

## Relación entre el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)

Alejandro Rosas-Cabral<sup>1\*</sup>, Jesús Antonio Viana-Rojas<sup>1</sup>, Jorge Prieto-Macías<sup>2</sup>,  
María del Carmen Terrones-Saldívar<sup>1</sup>, Rafael Gutiérrez-Campos<sup>1</sup>, Silvia Denise Ponce-Campos<sup>1</sup>  
y José de Jesús de Lara-Castañeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Ags., México; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Crítica, Hospital General de Zona N.º 1, IMSS, Aguascalientes, Ags., México

### Resumen

**Objetivo:** Demostrar la asociación entre el ADE y el riesgo de mortalidad a corto plazo en pacientes con SCA. **Método:** Se clasificaron 78 pacientes con SCA según los cuartiles del ADE al ingreso hospitalario. Un ADE elevado fue definido como el valor superior al cuarto cuartil ( $> 15$ ) y un ADE bajo, como el valor ubicado en los tres cuartiles inferiores ( $\leq 15$ ). Tras su egreso, todos los pacientes fueron seguidos por tres meses. **Resultados:** La mortalidad cardiovascular a corto plazo fue del 47.2% en el grupo con ADE elevado y del 10.2% en el grupo con ADE bajo ( $p < 0.001$ ). En el análisis de la curva receiving operating curve (ROC), el valor de ADE elevado tuvo una sensibilidad del 66.7%, una especificidad del 83% y un valor predictivo positivo para mortalidad cardíaca del 79.7%. En el análisis multivariado, el nivel elevado de ADE fue predictor independiente de mortalidad a los tres meses ( $p = 0.001$ ). **Conclusiones:** Se demuestra que el ADE es un parámetro accesible significativamente asociado a mortalidad cardiovascular a corto plazo en pacientes con SCA.

**PALABRAS CLAVE:** Ancho de distribución eritrocitaria. Síndrome coronario agudo. Mortalidad cardiovascular. México.

### Abstract

**Objective:** To demonstrate the association between red cell distribution width and short-term mortality risk in patients with acute coronary syndrome. **Methods:** We prospectively recruited 78 patients with acute coronary syndrome. The study population was classified according to quartiles of the red cell distribution width at hospital admission. A high red cell distribution width was defined as a value in the upper fourth quartile ( $> 15$ ) and a low red cell distribution width was defined as any value set in the lower three quartiles ( $\leq 15$ ). After discharge, all patients were followed for three months. **Results:** The short-term cardiovascular mortality was 47.2% in the high red cell distribution width group vs. 10.2% in the low red cell distribution width group ( $p < 0.001$ ). In the receiver operating characteristic curve analysis, a red cell distribution width value of more than 15% yielded a sensitivity of 66.7%, a specificity of 83%, and a positive predictive value of 79.7% for cardiac

#### Correspondencia:

\*Alejandro Rosas Cabral  
Departamento de Medicina  
Universidad Autónoma de Aguascalientes  
Av. Universidad, 940  
Ciudad Universitaria, C.P. 20131, Aguascalientes, Ags., México  
E-mail: drosascabral@gmail.com

Fecha de recepción: 15-10-2014  
Fecha de aceptación: 23-01-2015

mortality. After multivariate analysis, high levels of red cell distribution width were independent predictors for three-month mortality ( $p = 0.001$ ). **Conclusion:** We demonstrated that red cell distribution width is an accessible parameter associated with short-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. (Gac Med Mex. 2016;152:70-7)

Corresponding author: Alejandro Rosas Cabral, drrosascabral@gmail.com

**KEY WORDS:** Red cell distribution width. Acute coronary syndrome. Cardiovascular mortality. Mexico.

## Introducción

El ADE es el coeficiente de variación del volumen globular medio (VGM) del eritrocito y, por tanto, es una descripción cuantitativa de la anisocitosis<sup>1</sup>. Los niveles elevados de ADE son el reflejo de una gran heterogeneidad del tamaño del eritrocito, lo cual es causado por una perturbación en la degradación o maduración de los glóbulos rojos<sup>2</sup>. El ADE es comúnmente usado en la práctica clínica para discriminar y diferenciar entre los diferentes tipos de anemias<sup>3</sup>. Sin embargo, estudios recientes han informado de que un ADE elevado se asocia a mayor mortalidad a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca o angina estable y en la población general<sup>4-6</sup>.

Durante años se ha dedicado una gran cantidad de investigación a la búsqueda de factores pronósticos con un buen valor predictivo para la evolución de los pacientes con SCA, pero éstos no están disponibles en todos los hospitales de nuestro país, y su determinación agrega un costo extra al paciente y a las instituciones. Esta información pronóstica podría ser obtenida a partir de estudios hematológicos de rutina, como la biometría hemática, lo cual ya se ha documentado en otras enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca<sup>7</sup>.

Debido a que el ADE es informado como un componente de la biometría hemática y está disponible de manera generalizada en los hospitales, establecer su magnitud pronóstica podría ser muy valioso para la estratificación del riesgo de los pacientes con SCA y la orientación de la toma de decisiones<sup>8</sup>. En este estudio se busca determinar una asociación entre el ADE y el riesgo de mortalidad a corto plazo en pacientes con SCA.

## Métodos

### Población en estudio

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo que incluyó a 78 pacientes consecutivos con

SCA que, desde noviembre de 2011 hasta febrero de 2013, fueron ingresados al Servicio de Urgencias del Hospital General de Zona N.º 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Aguascalientes. Hubo pacientes con infarto miocárdico con elevación del segmento ST (IMCEST), infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (IMSEST) y angina de pecho inestable (AI). Los criterios diagnósticos para IMCEST fueron los siguientes: dolor precordial típico en reposo mayor a 30 min, elevación del segmento ST > 0.2 mV del punto J en dos o más derivaciones continuas en un electrocardiograma de 12 derivaciones e incremento en los marcadores séricos de daño miocárdico, definidos como un aumento mayor al doble de los niveles normales de creatina fosfocinasa (CPK) y fracción MB de la creatina fosfocinasa (CPK-MB)<sup>9</sup>. La AI/IMSEST se definió clínicamente como un dolor precordial con un patrón electrocardiográfico de depresión del segmento ST o una inversión importante de la onda T y bioquímicamente como la elevación de marcadores séricos de necrosis miocárdica en ausencia de una elevación del segmento ST<sup>10</sup>. El tratamiento farmacológico básico para el SCA incluyó antiagregantes plaquetarios, heparina de bajo peso molecular,  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina, antagonistas de calcio dihidropiridínicos y estatinas. Los pacientes recibieron terapia trombolítica o intervención coronaria percutánea (ICP) de acuerdo con el criterio clínico del cardiólogo tratante en IMCEST. Fueron excluidos los pacientes con enfermedades autoinmunes, infecciones agudas o crónicas, neoplasias con metástasis a la médula ósea o enfermedades hematológicas, tiroideas y hepáticas conocidas. El comité de ética local proporcionó la aprobación para el estudio.

### Recolección de datos

Se evaluó la historia clínica de cada paciente a su ingreso y se registró la información relevante sobre el estilo de vida y los factores de riesgo a través de un

cuestionario. Se definieron como consumidores de alcohol a aquellos pacientes que tomaban por lo menos una copa de vino (o su equivalente) al mes. Se obtuvo el índice tabáquico (IT) de cada paciente. Se definió la hipertensión arterial (HTA) sistémica por el diagnóstico previo o bien como el uso anterior de medicamentos antihipertensivos o en caso de presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor a 90 mmHg en por lo menos dos mediciones separadas. Se definió la diabetes *mellitus* (DM) por el diagnóstico previo o como el uso anterior de medicamentos hipoglucemiantes. Se obtuvieron los valores de peso y talla de cada paciente, y el índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. La escala de riesgo de *trombolysis in myocardial infarction* (TIMI) se calculó a partir de la historia clínica inicial, el patrón electrocardiográfico y los valores del laboratorio al ingreso<sup>11</sup>. Se midió la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía Doppler durante los primeros cinco días desde el ingreso. Los pacientes también se evaluaron de acuerdo a la clasificación clínica de Killip-Kimball<sup>12</sup>. Se estimó la tasa de filtrado glomerular (TFG) al ingreso usando la ecuación simplificada de *modification of diet in renal disease*<sup>13</sup>. La mediana de seguimiento fue de 14 meses (12-24).

### **Recolección de sangre y medidas de laboratorio**

Al ingreso, se obtuvo sangre venosa de todos los pacientes del estudio, antes de iniciar cualquier medicamento. El laboratorio de nuestra institución, utilizando métodos estandarizados, midió la hemoglobina, el VGM, el ADE, la cuenta de plaquetas, el perfil de lípidos y la química sanguínea 30 min después de la recolección. Durante tres días desde el ingreso se midieron diariamente los niveles de CPK y de la CPK-MB, y se registró el valor máximo (el rango normal de referencia para ADE en nuestro laboratorio es de 12.0-14.5).

### **Análisis estadístico**

Se dividió en cuartiles la población del estudio basándose en los valores de ADE obtenidos al ingreso. Se definió como ADE elevado el valor ubicado en el cuarto cuartil (> 15.0) y como ADE bajo, el ubicado en los tres cuartiles más bajos ( $\leq$  15.0). Las variables cuantitativas se expresaron en promedio y desviación

estándar ( $\pm$  DE), y las categóricas, en número y porcentaje (%). Se realizó la comparación de los valores paramétricos entre los dos grupos con la prueba t de Student. Se compararon las variables categóricas usando la prueba exacta de Fisher. Se evaluó la correlación entre el ADE y otros parámetros mediante la prueba de Spearman o la de Pearson, según correspondiera. Se realizó un análisis de la curva ROC con el fin de identificar un punto de corte efectivo y predictivo para el valor de ADE en mortalidad cardiovascular a corto plazo (tres meses). El análisis estadístico se realizó con el paquete GraphPadInstat y GraphPadPrism, versión para Windows<sup>14</sup>, y con el SPSS, versión 19. Un valor de p menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

## **Resultados**

En la tabla 1 se muestran las características iniciales de los pacientes en estudio. En comparación con el grupo de ADE bajo, los pacientes del grupo de ADE elevado tuvieron mayor edad e IMC. Además, los pacientes del grupo con ADE elevado tuvieron una clasificación mayor de Killip-Kimball y, por ecocardiografía, un mayor número de zonas de hipocinesia. Otras características iniciales no fueron estadísticamente significativas entre los grupos (género, antecedente hereditario de HTA o de DM, presencia de HTA, diagnóstico de DM, SCA previo, insuficiencia cardíaca previa, insuficiencia tricúspide, consumo de alcohol, uso de agentes antiplaquetarios,  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, de antagonistas de los receptores de angiotensina o estatinas). En la tabla 2 se muestran los valores de laboratorio de los pacientes a su ingreso. Los pacientes con el ADE más alto tuvieron una menor cuenta de plaquetas que los del grupo de ADE más bajo. Otras características de laboratorio no fueron estadísticamente significativas.

### **Correlación entre el ADE y otros parámetros**

El ADE tuvo una correlación positiva significativa con la edad, el diagnóstico de IMCEST, el número de zonas de hipocinesia, la escala de riesgo de TIMI y la clasificación clínica de Killip-Kimball. Hubo una correlación negativa entre el ADE y la cuenta de plaquetas al ingreso. No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el ADE y otros parámetros (Tabla 3).

Tabla 1. Características de los pacientes en estudio\*

	Grupo de ADE bajo (ADE ≤ 15.0; n = 56)	Grupo de ADE alto (ADE > 15.0; n = 22)	p
Edad (años)	59.4 (10.5)	66.5 (9.4)	0.007
Hombres (%)	43 (76.7)	16 (72.7)	0.77
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 (3.4)	28.6 (2.9)	0.04
Antecedente heredofamiliar de DM	36 (65.4)	9 (40.9)	0.07
SCA previo	15 (27.2)	4 (20.0)	0.76
Insuficiencia cardíaca congestiva previa	3 (5.8)	2 (10)	0.61
IT (paquetes/año)	13.1 (15.8)	18.6 (19.3)	0.24
IMCEST (%)	40 (71.4)	20 (90.9)	0.07
AI/IMSEST (%)	16 (28.5)	2 (9.0)	0.07
FEVI (%)	49.1 (10.4)	48.5 (8.8)	0.82
Zonas de hipocinesia (n.º)	2.9 (2.4)	4.2 (2.3)	0.03
Clase de Killip-Kimball > 1	17 (30.3)	14 (63.6)	0.008
Escala de TIMI	4.5 (2.5)	5.1 (2.6)	0.26
Trombólisis	35 (62.5)	15 (71.4)	0.59
ICP	23 (41.0)	5 (23.8)	0.19

\*Las variables continuas y las categóricas se reportan como promedio (± DE) y número (%), respectivamente.

Tabla 2. Datos de laboratorio de los pacientes en estudio a su ingreso\*

	Grupo de ADE bajo (ADE ≤ 15.0; n = 56)	Grupo de ADE alto (ADE > 15.0; n = 22)	p
Hemoglobina (g/dl)	14.8 (1.9)	14.1 (1.8)	0.11
VGM (fl)	89.8 (4.4)	88.7 (3.6)	0.33
Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /l)	286.3 (79.0)	241.4 (59.6)	0.01
Triglicéridos (mg/dl)	213.3 (117.5)	213.0 (52.1)	0.20
Colesterol total (mg/dl)	179 (50.5)	213.2 (63.9)	0.07
C-HDL (mg/dl)	35.7 (6.3)	35.0 (9.6)	0.81
C-LDL (mg/dl)	105.8 (48.1)	122.0 (41.2)	0.37
Urea (mg/dl)	38.0 (23.2)	35.8 (14.0)	0.90
Creatinina (mg/dl)	1.0 (0.75)	0.9 (0.34)	0.97
TFG	88.4 (31.9)	86.5 (30.6)	0.81
CPK pico (UI/dl)	767.6 (950.2)	679.0 (549.2)	0.75
CPK-MB pico (UI/dl)	126.6 (159.8)	79.8 (54.3)	0.73
ADE (%)	14.0 (0.68)	15.4 (0.35)	< 0.0001

\*Las variables continuas y las categóricas se reportan como promedio (DE) y número (%), respectivamente.  
C-HDL: colesterol unido a proteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a proteínas de baja densidad.

**Tabla 3. Análisis de correlación entre el ADE y otros parámetros**

	Valor de r	p
Edad	0.249	0.02 <sup>*</sup>
IMCEST	0.241	0.03 <sup>†</sup>
Zonas de hipocinesia	0.309	0.01 <sup>†</sup>
Plaquetas	-0.283	0.01 <sup>*</sup>
TIMI	0.294	0.01 <sup>*</sup>
Killip-Kimball	0.512	< 0.0001 <sup>†</sup>

\*Correlación de Pearson.

†Correlación de Spearman.

## Análisis multivariado

De forma posterior a realizar el análisis de regresión logística multivariado, un valor de ADE mayor de 15 fue un factor predictor independiente de mortalidad a los tres meses ( $p = 0.001$ ), al igual que el volumen plaquetario medio (VPM) ( $p = 0.001$ ), el nivel de *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) ( $p = 0.046$ ), la clase de Killip-Kimball ( $p = 0.001$ ), el TIMI ( $p = 0.001$ ), el número de zonas de hipocinesia en el ecocardiograma ( $p = 0.0001$ ), la presencia de disfunción diastólica ( $p = 0.006$ ) y la presencia de disfunción sistólica ( $p = 0.0001$ ) (Tabla 5).

## Discusión

El ADE es una medición cuantitativa de la heterogeneidad del tamaño de los glóbulos rojos circulantes. Típicamente, un ADE elevado indica un aumento en la destrucción de los eritrocitos o una carencia nutricional, como la deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>. En los últimos años, se han realizado estudios sobre la relación del ADE con los eventos adversos cardiovasculares en diferentes tipos de poblaciones, pero ninguno en nuestro país. Se ha asociado el ADE elevado con el incremento en el riesgo de muerte hospitalaria y muerte a largo plazo en pacientes con IMCEST tratados con angioplastia primaria<sup>15</sup>, se ha demostrado que es un factor independiente predictor de mortalidad en pacientes con AI/IMSEST<sup>16</sup> y se ha asociado a una mayor incidencia de hospitalización y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda<sup>17,18</sup>. Así mismo, Wang, et al. demostraron que un ADE elevado puede predecir un incremento en el riesgo de un resultado adverso, como una insuficiencia cardíaca o un reinfarto un mes después del IM, dato similar al encontrado por nosotros a los tres meses<sup>19</sup>. Además, Akin, et al. encontraron que un ADE de  $15.1 \pm 1.7\%$  se asociaba significativamente

## Mortalidad cardiovascular a corto plazo

La tabla 4 muestra los resultados adversos a corto plazo ocurridos en ambos grupos. La mortalidad cardíaca a los tres meses fue del 47.3% en el grupo de ADE alto y del 10.2% en el de ADE bajo (riesgo relativo: 4.6; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.78-12.08;  $p < 0.001$ ). Otros resultados medidos durante el mismo intervalo de tiempo no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos.

## Valor predictivo del ADE

En el análisis de la curva ROC, un valor de ADE de 15 se identificó como un punto de corte efectivo para valorar la mortalidad cardiovascular a corto plazo en pacientes con SCA (área bajo la curva: 0.78; IC 95%: 0.64-0.92). Un valor de ADE mayor a 15 tuvo una sensibilidad del 66.7% (IC 95%: 38.3-88.1) y una especificidad del 83% (IC 95%: 70.2-91.9), con un valor predictivo positivo del 79.7% (IC 95%: 69.5-87.7) para mortalidad cardiovascular a corto plazo en pacientes con SCA (Fig. 1).

**Tabla 4. Mortalidad a corto plazo\***

	Grupo de ADE bajo (ADE $\leq 15.0$ ; n = 56)	Grupo de ADE alto (ADE $> 15.0$ ; n = 22)	p
Mortalidad cardiovascular	5 (10.2)	9 (47.3)	0.001
Reinfarto	3 (6.1)	1 (5.2)	1.00
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1 (2.0)	1 (5.2)	0.48

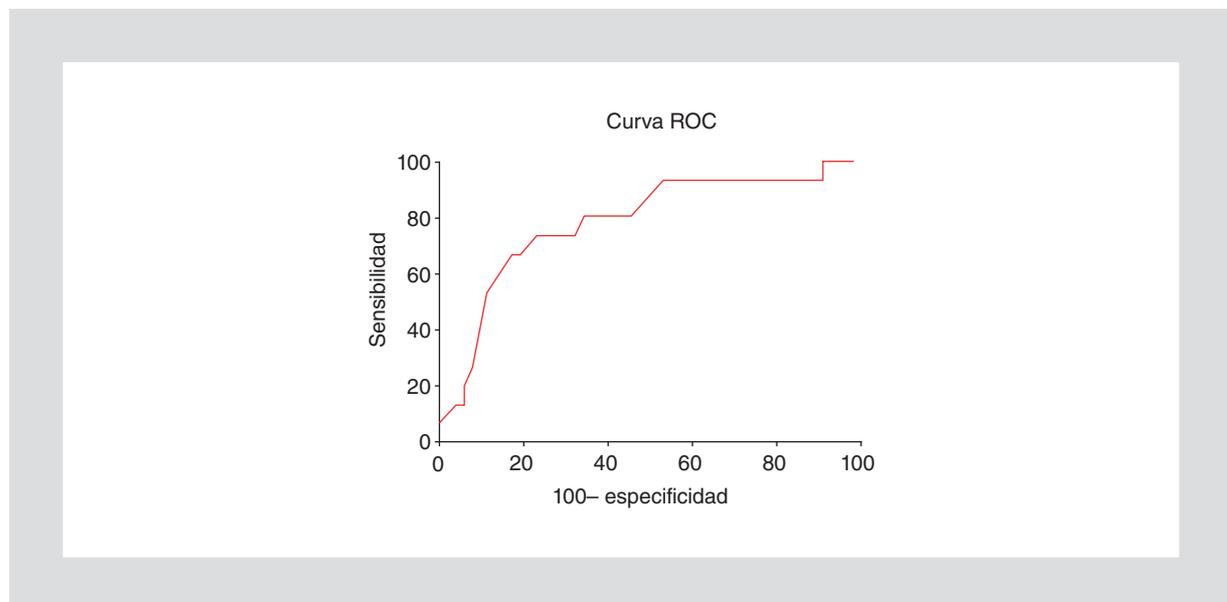
\*Las variables continuas y las categóricas son reportadas como promedio (DE) y número (%), respectivamente.

**Tabla 5. Análisis de regresión logística multivariado para mortalidad a corto plazo**

	p
ADE	0.001
VPM	0.001
VLDL	0.046
Clase de Killip-Kimball	0.001
TIMI	0.001
Número de zonas de hipocinesia en el ecocardiograma	0.0001
Disfunción diastólica	0.006
Disfunción sistólica	0.0001

con mayor severidad de la enfermedad arterial coronaria medida mediante el índice Syntax, y este valor de ADE es similar al punto de corte encontrado por nosotros<sup>20</sup>. Aunque otros autores han encontrado también una asociación entre el ADE elevado y la severidad de la enfermedad coronaria o la mortalidad, ese valor de ADE es diferente al encontrado por nosotros (14.1, 12.6 o 12.85)<sup>21-23</sup>, lo cual hace necesario que se realicen más trabajos en este sentido con el fin de determinar un valor de corte más significativo y consistente. Ahora bien, aunque diferentes estudios han

demostrado que el ADE es un factor predictor de muerte independiente en enfermedad coronaria, aún no se entiende totalmente el mecanismo por el cual un valor elevado de ADE se asocia a eventos cardiovasculares adversos. Se ha propuesto la actividad inflamatoria de la enfermedad como uno de los mecanismos que explican esta asociación<sup>24</sup>. Según esta hipótesis, la actividad inflamatoria de la enfermedad afectaría al metabolismo del hierro en la médula ósea y suprimiría la maduración de los eritrocitos, lo cual provocaría que los eritrocitos jóvenes entraran a la circulación, y esto a su vez induciría el aumento de la heterogeneidad del tamaño de los glóbulos rojos, es decir, la inflamación podría influir en los niveles del ADE al producir una alteración de la eritropoyesis, pero esta hipótesis aún debe ser confirmada<sup>25-28</sup>. Emmans, et al. encontraron que el ADE se asociaba negativamente con el contenido de hemoglobina de los reticulocitos, la saturación de transferrina y el nivel de receptores solubles de transferrina, y positivamente con los niveles de interleucina 6 en pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome cardiorrenal, dato que confirma la presencia de un estado inflamatorio que afecta negativamente a la eritropoyesis en los pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>29</sup>. Además, un ADE elevado se ha asociado a un incremento de los valores de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleucina 6. Estas citocinas atenúan la actividad de la eritropoyetina y causan una producción de eritrocitos inmaduros, lo que conduce



**Figura 1. Análisis de la curva ROC del ADE para predecir mortalidad cardiovascular (área bajo la curva: 0.78; IC 95%: 0.64-0.92; p = 0.0008).**

a una elevación del ADE<sup>30</sup>. Otros autores han sugerido que, además de la inflamación, el estrés oxidativo juega un papel importante en la elevación del ADE en pacientes con SCA, debido a que ambos factores reducen la vida del eritrocito, ya que se ha demostrado que en pacientes con un incremento de los niveles de estrés oxidativo, como los pacientes con pobre función renal o en diálisis, el ADE es elevado<sup>31</sup>. Así mismo, en el *Women's Health and Aging Study I*, se reportó que los niveles reducidos de antioxidantes como selenio, carotenoides y vitamina E se asocian con valores elevados de ADE<sup>32</sup>.

Respecto al hallazgo de una asociación significativa entre el ADE elevado y la presencia de trombocitopenia, ésta puede estar indicando la incapacidad de la médula ósea para adaptarse a la hipoxia inducida por el SCA y, al ser el recambio de las plaquetas más rápido que el de los eritrocitos, para el momento en que el ADE se incrementa, la trombopoyesis ya se ha alterado, lo que conlleva una reducción de la cuenta plaquetaria<sup>33</sup>. Esto también se asocia significativamente con el hecho de que los pacientes con ADE más elevado tienen en promedio mayor edad y, por ende, una menor capacidad de la médula ósea para responder adecuadamente a la disminución del flujo ocasionado por el SCA.

### Limitaciones

Una debilidad indudable de este estudio es el tamaño de la muestra, que es pequeño para la prevalencia del SCA, aunque representa a la totalidad de pacientes ingresados en nuestro centro por los diagnósticos motivo de estudio. Por otro lado, no contamos con información sobre los niveles de hierro, folato o vitamina B<sub>12</sub> de nuestros pacientes, pero, como es posible observar en los resultados, ninguno presentó hemoglobina menor de 12 g/dl o 13.5 g/dl o alteración en el VGM, lo cual descarta la posibilidad de anemia o megaloblastosis.

### Conclusiones

Se ha demostrado que el ADE es un factor pronóstico de mortalidad cardiovascular a corto plazo en pacientes con SCA en nuestra población, pero es evidente que es necesario realizar estudios prospectivos con un mayor número de pacientes en diferentes centros de nuestro país para corroborar si los hallazgos aquí referidos son válidos para el resto de la población mexicana.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

El presente trabajo se realizó con el apoyo de la Dirección de Posgrado de la Universidad Autónoma de Aguascalientes bajo el proyecto PIEC-2013.

### Bibliografía

1. Perkins SL. Examination of blood and bone marrow. En: Greer JP, Forster J, Lukens JN, Rodgers GM, Parakevas F, Glader BE, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11.a ed. Salt Lake City, EE.UU.: Lippincott Wilkins & Williams; 2003. p. 5-25.
2. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*. 2009;169(5):515-23.
3. 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.
4. 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(1):40-7.
5. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008;117(2):163-8.
6. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini 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.
7. Olivares Jara M, Santas Olmeda E, Minana Escrivá G, et al. Red cell distribution width and mortality risk in heart failure patients. *Med Clin*. 2013;140(10):433-8.
8. Sangoi MB, Da Silva SH, Da Silva JE, Moresco RN. Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2011;146(2):278-80.
9. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110(5):588-636.
10. Sami S, Willerson JT. Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Tex Heart Inst*. 2010;37(3):262-75.
11. De Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26(9):865-72.
12. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
13. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
14. Motulsky HJ. *Prism 5 Statistics Guide*, 2007, GraphPad Software Inc., San Diego CA. [Internet] Disponible en: [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com).
15. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;22(3):138-44.
16. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST-elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. *Coron Artery Dis*. 2012;23(5):330-6.
17. Borné Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engstrom G. Red cell distribution width and risk for hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(12):1355-61.
18. 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.
19. Wang YL, Hua Q, Bai CR, Tang Q. Relationship between red cell distribution width and short-term outcomes in acute coronary syndrome in a Chinese population. *Intern Med*. 2011;50(24):2941-5.

20. Akin F, Köse N, Ayca B, 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.
21. Akilli H, Kayra M, Aribas A, et al. The relationship between red blood cell distribution width and myocardial ischemia in dobutamine stress echocardiography. *Coron Artery Dis*. 2014;25(2):152-8.
22. Osadnik T, Strzelczyk J, Hawranek M, et al. Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;10:113.
23. Ma FL, Li S, Li X, et al. Correlation between red cell distribution width with severity of coronary artery disease: a large Chinese cohort study from a single center. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(6):1053-7.
24. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2009;50(3):301-12.
25. Lappé JM, Home BD, Shah SH, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2094-9.
26. Vaya A, Hernández JL, Zorio E, Bautista D. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;50(3):221-5.
27. Lippi G, Cervellin G. Risk assessment of post-infarction heart failure. Systematic review on the role of emerging biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(1):13-29.
28. Vayá A, Samago A, Fuster O, Allis R, Romagnoli M. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;59(4):379-85.
29. Emmans ME, van der Putten K, van Rooijen KL, et al. Determinants of red cell distribution width (RDW) in cardiorenal patients: RDW is not related to erythropoietinresistance. *J Card Fail*. 2011;17(8):626-33.
30. Forhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158(4):659-66.
31. Sicaja M, Pehar M, Derek L, et al. Red blood cell distribution width as a prognostic marker of mortality in patients on chronic dialysis: a single center, prospective longitudinal study. *Croat Med J*. 2013;54(1):25-32.
32. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, 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. Mostafa SS, Miller WM, Papoutsakis ET. Oxygen tension influences the differentiation, maturation and apoptosis of human megakaryocytes. *Br J Haematol*. 2000;111(3):879-89.