguntas son necesarias de ser tomadas en cuenta para poder entender los mecanismos que explicarían el aumento del RDW y sus implicancias directas en ECV.

Micropartículas y exosomas derivadas de GR, su relación con RDW y enfermedades cardiovasculares

Las micropartículas (MPs) son pequeñas vesículas (0,1 a 1 μm) intactas y los exosomas son vesículas de menor tamaño que las MPs (\leq a 100 nm)³⁹. Ambas estructuras celulares son liberadas de la membrana plasmática de diferentes tipos de células, principalmente de plaquetas, aunque también se ha visto claramente que derivan de GR, monocitos, linfocitos, neutrófilos y células endoteliales durante los procesos de activación celular o apoptosis⁴⁰. Las MPs fueron identificadas por primera vez en los años 60 como residuos celulares inertes⁴¹, pero estudios y observaciones posteriores, permitieron reconocerlas como estructuras subcelulares funcionalmente activas que poseen diversos receptores y moléculas en su interior, permitiendo activar procesos principalmente

negativos en otros grupos celulares como el endotelio y plaquetas⁴². En el plasma de individuos sanos, los niveles sanguíneos de estas vesículas se encuentran bajas, mientras que en pacientes con ECV están elevadas⁴³. Se ha identificado que tanto las MPs como los exosomas cumplen diferentes funciones fisiológicas que varían según la célula de origen, tales como hemostasia, angiogénesis, regulación inmune, migración celular, diferenciación celular, entre otros; donde su aumento excesivo se ha asociado en la patogénesis de diferentes patologías cardiovasculares, tumores, neurodegeneración y enfermedades autoinmunes, entre otras^{44,45}.

En relación a las ECV, varios grupos de investigación han propuesto que la participación deletérea de las MP y exosomas se relacionarían principalmente con su alto potencial proinflamatorio, prooxidante y protrombótico⁴⁶⁻⁴⁸. Estudios *in vitro*, muestran a estas microvesículas como mediadores proinflamatorios y que por sí solas tienen la capacidad de aumentar la sensibilidad de diversas células a nuevos estímulos, por medio de la transferencia intercelular de receptores de quimioquinas⁴⁹, inducir la expresión de moléculas de adhesión y la producción de IL6, IL1 β y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) en células endoteliales, favoreciendo el rodamiento (rolling) de leucocitos y el contacto célula-célula⁵⁰, transfiriendo también ácido araquidónico a leucocitos y células endoteliales⁵¹, y activando la vía clásica del complemento⁵². Asimismo, pueden participar trasportando una molécula denominada Fas ligando hasta su receptor celular, adquiriendo capacidad proapoptótica la célula receptora⁵³; y ser fuente de aminofosfolípidos, que a su vez, son sustratos de la fosfolipasa A₂ soluble para la producción de ácido lisofosfatídico, generando así mayores estados de inflamación y de formación excesiva de radicales libres, pudiendo propagar un cuadro de disfunción endotelial y finalmente, perpetuar los procesos inflamatorios y de estrés oxidativo en forma prolongada^{51,54}.

De acuerdo a todo lo anterior e integrando lo aquí expuesto, es posible proponer que al producirse una mayor secreción al torrente sanguíneo de MPs y exosomas derivados de GR por estados nutricionales disminuidos, proinflamatorios y oxidativos previos, aumentaría la heterogeneidad de tamaño celular de los GR, observándose un mayor RDW (como epifenómeno) y que estas

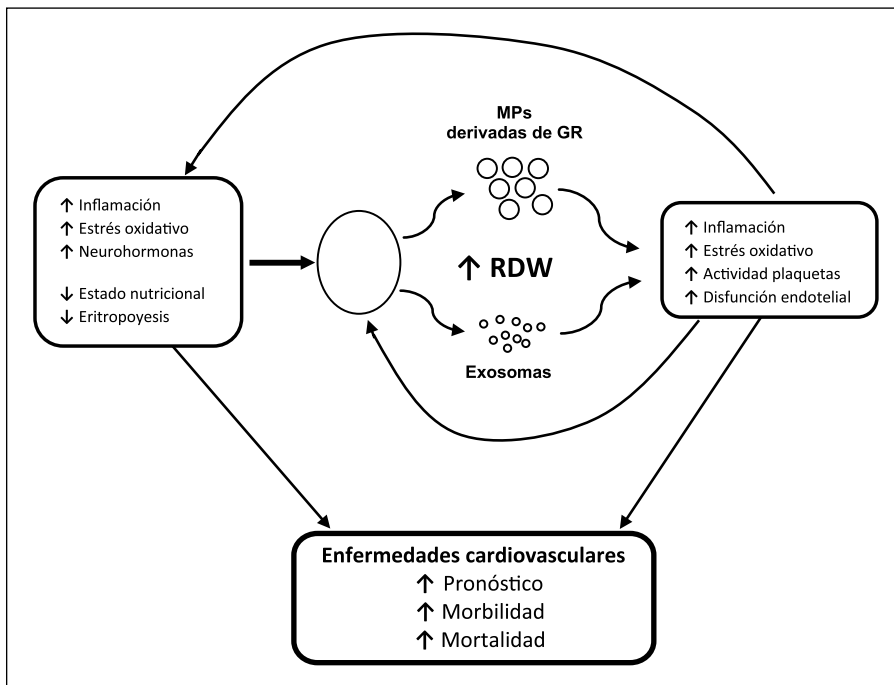


Figura 2. Modelo hipotético que permitiría explicar en parte, el aumento del RDW en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares. Todos estos mecanismos en su conjunto y por separados, perpetuarían procesos deletéreos que propagarían y generarían diversas enfermedades cardiovasculares al tener un RDW elevado. RDW: Ancho de distribución eritrocitaria.

microvesículas una vez liberadas a la sangre, pueden interactuar directamente con procesos y células (endoteliales, plaquetas, células blancas, entre otras), generando un mayor estado proinflamatorio, protrombótico y oxidativo, perpetuando finalmente los procesos deletéreos que se asocian a la patogénesis, evolución y mal pronóstico en pacientes con ECV (modelo hipotético Figura 2).

Limitaciones del RDW en la práctica clínica

Aunque existe un incipiente conocimiento junto con nuevas hipótesis que expliquen el aumento del RDW en pacientes con ECV y evidencia clínica promisorio mostradas brevemente en esta revisión, debemos considerar que existen limitaciones relevantes de considerar y que han sido reportadas por investigaciones y expertos del tema. Estas serían la falta de normalización de equipos hematológicos que dificultarían las comparaciones entre diferentes países y poblaciones, debido a que cada laboratorio o investigación biomédica define un rango normal del RDW y además, cada hemocitómetro está calibrado con un histograma de frecuencias distintos⁵⁵, sesgando los resultados

de futuros metaanálisis de este biomarcador en pacientes con ECV. Finalmente, otro tema controversial, es que ya existen otros biomarcadores en ECV que son más robustos como el caso del BNP^{56,57}, aunque en estos últimos años, se ha reportado que la adición del RDW a la capacidad predictiva y pronóstica del BNP aumenta significativamente su sensibilidad y especificidad¹⁹.

Finalmente, si consideramos al RDW como un nuevo biomarcador y factor de riesgo, este debe cumplir una serie de requisitos para ser reconocido como tal dentro de los cuales podemos mencionar la capacidad de reflejar la magnitud del proceso medido, modificarse por efecto de las terapias, tener una metodología bien definida para su determinación y entregar información diagnóstica y pronóstica que pueda ser usada en la estratificación de riesgo de pacientes con ECV y adicionalmente, establecer una causalidad que sea independiente de otros factores confusores presentes⁵⁸. Aunque existe resultados robustos en muchas de estas características anteriormente descritas, futuros estudios deben focalizarse, por ejemplo, en la evaluación del RDW y su potencial capacidad de modificarse por el uso de terapias, la cual ha sido estudiado preliminarmente⁵⁹.

Conclusiones

En los últimos ocho años, existe evidencia publicada exponencialmente y estudios que superan las trescientas mil personas en el mundo, que permiten sugerir clínicamente, pero sin una base experimental y mecanística adecuada, que el aumento del RDW solo o en conjunto con otros biomarcadores, podría ser una herramienta muy sencilla y rápida de medir en la clínica diaria, para evaluar la severidad de diversas ECV, como también predecir la morbi-mortalidad en diferentes cohortes de pacientes; y considerando como contraparte, los diferentes sesgos que existen en la medición de este parámetro. Futuros estudios deberán focalizarse en investigar los mecanismos biológicos más precisos (como nuestro modelo planteado o quizás otro) que expliquen este aumento visto en clínica y también la forma de estandarizar su determinación en forma más unificada, con el propósito de establecer mejores comparaciones entre pacientes y así, evaluar en un futuro próximo su real potencialidad clínica en establecer riesgo en diversas ECV.

Agradecimientos: Agradecemos a la dirección de la Escuela de Medicina de la Universidad de Valparaíso por el financiamiento de este manuscrito.

Referencias

- Bourner G, Dhaliwal J, Sumner J. Performance evaluation of the latest fully automated hematology analyzers in a large, commercial laboratory setting: a 4-way, side-by-side study. *Lab Hematol* 2005; 11 (4): 285-97.
- Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (7): 923-36.
- Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9: 71-4.
- Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50 (4): 635-41.
- Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol* 2013; 35 (3): 351-7.
- Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991; 9: 71-4.
- Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (3): 227-31.
- Pascual-Figal DA. [Red distribution width, much more information just by looking at the hemogram]. *Med Clin (Barc)* 2013; 140 (10): 449-50.
- Park KI, Kim KY. Clinical evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Yonsei Med J* 1987; 28: 282-90.
- Blades AN, Flavell HC. Absolute red cell values and indices. *J Med Lab Technol* 1964; 21: 230-5.
- Farley PC, Foland J. Iron deficiency anemia. How to diagnose and correct. *Postgrad Med* 1990; 87 (2): 89-93.
- Schaefer RM, Schaefer L. Hypochromic red blood cells and reticulocytes. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S44-8.
- Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Physician* 2010; 81 (12): 1462-71.
- Nagalla S, Ballas SK. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7.
- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (1): 40-7.
- Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65 (3): 258-65.
- Dai Y, Konishi H, Takagi A, Miyauchi K, Daida H. Red cell distribution width predicts short-and long-term outcomes of acute congestive heart failure more effectively than hemoglobin. *Exp Ther Med* 2014; 8 (2): 600-6.
- Jenei ZM, Föhrhéc Z, Gombos T, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z. Red cell distribution width as predictive marker in CHF: testing of model performance by reclassification methods. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 783-5.
- 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.
- Cemin R, Donazzan L, Lippi G, Clari F, Daves M. Blood cells characteristics as determinants of acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (7): 1231-6.
- Akin F, Köse N, Ayça B, Katkat F, Duran M, Uysal OK, et al. Relation between red cell distribution width and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 2013; 64 (8): 592-6.
- Dogdu O, Koc F, Kalay N, Yarlioglu M. Assessment of red cell distribution width (RDW) in patients with co-

- ronary artery ectasia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18 (2): 211-4.
23. Uysal OK, Duran M, Ozkan B, Sahin DY, Tekin K, Elbasan Z, et al. Red cell distribution width is associated with acute myocardial infarction in young patients. *Cardiol J* 2012; 19 (6): 597-602.
 24. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, González-Quintela A, Cabrera M, Sáinz JC, Fernández-Labandera C. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome: results of the Ibermutuamur Cardiovascular Risk assessment study. *Diabetes Care* 2010; 33 (3): e40.
 25. Erta G, Aydin C, Sönmez O, Erdo an E, Turfan M, Tasal A. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2013; 47 (3): 132-5.
 26. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med* 2012; 51 (17): 2271-6.
 27. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD. Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2014; 9 (8): e104861
 28. Su C, Liao LZ, Song Y, Xu ZW, Mei WY. The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2014; 6 (10): 1429-40.
 29. Zöller B, Melander O, Svensson P, Engström G. Red cell distribution width and risk for venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Thromb Res* 2014; 133 (3): 334-9.
 30. Abul Y, Ozsu S, Korkmaz A, Bulbul Y, Orem A, Ozlu T. Red cell distribution width: a new predictor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Chron Respir Dis* 2014; 11 (2): 73-81.
 31. Karakilcik AZ, Halat R, Zerim M, Celik H, Nazligul Y. Effects of vitamin C and exercise on lipid profile, platelet and erythrocyte indices in young soccer players. *J Sports Med Phys Fitness* 2014; 54 (5): 665-71.
 32. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010; 29 (5): 600-4.
 33. Inuzuka R, Abe J. Red blood cell distribution width as a link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure. *Circ J* 2015; 79 (5): 974-5.
 34. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppi G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133 (4): 628-32.
 35. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158 (4): 659-66.
 36. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United State adults. *Am J Cardiol* 2012; 109 (11): 1664-70.
 37. Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I. Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Br J Haematol* 2013; 161 (5): 715-25.
 38. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (2): 129-36.
 39. Julich H, Willms A, Lukacs-Kornek V, Kornek M. Extracellular vesicle profiling and their use as potential disease specific biomarker. *Front Immunol* 2014; 5: 413.
 40. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost* 2009; 101 (3): 439-51.
 41. Orozco AF, Lewis DE. Flow cytometric analysis of circulating microparticles in plasma. *Cytometry A* 2010; 77 (6): 502-14.
 42. Loyer X, Vion AC, Tedgui A, Boulanger CM. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ Res* 2014; 114 (2): 345-53.
 43. Agouni A, Andriantsitohaina R, Martínez MC. Microparticles as biomarkers of vascular dysfunction in metabolic syndrome and its individual components. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12 (3): 483-92.
 44. Schindler SM, Little JP, Klegeris A. Microparticles: a new perspective in central nervous system disorders. *Biomed Res Int* 2014; 756327.
 45. Antonyak MA, Cerione RA. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer. *Methods Mol Biol* 2014; 1165: 147-73.
 46. Andriantsitohaina R, Gaceb A, Vergori L, Martínez MC. Microparticles as regulators of cardiovascular inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2012; 22 (4): 88-92.

47. Burger D, Schock S, Thompson CS, Montezano AC, Hakim AM, Touyz RM. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124 (7): 423-41.
48. Lannan KL, Phipps RP, White RJ. Thrombosis, platelets, microparticles and PAH: more than a clot. *Drug Discov Today* 2014; 19 (8): 1230-5.
49. Matsumoto N, Nomura S, Kamihata H, Kimura Y, Iwasaka T. Association of platelet-derived microparticles with C-C chemokines on vascular complication in patients with acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8 (3): 279-86.
50. Mesri M, Altieri DC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J Immunol* 1998; 161 (8): 4382-7.
51. Barry OP, Kazanietz MG, Praticò D, FitzGerald GA. Arachidonic acid in platelet microparticles up-regulates cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin formation via a protein kinase C/mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *J Biol Chem* 1999; 274 (11): 7545-56.
52. Biró E, Lok CA, Hack CE, van der Post JA, Schaap MC, Sturk A, et al. Cell-derived microparticles and complement activation in preeclampsia versus normal pregnancy. *Placenta* 2007; 28 (8-9): 928-35.
53. Schock SC, Edrissi H, Burger D, Cadonic R, Hakim A, Thompson C. Microparticles generated during chronic cerebral ischemia deliver proapoptotic signals to cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450 (1): 912-7.
54. Rousseau M, Belleanne C, Duchez AC, Cloutier N, Levesque T, Jacques F, et al. Detection and quantification of microparticles from different cellular lineages using flow cytometry. Evaluation of the impact of secreted phospholipase A2 on microparticle assessment. *PLoS One* 2015; 10 (1): e0116812.
55. Lippi G, Pavesi F, Bardi M, Pipitone S. Lack of harmonization of red blood cell distribution width (RDW). Evaluation of four hematological analyzers. *Clin Biochem* 2014; 47 (12): 1100-3.
56. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predicts death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330 (7492): 625.
57. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014; 35 (1): 16-24.
58. Baeza R, Corbalán R, Castro P, Acevedo M, Quiroga T, Viviani P. Coronary biomarkers and long-term clinical outcome in acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1275-93.
59. Turgutalp K, Kiykim A, Bardak S, Demir S, Karabulut Ü, Özcan T, et al. Is the red cell distribution width strong predictor for treatment response in primary glomerulonephritides? *Ren Fail* 2014; 36 (7): 1083-9.