

## ARTÍCULO ORIGINAL

1. Adjunto del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela
2. Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Venezuela
  - a. Doctor en Ciencias Médicas. ORCID 0000-0002-5433-7149
  - b. Doctora en Ciencias Médicas. ORCID 0000-0002-9937-1850
  - c. Doctora en Medicina Clínica. ORCID 0000-0002-7009-8838
  - d. Doctora en Medicina Clínica. ORCID 0000-0002-7245-9027
  - e. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. ORCID: 0000-0001-9366-6343
  - f. Doctora en Medicina Clínica. ORCID: 0000-0002-4677-0698

### Declaración de aspectos éticos

**Reconocimiento de autoría:** Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

**Responsabilidades éticas:** Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" y La Universidad del Zulia sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Financiamiento:** Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Recibido:** 10 diciembre 2021

**Aceptado:** 19 marzo 2022

**Publicación en línea:** 24 junio 2022

### Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil  
📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela  
☎ 584162605233  
✉ sippenbauch@gmail.com.

**Citar como:** Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Rondón-Tapia M, Fernández-Ramírez A. Amplitud de la distribución eritrocitaria en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2409>

# Amplitud de la distribución eritrocitaria en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia

## Red cell distribution width in the second trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1,a</sup>, Duly Torres-Cepeda<sup>1,b</sup>, Jorly Mejía-Montilla<sup>2,c</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>2,d</sup>, Martha Rondón-Tapia<sup>1,e</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>2,f</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2409>

### RESUMEN

**Objetivo.** Establecer la utilidad de la amplitud de distribución eritrocitaria en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. **Diseño.** Estudio de casos-contrroles. **Institución.** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participantes.** Embarazadas entre 17 y 20 semanas que acudieron a la consulta prenatal y fueron seguidas hasta el término del embarazo. **Métodos.** Se tomaron muestras de sangre y fueron seguidas hasta el parto para establecer si desarrollaban preeclampsia. **Principales medidas de resultado.** Características generales, valores de la amplitud de la distribución eritrocitaria y eficacia pronóstica. **Resultados.** Los casos fueron 41 embarazadas que desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas fueron consideradas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ( $p = ns$ ). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Se encontraron diferencias significativas en los valores de amplitud de la distribución eritrocitaria entre las pacientes del grupo A (14,5 +/- 2,3%) y las pacientes del grupo B (13,8 +/- 1,8%;  $p = 0,039$ ). Un valor de corte de 14% presentó un valor por debajo de la curva de 0,576 con sensibilidad del 63,4%, especificidad del 49,7%, valor predictivo positivo del 10,0% y valor predictivo negativo del 93,9%. **Conclusión.** Los valores de valores de la amplitud de la distribución eritrocitaria en el segundo trimestre no son útiles en la predicción de preeclampsia. **Palabras clave.** Índices de eritrocitos, Amplitud de la distribución eritrocitaria, Preeclampsia, predicción, Embarazo.

### ABSTRACT

**Objective:** To establish the usefulness of red cell distribution width in the second trimester of pregnancy as a predictor of the development of preeclampsia. **Design:** Case-control study. **Institution:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participants:** Pregnant women between 17 and 20 weeks who attended prenatal consultation and were followed up until to term. **Methods:** Blood samples were taken and followed up until delivery to establish if they developed preeclampsia. **Main outcome measures:** General characteristics, values of red cell distribution width and prognostic efficacy. **Results:** Cases were 41 pregnant women who developed preeclampsia (group A) and 463 pregnant women were considered as controls (group B). No statistically significant differences were found in maternal age, gestational age, and systolic and diastolic blood pressure at the time of ultrasound ( $p = ns$ ). Gestational age at the time of diagnosis of preeclampsia in group A was 35.0 +/- 3.2 weeks. Significant differences were found in red cell distribution width values between patients in group A (14.5 +/- 2.3%) and patients in group B (13.8 +/- 1.8%;  $p = 0.039$ ). A cut-off value of 14% presented a value under the curve of 0.576 with sensitivity of 63.4%, specificity of 49.7%, positive predictive value of 10.0% and negative predictive value of 93.9%. **Conclusion:** The values of red cell distribution width values in the second trimester are not useful in the prediction of preeclampsia. **Key words:** Erythrocyte indices, Red cell distribution width, Preeclampsia, prediction, Pregnancy.

### INTRODUCCIÓN

La preeclampsia está caracterizada por hipertensión y proteinuria y es una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal<sup>(1)</sup>. La patología subyacente para su aparición todavía no se comprende totalmente. Se ha sugerido que el principal mecanismo fisiopatológico es la alteración de la placentación, produciendo invasión inadecuada por el



citotrofoblasto y disfunción endotelial materna generalizada. Las manifestaciones clínicas están asociadas a esta última, la cual causa vasoconstricción y lesión de órgano terminal<sup>(2)</sup>. También se ha descrito aumento de la actividad eritropoyética secundaria a la hipoxia placentaria subyacente<sup>(3)</sup>.

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE, análisis que mide la variación en el volumen y el tamaño de los glóbulos rojos o eritrocitos) es un parámetro hematológico útil para evaluar la heterogeneidad del tamaño de los hematíes, tanto por destrucción como déficit de producción que conllevan al aumento del volumen eritrocitario<sup>(4)</sup>. Se utiliza como ayuda en el diagnóstico diferencial de anemias hipocrómicas. Pero recientemente varias investigaciones han mostrado su asociación con aumento de mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>(5,6)</sup>, así como un marcador de respuesta inflamatoria sistémica en otras enfermedades crónicas<sup>(7)</sup>. El tipo y clase de asociación no están claros, si bien se ha señalado que la inflamación y deficiencias nutricionales, especialmente en el metabolismo del hierro, conllevan a valores de ADE aumentados. Esta disfunción de la médula ósea secundaria a la inflamación sistémica produce aumento de la eritropoyesis ineficaz que contribuye a mayor anisocitosis, reflejado por los valores de ADE<sup>(8)</sup>.

Aunque la relación entre ADE e hipertensión ha sido demostrada claramente, existen datos controversiales sobre su asociación con el diagnóstico de preeclampsia y la evidencia es aún escasa sobre su utilidad en la predicción del síndrome<sup>(3,9-11)</sup>. El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de la amplitud de distribución eritrocitaria en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

## MÉTODOS

Se realizó un trabajo prospectivo, explicativo en embarazadas nulíparas con embarazos únicos que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2014 y septiembre de 2021. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y valores de conteo de leucocitos. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, y se catalogaron de acuerdo con el desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles; grupo B).

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de preeclampsia. Este fue considerado cuando la presión arterial sistólica era igual o mayor de 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg, confirmada por 6 h o más de diferencia. Mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso, usando un esfigmomanómetro de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mmHg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Se excluyó a las embarazadas con diagnóstico de polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), preeclampsia severa con manifestaciones multiorgánicas, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embara-



zadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

Las muestras de sangre de la vena antecubital se recolectaron en el momento de la realización de la evaluación ecográfica de rutina en todas las embarazadas seleccionadas durante el segundo trimestre del embarazo (17 a 20 semanas). Se tomaron dos mililitros de sangre y se agregó ácido etilendiaminotetraacético y se analizaron inmediatamente para obtener el valor de la ADE, utilizando el mismo analizador cuantitativo automático de hematología. Esta describe la variación porcentual (siendo estadísticamente un coeficiente de variación) del tamaño de los glóbulos rojos, donde su fórmula es:  $[\text{desviación estándar} / \text{volumen corpuscular medio}] \times 100^{(4)}$ .

Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ( $p > 0,05$ ). La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se usó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de los valores de la ADE para la predicción del desarrollo de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Este fue establecido por la sensibilidad y especificidad más alta representado por el mayor índice de Youden. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Se obtuvo los resultados de las mediciones de 504 embarazadas primigestas, de las cuales 41 pacientes (8,1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas (91,9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos de embarazadas se muestran en la tabla 1. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ( $p = ns$ ). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del par-

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Características	Grupo A Casos (n = 41)	Grupo B Controles (n = 159)	p
Edad materna, años	22,9 +/- 2,5	22,5 +/- 2,3	ns
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	28,6 +/- 4,5	27,5 +/- 4,3	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	18,3 +/- 0,9	18,5 +/- 0,9	ns
Presión arterial sistólica al momento del examen, mmHg	110,5 +/- 5,3	111,8 +/- 5,2	ns
Presión arterial diastólica al momento del examen, mmHg	77,5 +/- 4,2	77,1 +/- 3,9	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,0 +/- 3,2	38,3 +/- 1,4	< 0,001
Presión arterial sistólica al momento del parto, mmHg	139,9 +/- 14,4	115,7 +/- 7,2	< 0,001
Presión arterial diastólica al momento del parto, mmHg	98,6 +/- 5,7	74,2 +/- 8,0	< 0,001
Proteinuria, g/24 horas	4,30 +/- 1,60	0,24 +/- 0,03	< 0,001
Peso del recién nacido al nacer, gramos	2792 +/- 711	3624 +/- 352	< 0,001

to, proteinuria en 24 horas y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ( $p < 0,0001$ ).

En la figura 1 se señala los valores promedio de ADE. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio entre las pacientes del grupo A (14,5 +/- 2,3%) comparado con las pacientes del grupo B (13,8 +/- 1,8%;  $p = 0,039$ ).

En la figura 2 se muestra la curva operador-receptor para la precisión de los valores de ADE en la predicción de la preeclampsia. Un valor de corte de 14% mg/dL presentó un valor bajo la curva de 0,576 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%],

FIGURA 1. VALORES DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE EN EMBARAZADAS QUE POSTERIORMENTE DESARROLLARON PREECLAMPSIA COMPARADO CON LAS EMBARAZADAS CONTROLES SANAS.

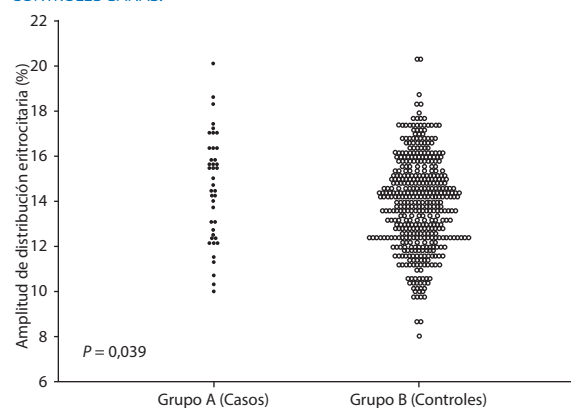
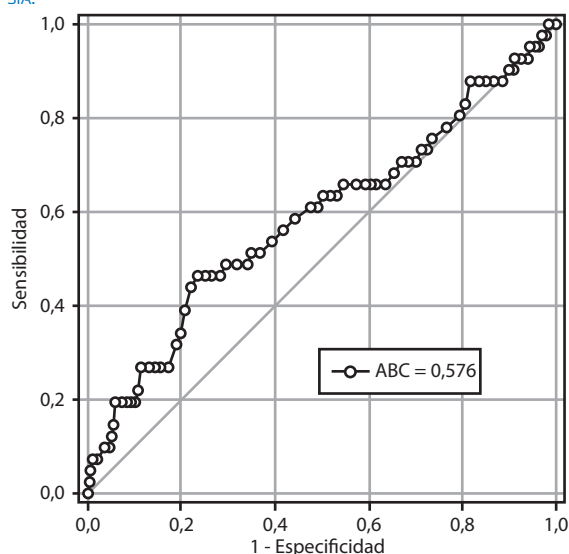




FIGURA 2. CURVA OPERADOR-RECEPTOR DE LOS VALORES DE LA AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA EN LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA.



0,473 a 0,679) y valores de sensibilidad de 63,4% (IC 95%; 48,1 a 76,4), especificidad de 49,7% (IC 95%; 45,1 a 54,2), valor predictivo positivo de 10,0% (IC 95%; 6,9 a 14,3) y valor predictivo negativo de 93,9% (IC 95%; 90,1 a 96,4), junto a una razón de probabilidad positiva de 1,26 (IC 95%; 0,98 a 1,62) y razón de probabilidad negativa de 0,74 (IC 95%; 0,48 a 1,12). La exactitud diagnóstica fue de 50,8% (IC 95%; 46,4 a 55,1).

## DISCUSIÓN

Los valores elevados de ADE reflejan la heterogeneidad del tamaño de los eritrocitos, lo cual es causado por perturbación en la degradación o maduración de los eritrocitos. Es un índice hematológico ampliamente disponible que muestra la variación del volumen de eritrocitos llamada anisocitosis, que comúnmente es usado para discriminar y diferenciar entre los tipos de anemia<sup>(12)</sup>. También puede reflejar un estado de inflamación crónica, el cual puede asociarse con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>(5)</sup>. Los resultados de la investigación demuestran que los valores de ADE no son útiles en el pronóstico de preeclampsia, a pesar de que las preeclámpticas presentan valores significativamente más elevados comparados con las embarazadas normotensas sanas.

Aunque se desconoce la etiología de la preeclampsia, se considera que la alteración de la placentación y de la tolerancia inmune, además de la acentuada respuesta inflamatoria vascular

materna, son responsables de su aparición<sup>(13)</sup>. El material fibrinoide y las células espumosas ubicadas alrededor de las arterias espirales causan disminución del flujo sanguíneo, lo cual conduce a hipoxia<sup>(14)</sup>. Se ha descrito aumento de la estimulación de la producción de eritropoyetina secundaria a la hipoxia placentaria subyacente las preeclámpticas<sup>(3)</sup>. El aumento de la respuesta inflamatoria en la preeclampsia aumenta la destrucción de los eritrocitos al interactuar con radicales de oxígeno y enzimas proteolíticas. Después de esta destrucción, se ha descrito aumento de las concentraciones de algunos productos catabólicos, como la proteína de la membrana 3 de los eritrocitos<sup>(15,16)</sup>.

Los hallazgos de esta investigación son apoyados por estudios previos que han mostrado aumento en los valores de ADE en las preeclámpticas comparado con embarazadas normotensas sanas<sup>(9-11)</sup>. Viana-Rojas y col.<sup>(9)</sup> encontraron aumento significativo en los valores en las preeclámpticas. También mostraron que las preeclámpticas severas tenían valores más elevados comparados con las preeclámpticas leves. Por otra parte, los valores de ADE aumentan en forma significativa en las preeclámpticas severas en comparación con las embarazadas controles sanas y las preeclámpticas leves<sup>(11)</sup>. Yucl y col.<sup>(10)</sup> hallaron que las preeclámpticas severas presentaban valores significativamente más elevados comparados con los controles, pero la prueba no fue útil para diferenciar a las preeclámpticas severas de las leves. No obstante, existe una investigación previa que no encontró asociación entre los valores de ADE y la aparición del síndrome<sup>(3)</sup>.

Sen-yu y col.<sup>(17)</sup> realizaron un trabajo similar a este, en el que analizaron los valores de ADE en el segundo trimestre y, al igual que los resultados de esta investigación, encontraron valores mayores en aquellas embarazadas que desarrollaron preeclampsia en el tercer trimestre. Sin embargo, a diferencia de los resultados comunicados en esta investigación, su análisis de curva operador respuesta mostró que la determinación tenía valor clínico para la predicción de la aparición y desarrollo de preeclampsia, lo cual fue contrario a lo encontrado en este grupo de pacientes.

Existen estudios que muestran asociación entre el aumento de los valores ADE y biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación, desnutrición y disfunción renal<sup>(8)</sup>. De ellos, el estrés oxidativo y



la inflamación han sido estudiados con algo más de profundidad como determinantes de la variación, por lo que estos procesos pueden afectar la presencia de anisocitosis. Respecto al estado inflamatorio, existen resultados contradictorios, ya que algunos estudios han hallado una relación estadística entre los valores de la ADE y diversos parámetros inflamatorios sistémicos<sup>(7,8)</sup>, mientras que otros no han encontrado asociaciones significativas<sup>(18)</sup>. Aunque el mecanismo que lo relaciona con la hipertensión no se comprende claramente, la inflamación es la explicación más posible a este fenómeno<sup>(19)</sup>. También se ha observado recientemente que los valores de la ADE se asocian con la presencia de hipertensión y es un indicador de mal pronóstico en infarto agudo del miocardio e insuficiencia cardíaca<sup>(20,21)</sup>. Se ha propuesto que la inflamación puede aumentar los valores, debido al bloqueo reticuloendotelial, causando alteraciones del metabolismo del hierro para la eritropoyesis y de la respuesta a la eritropoyetina. Esto podría suprimir la maduración de los eritrocitos, acortando su vida media y llevando a que eritrocitos inmaduros ingresen a la circulación<sup>(22,23)</sup>.

El aumento de los valores de ADE en las embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia puede ser explicado por varios posibles mecanismos, siendo el más probable el aumento de la respuesta inflamatoria sistémica<sup>(20)</sup>. Este hecho es respaldado por la correlación positiva entre la proteína C reactiva y valores de ADE en preeclámpticas<sup>(11)</sup>. Estudios previos han demostrado que la preeclampsia se asocia a aumento de las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa y de la interleucina 6<sup>(24,25)</sup>. Además, las citoquinas inflamatorias provocan que los eritrocitos inmaduros entren en la circulación al afectar el proceso de maduración<sup>(11)</sup>.

Esta investigación tiene algunas limitaciones. El estudio se realizó en un solo hospital, lo cual dificulta la extrapolación de los resultados. Sin embargo, la muestra de embarazadas incluidas se obtuvieron de manera consecutiva entre aquellas que acudieron al hospital, y sus características no indican muestras de sesgo significativo. No se realizaron pruebas de electroforesis de hemoglobina, concentraciones séricas de vitamina B12 y folato, concentraciones de hierro sérico, capacidad total de unión del hierro y saturación de transferrina, las cuales son importantes para excluir hemoglobinopatías, macrocitosis temprana debida al ácido fólico o deficiencia de cobalami-

na, los cuales pueden aumentar los valores de la ADE. Por otra parte, las diferencias en los equipos hematológicos dificultarían las comparaciones entre diferentes países y poblaciones, debido a que cada laboratorio define un rango normal y, además, cada equipo está calibrado de forma distinta.

Varios estudios han propuesto que la ADE pudiera ser un parámetro útil para el diagnóstico o pronóstico de diferentes enfermedades<sup>(20,26)</sup>. Pero aún no está claro si la anisocitosis (reflejada por los valores de ADE) pudiese ser la causa y/o consecuencia de la enfermedad subyacente. A pesar de esto, la ADE es un parámetro fácil, económico, reportado en forma rutinaria, que podría aportar información diagnóstica y pronóstica significativa en sujetos con diagnóstico de hipertensión y preeclampsia.

## CONCLUSIÓN

Los valores de la amplitud de distribución eritrocitaria en el segundo trimestre del embarazo no fueron útiles en la predicción de preeclampsia en este estudio, a pesar de que las pacientes que posteriormente desarrollan preeclampsia presentaron valores significativamente más elevados al compararlo con aquellas que no desarrollaron el síndrome.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bajpai D. Preeclampsia for the nephrologist: Current understanding in diagnosis, management, and long-term outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):540-50. doi: 10.1053/j.ackd.2020.05.001
2. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11):3055. doi: 10.3390/cells10113055
3. Abdullahi H, Osman A, Rayis DA, Gasim GI, Imam AM, Adam I. Red blood cell distribution width is not correlated with preeclampsia among pregnant Sudanese women. *Diagn Pathol.* 2014;9:29. doi: 10.1186/1746-1596-9-29
4. Xanthopoulos A, Tryposkiadis K, Dimos A, Bourazana A, Zagouras A, Iakovis N, et al. Red blood cell distribution width in elderly hospitalized patients with cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2021;13(9):503-13. doi: 10.4330/wjcv.13.19.503
5. Pieszko K, Hiczkiewicz J, Budzianowski P, Budzianowski J, Rzeźniczak J, Pieszko K, et al. Predicting long-term mortality after acute coronary syndrome using machine learning techniques and hematological markers. *Dis Markers.* 2019;2019:9056402. doi: 10.1155/2019/9056402
6. Talarico M, Manicardi M, Vitolo M, Malavasi VL, Valenti AC, Sgreccia D, et al. Red cell distribution width and patient





- outcome in cardiovascular disease: a "real-world" analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(10):120. doi: 10.3390/jcdd8100120
7. Yan L, Hu ZD. Red blood cell distribution width, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and in-hospital mortality in dyspneic patients admitted to the emergency department. *Dis Markers.* 2020;2020:8839506. doi: 10.1155/2020/8839506
  8. Lim CJ, Shen Y, Lee SY, Ryu PD. Potential erythropoiesis in the primo-vascular system in heart failure. *Adv Exp Med Biol.* 2017;977:409-15. doi: 10.1007/978-3-319-55231-6\_53
  9. Viana-Rojas JA, Rosas-Cabral A, Prieto-Macías J, Terrones-Saldívar MC, Arcos-Noguez P, Bermúdez-Gómez J, et al. Relation of red cell distribution width and mean platelet volume with the severity of preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(2):176-81.
  10. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2017;7:29-32. doi: 10.1016/j.preghy.2016.12.002
  11. Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islimy M, Kosar O. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(2):128-31. doi: 10.1177/1076029613490827
  12. Thompson CA, Litin SC, Bundrick JB. Clinical pearls in hematology, 2016. *Dis Mon.* 2016;62(7):214-22. doi: 10.1016/j.disamonth.2016.05.003
  13. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861
  14. Forstner D, Guettler J, Gauster M. Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10732. doi: 10.3390/ijms221910732
  15. Wadhvani NS, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Tipnis MM, Joshi PC, et al. The REVAMP study: research exploring various aspects and mechanisms in preeclampsia: study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):308. doi: 10.1186/s12884-019-2450-0
  16. Santos-Silva A, Castro EM, Teixeira NA, Guerra FC, Quintanilha A. Erythrocyte membrane band 3 profile imposed by cellular aging, by activated neutrophils and by neutrophilic elastase. *Clin Chim Acta.* 1998;275(2):185-96. doi: 10.1016/s0009-8981(98)00082-5
  17. Adam I, Mutabingwa TK, Malik EM. Red cell distribution width and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Hypertens.* 2019;25:15. doi: 10.1186/s40885-019-0119-7
  18. Peng Y, Guan X, Wang J, Ma J. Red cell distribution width is correlated with all-cause mortality of patients in the coronary care unit. *J Int Med Res.* 2020;48(7):300060520941317. doi: 10.1177/0300060520941317
  19. Zheng LH, Liu SY, Hu F, Hu ZC, Shen LS, Wu LM, et al. Relationship between red blood cell distribution width levels and atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(8):486-94. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.08.006
  20. Liu J, Yang J, Xu S, Zhu Y, Xu S, Wei L, Qian P, Lv Y, Zhang C, Xing X, Deng Y. Prognostic impact of red blood cell distribution width in pulmonary hypertension patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19089. doi: 10.1097/MD.00000000000019089
  21. Bao D, Luo G, Kan F, Wang X, Luo J, Jiang C. Prognostic value of red cell distribution width in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(9):e033378. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033378
  22. Hong J, Zhu B, Cai X, Liu S, Liu S, Zhu Q, Aierken X, Aihemaiti A, Wu T, Li N. Assessment of the association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with systemic vasculitis. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):691. doi: 10.3892/etm.2021.10123
  23. Hardang IM, Lilleholt K, Hagve TA. Anemia of chronic disease. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(17). doi: 10.4045/tidsskr.16.1128
  24. Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J, Perozo J. Concentraciones de interleucina-6 en preeclámpticas y embarazadas normotensas. *Clin Invest Gin Obstet.* 2012;39(4):159-163. doi: 10.1016/j.gine.2009.12.010
  25. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Perozo-Romero J. Concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. *Clin Invest Gin Obstet.* 2012;39(6): 236-40. doi: 10.1016/j.gine.2009.12.014
  26. Zhang J, Cao J, Nie W, Shen H, Hui X. Red cell distribution width is an independent risk factor of patients with renal function damage in type 1 diabetes mellitus of children in China. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(2):236-41.