



Amplitud de distribución eritrocitaria como predictor de mortalidad al ingreso en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Pedregal

Extent of erythrocyte distribution as a predictor of mortality on admission to the Intensive Care Unit of the Angeles Pedregal Hospital

Humberto Ochoa Salmorán,* Ivonne Martínez Martínez,‡
Silvia Del Carmen Carrillo Ramírez,§ Juan Gerardo Esponda Prado||

Resumen	Summary
<p>La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es una medida de la heterogeneidad de los eritrocitos, se eleva en anemia o estados de malnutrición. No obstante, su elevación se ha asociado con otros biomarcadores de inflamación. Se relacionan valores por arriba de 15% con incremento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Objetivo: Determinar la relación en nuestro medio de aumento de ADE y mortalidad de los pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva. Material y métodos: Los pacientes admitidos fueron aquellos ingresados de marzo a agosto de 2018. Los datos incluidos en el análisis estadístico fueron: SOFA, SAPS 3, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, ADE, creatinina, albúmina, así como datos demográficos. Los valores de laboratorios tomados como normales fueron los señalados por el laboratorio de nuestra unidad. Resultados: De acuerdo con la prueba estadística χ^2, al relacionar las defunciones en la UTI con los valores de ADE, se obtuvo un <i>p</i> valor de 0.048, lo que demuestra relación entre dichas variables. Conclusiones: El aumento de ADE se asocia significativamente con una mayor tasa de mortalidad y es útil para la estratificación del riesgo en pacientes críticos.</p> <p>Palabras clave: Amplitud distribución eritrocitaria, Unidad Terapia Intensiva, mortalidad.</p>	<p>The red cell distribution (RDW), is a measure of the heterogeneity of erythrocytes, is elevated in anemia or malnutrition states. However, its elevation has been associated with other inflammation biomarkers. Values above 15% are associated with increased mortality in critically ill patients. Objective: To determine the relationship in our environment of RDW increase and the mortality of patients in the Intensive Therapy Unit. Material and methods: Admitted patients were those admitted between march 2018 and august 2018, the data included in the statistical analysis were: SOFA, SAPS 3, hemoglobin, hematocrit, leukocytes, platelets, RDW, creatinine, albumin, as well as data demographic. The laboratory values taken as normal were those indicated by the laboratory of our unit. Results: According to the χ^2 statistical test, when relating the deaths in the ITU with the RDW values, a <i>p</i> value of 0.048 was obtained, demonstrating the existence of a relationship between these variables. Conclusions: The increase in RDW is significantly associated with a higher mortality rate and is useful for risk stratification in critically ill patients.</p> <p>Keywords: Red cell distribution, Intensive Therapy Unit, mortality.</p>

INTRODUCCIÓN

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es un histograma de la heterogeneidad de los eritrocitos. Ha sido usado ampliamente como biomarcador de mortalidad en

pacientes con enfermedades severas como falla cardíaca, tromboembolia pulmonar, síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica.¹ El valor de ADE está influenciado por diversos factores. Se ha informado que los valores elevados de ADE son un marcador independiente

* Médico Residente de Terapia Intensiva . Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

‡ Médico Residente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

§ Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva Adultos.

|| Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Adultos.

Hospital Ángeles Pedregal.

Correspondencia:

Dr. Humberto Ochoa Salmorán
Correo electrónico: hochoas2528@gmail.com

Aceptado: 12-04-2019.

de la mortalidad en los pacientes con sepsis o choque séptico.¹

En los estados de malnutrición se puede elevar este marcador en el contexto de enfermedad crónica.² Una causa fisiológica esperada de alteración en este parámetro es la edad, en la cual se esperan valores disminuidos de ADE.³ El estado de estrés oxidativo y de inflamación que se presenta en una enfermedad severa juega un rol importante en la patofisiología asociada entre ADE y mortalidad. Este aumento del estrés oxidativo se puede atribuir a citosinas inflamatorias que además provoca inmovilización del hierro, con el consiguiente incremento de ADE.⁴ Aunque el uso se limita en el diagnóstico diferencial de la anemia.⁵ La elevación de la ADE se asocia con la elevación de otros biomarcadores de inflamación como son proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular (VSG), interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa.

En el año 2007, Michael Felker y colaboradores informaron que la ADE fue un predictor independiente de mortalidad en pacientes con falla cardiaca, y posteriormente se asoció a otras condiciones clínicas. Muchos estudios han mostrado la asociación de los niveles altos de ADE y mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, sepsis y choque séptico.

La ADE representa la variabilidad en el tamaño de los eritrocitos circulantes. Se eleva durante cualquier evento fisiológico que aumente la eritropoyesis, causando aumento de formas inmaduras de células rojas en la circulación. Esto secundario a los sistemas y reactantes de inflamación, los cuales no sólo afectan la vida media de los eritrocitos, sino que también afectan las membranas de los mismos; en conclusión, esto afecta la capacidad de los eritrocitos de madurar y aumentan la reticulocitosis.^{5,6}

Un valor por arriba de 15% es considerado como anormal. Recientemente se ha mostrado evidencia que sugiere la asociación entre ADE y mortalidad en pacientes críticamente enfermos, no discriminando entre pacientes con patología médica o quirúrgicas.² Asimismo, se ha demostrado que el valor que se debe tomar en cuenta como factor predictor es el primer ingreso que se tiene de los pacientes, siendo limitado su valor en tomas y lecturas seriadas.² Esto explicado por la vida media de las células rojas en el torrente sanguíneo, el cual es de 120 días en la población sana, pudiendo ser de 30 días en los estados patológicos.² La medición seriada de ADE sólo adquiere un valor significativo en el contexto de condiciones crónicas, en las cuales los pacientes serán seguidos por períodos largos de tiempo, siendo propuesto un intervalo de 30 días para la medición e interpretación de ADE, para que sea clínicamente significativo.²

Es bien conocida la necesidad de un sistema de estratificación de riesgo en los departamentos de urgencias o en

las unidades de terapia intensiva. Esto con la finalidad de ayudar a limitar los recursos en instituciones en las cuales el ingreso a estas unidades está limitado.⁵ La ADE es un estudio de rutina, que por su costo-efectividad puede ser empleado al ingreso de los pacientes para predecir la mortalidad, pues se ha estudiado la mortalidad a los 90 días desde el momento de admisión a estos servicios.² Las unidades de terapia intensiva atienden a un grupo muy heterogéneo de pacientes, por lo que al momento de admisión se debe establecer una estratificación de riesgo, que a su vez resulte en una optimización de los recursos disponibles.⁷

En el contexto de pacientes quirúrgicos, en una cohorte se encontró que, de un total de 500 casos, 47% (237 pacientes) presentaron valores de ADE elevados, con una mortalidad de 28% (140 sujetos). En dicha cohorte se encontró que la mortalidad y la elevación de ADE es independiente de los sistemas o score de inflamación normalmente usados en los pacientes críticos.² También se ha estudiado en pacientes con neumonía el impacto de la ADE, esto porque los scores ampliamente utilizados, como CURB-65 o PSI, fueron desarrollados en los departamentos de urgencias para estimar la mortalidad de los pacientes tratados en las salas de emergencias. En pacientes mayores de 60 años con elevaciones de ADE por fuera del rango de referencia, se encontró una asociación de mortalidad, así como de movilidad elevada en relación con sujetos sin elevación de la misma.⁸ Además, la proporción de pacientes mayores de 65 años ha aumentado, con todo lo que esto conlleva como es la presentación atípica de procesos infecciosos; a pesar de que sí se ha encontrado asociación con mortalidad, aún no es una herramienta ampliamente utilizada, y se busca además determinar la relación entre estos tres factores: ADE, pacientes mayores de 65 años, y mortalidad. Por lo anteriormente mencionado, se deberá de tomar con precaución para su uso, hasta que existan más estudios que avalen estos hallazgos.^{9,10}

MATERIAL Y MÉTODOS

Material y muestra: nuestro estudio cuenta con una muestra de pacientes admitidos de marzo a agosto de 2018 en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Ángeles Pedregal, que contaran con biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático a su ingreso, excluyendo expedientes incompletos. En el caso de reingreso, se utilizaron los datos de laboratorio de su primer ingreso como base para el estudio.

Se trata de un estudio longitudinal que tiene como objetivo determinar la relación existente en nuestro medio entre aumento de ADE y la mortalidad de los pacientes.

Los datos incluidos en el análisis estadístico fueron: SOFA, SAPS 3, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, ADE, creatinina, albúmina, así como datos demográficos. Las escalas de SOFA y SAPS 3 se emplean de forma habitual en las unidades de terapia intensiva a ingreso, esto como predictor de mortalidad, son escalas ya validadas en estudios multicéntricos. La escala de SOFA incluso se emplea de forma diaria para valorar la respuesta de los pacientes al tratamiento y predecir la mortalidad de los pacientes en nuestras unidades.

Los valores de laboratorio tomados como normales fueron los señalados por el laboratorio de nuestra unidad.

Análisis estadístico: para variables cuantitativas, se utilizó media y desviación estándar (DE) como primer paso en un análisis descriptivo y se llevó a cabo la prueba Shapiro-Wilk para saber si las variables se ajustaban a una distribución normal y, a partir de estos resultados, poder decidir qué prueba usar para un análisis bivariado.

Mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron frecuencias observadas y su correspondiente porcentaje válido en cada grupo, como análisis descriptivo.

Para llevar a cabo un análisis bivariado, se realizaron tablas de contingencia para variables dicotómicas, obteniendo tablas cuadradas de 2 x 2. Para contrastar la hipótesis de independencia entre variables, se utilizó la prueba χ^2 de Pearson; y cuando las frecuencias por casillas no fueron suficientes, se recurrió a utilizar la prueba exacta de Fisher. Para las variables del tipo cuantitativas, se hizo el contraste con ayuda de la prueba no paramétrica U de Mann Whitney cuando las variables no siguieran una distribución normal; y cuando una variable siguiera una distribución normal, se comenzó evaluando igualdad de varianzas con ayuda de la prueba de Levene, siguiendo de la prueba t de Student para muestras independientes. En todos los análisis bivariados se reportó el estadístico correspondiente a la prueba realizada, así como su valor de significancia (valor p). Cuando se realizaron tablas de contingencia, se mostró el valor del OR y su intervalo de confianza.

Para el análisis multivariado, se realizaron modelos de regresión logística y se aplicó la prueba de Hosmer y Lemeshow para evaluar bondad de ajuste del modelo.

Para todas las pruebas se adoptó un nivel de significancia alfa de 0.05 y todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico RStudio.

RESULTADOS

Para el presente estudio, consideramos una muestra de 175 pacientes, de uno u otro sexo, con edad promedio de 62.78 (DE = 16.84) con edad mínima de 17 años y máxima de 92 años. Los resultados de laboratorio generales para la muestra se presentan en la *Tabla 1*.

El resultado de un primer análisis bivariado entre variables demográficas de la muestra y la defunción, se encuentran en la *Tabla 2*. No encontramos evidencia estadística que indique asociación entre variables.

Los lugares con mayor procedencia se sitúan en Urgencias con 35.1% (60 participantes) y Quirófano con 32% (56 casos), el lugar con menor procedencia corresponde a la Sala de Hemodinamia con 2.3% (cuatro pacientes). Las condiciones de ingreso muestran condición de ingreso tipo A (falla de un órgano) en 43.9% (75 participantes) y en menor predominio condición clínica de ingreso B (riesgo de falla de un órgano con 21.1% (36 casos). Los niveles de RCP al ingreso son determinados en 98.2% por la condición de todo el apoyo. En contraste con el reingreso que es claramente diferenciado sobre un 92.4% (157 participantes) que no lo presentan.

Respecto a las enfermedades crónico-degenerativas, se muestra una prevalencia de 38.6% (66 participantes) con relación a la hipertensión arterial sistémica (HAS), en menor participación se encuentra diabetes mellitus (DM) con un 15.8% (27 participantes), con respecto a la enfermedad renal crónica es representada por 7.6% (13 participantes), enfermedad pulmonar obstructiva crónica fue determinada en 9.4% (16 casos), con 7.6% (13 pacientes) se encuentra hipotiroidismo y en última clasificación otros es representada por 76% (130 participantes). En la totalidad de los participantes se encuentra identificada la profilaxis úlceras estrés y la profilaxis para trombosis venosa profunda.

En la *Tabla 3*, podemos observar los resultados que se obtuvieron en el análisis bivariado entre las variables de laboratorio y los dos grupos de defunción y no defunción.

Considerando que el valor de la ADE es de riesgo cuando tiene un porcentaje igual o mayor a 15%, se hizo una dicotómica considerando este punto de corte, se hizo

Tabla 1.

	Muestra total Media (DE)
SAPS3	33.67 (26.23)
SOFA	6.22 (8.76)
ADE	13.92 (2.44)
Leucocitos	12.4 (6.96)
Hemoglobina	12.63 (2.86)
Hematocrito	38.16 (8.19)
Plaquetas	223.91 (104.88)
Creatinina	1.41 (1.87)
Albumina	3.17 (0.79)
Globulina	4.25 (18.38)
CO ₂ total	19.11 (4.49)

Tabla 2.

	Defunción n (%)		Estadístico*	p	OR (IC)
	Sí (n = 29)	No (n = 146)			
Edad	64.07 (15.93)§	62.53 (17.05)§		0.942	
Género			0.139	0.709‡	0.79 (0.32, 1.9)
Mujer	16 (55)	72 (49)			
Hombre	13 (45)	74 (51)			
Reingreso	2 (7)	11 (8)		1‡	0.91 (0.09, 4.53)
Código 77 ^{II}	2 (7)	12 (8)		1‡	0.83 (0.09, 4.05)
Código azul ^{II}	1 (3)	4 (3)		1‡	1.27 (0.02, 13.43)

* Prueba χ^2 de Pearson. ‡ Prueba exacta de Fisher. § Media y desviación estándar.

II Código 77, paciente con deterioro clínico en piso, ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

II Código azul, paciente que requirió maniobras de reanimación cardiopulmonar y fue ingresado a la UTI.

Tabla 3.

	Defunción media (DE)		Estadístico*	p
	Sí (n = 29)	No (n = 146)		
SAPS3	60.93 (27.56)	28.25 (22.38)		< 0.001‡
SOFA	12.24 (13.78)	5.02 (6.84)		< 0.001‡
ADE	14.73 (2.31)	13.76 (2.44)		0.014‡
Leucocitos	14.94 (9.34)	11.9 (6.31)		0.156‡
Hemoglobina	11.87 (2.9)	12.78 (2.84)	57.159	< 0.001
Hematocrito	36.1 (8.2)	38.57 (8.16)	61.297	< 0.001
Plaquetas	177.18 (88.16)	233.06 (105.72)		0.015‡
Creatinina	1.71 (1.88)	1.35 (1.87)		0.058‡
Albumina	2.8 (0.69)	3.24 (0.78)		0.004‡
Globulina	2.85 (0.68)	4.52 (20.11)		0.908‡
CO ₂ _total	17.47 (4.57)	19.44 (4.42)	55.653	< 0.001

* Prueba t de Student. ‡ Prueba U de Mann Whitney.

un contraste de independencia entre la variable ADE y la defunción de los pacientes, con ayuda de una prueba χ^2 de Pearson, obteniendo una $p = 0.082$ y $\chi^2 = 3.025$. Lo cual indica que ambas variables son independientes.

La comparación de variables cualitativas por género (*Tabla 3*) muestra, con respecto a las enfermedades crónico-degenerativas, que en el caso de hipertensión arterial sistémica (HAS) existe predominio en hombres, 45.3% (39 sujetos); en contraste con las mujeres que muestran 31.8% (27 participantes). En el caso de diabetes mellitus, la mayor participación es de las mujeres con 16% (14 pacientes); la enfermedad renal crónica, donde no existe participación por parte de las mujeres, en un 15.1% (13 participantes) respecto

a los hombres. En último lugar de clasificación encontramos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que evidencia 12.9% (11 sujetos) al igual que en el caso de hipotiroidismo con 10.6% (nueve participantes). Respecto al delirium existe mayor representación con un 20.9% (18 pacientes).

Los diagnósticos de ADE alto son en mayor trascendencia por las mujeres con un 32.9% (28 participantes) y en el caso del estatus bajo es representado en mayor porcentaje por los hombres con 83.7% (72 sujetos).

Con relación a las defunciones suscitadas en los pacientes (*Tabla 4*) que se encontraban en la Unidad de Terapia Intensiva, se presentarán sólo las de mayor relevancia. Hipertensión arterial sistémica con 35.7%

Tabla 4.

Modelo ajustado por:	OR	Error estándar	Estadístico z	p	Prueba Hosmer-Lemeshow	
					Estadístico	p
SAPS3	1.052	0.010	5.265	< 0.001	5.9270	0.655
SOFA	1.142	0.049	2.693	0.007	20.6340	0.008
ADE	1.159	0.078	1.904	0.057	7.0312	0.533

(10 participantes); diabetes mellitus, 17.9% (cinco pacientes); enfermedad renal crónica, 14.3% (cuatro casos); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 14.3% (cuatro sujetos); otros, 78.6% (22 pacientes) y delirium, 17.9% (cinco participantes).

De acuerdo con la prueba estadística χ^2 , al relacionar las defunciones en la UTI con los valores de ADE, se obtuvo un p valor de 0.048 (Tabla 5), lo que demuestra la existencia de relación entre dichas variables.

Modelos para predecir mortalidad de pacientes, ajustando únicamente por SAPS3, SOFA o ADE respectivamente en cada modelo.

El único modelo que no ajusta, es el ajustado por la variable SOFA, lo cual indica que no es un buen modelo para predecir mortalidad. Mientras que el modelo ajustado por ADE muestra que la variable no contribuye estadísticamente al modelo, ya que su valor p > 0.05, pero podríamos suponer que tal vez se necesite una mayor muestra, ya que la diferencia entre significancia observada y significancia fija es muy pequeña.

DISCUSIÓN

En los últimos años ha existido un interés creciente por el descubrimiento de nuevos métodos de pronóstico en

pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). El diagnóstico temprano y la estratificación del riesgo a tiempo son particularmente importantes en este tipo de pacientes. En este estudio, se encontró que un valor de ADE se asocia con la mortalidad durante el internamiento en la UTI. El presente estudio confirmó los hallazgos de Zhang y colaboradores,² ya que concluye que un ADE se asocia con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes críticos no seleccionados.¹

Es útil en la asignación de recursos limitados de la UTI, juzgando la gravedad de las enfermedades críticas, diciendo los efectos curativos, comparando el desempeño entre diferentes centros y la toma de decisiones clínicas.² Los médicos que se encuentran en el Departamento de Emergencias también necesitan una herramienta precisa para identificar a los pacientes que se beneficiarán de la hospitalización, especialmente aquéllos que deben ser admitidos en la UTI. En los últimos años, una gran cantidad de estudios han intentado encontrar nuevos factores de pronóstico.^{11,12}

El aumento de ADE refleja una mayor heterogeneidad en el volumen de glóbulos rojos. Los trastornos relacionados con la producción ineficaz de coeficiente de variación de los glóbulos rojos circulantes (anemia por deficiencia de hierro, vitamina B12 y deficiencia de ácido fólico, supresión de la médula ósea y hemoglobinopatías) o aumento en la destrucción de éstos (hemólisis) o transfusión de sangre, causarán un ADE más alto.¹³ Adicionalmente, el cambio de la ADE se ve afectado por muchos factores, como disfunción hepática o renal, malnutrición, cáncer, enfermedad tiroidea, respuesta inflamatoria aguda o crónica, uso de algunos medicamentos, activación del sistema renina-angiotensina y origen étnico.¹⁴⁻¹⁶ Es por esto que hasta ahora la ADE se ha usado principalmente para la detección de anemia ferropénica, y cuando se ha descartado esa posibilidad, se suele pasar por alto al ADE.

No obstante, autores como Felker y posteriores han demostrado que la ADE es uno de los factores de predicción más fuertes de morbilidad y mortalidad en diversas afecciones cardiovasculares, como enfermedad

Tabla 5: Relación de las defunciones en la UTI y la ADE.

Diagnóstico de ADE	Defunción en la UTI			p*
	Sí	No	Frecuencia (%)	
			Frecuencia (%)	Significación asintótica (bilateral)
Alto	11 (39.3)	31 (21.7)		0.048
Bajo	17 (60.7)	112 (78.3)		0.048

*Se consideró significativo un p valor menor a 0.05 a través de la prueba estadística χ^2 .

coronaria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca aguda, arteriopatía periférica, accidente cerebrovascular o embolia pulmonar, y es independiente del nivel de hemoglobina.¹⁷⁻²¹

Actualmente, en diversos estudios se ha demostrado asociación entre ADE y mortalidad, aunque el mecanismo exacto que subyace a esa asociación aún no está claro. Algunos autores señalan que la función de la médula ósea y el metabolismo del hierro siempre están influenciados por la respuesta de la inflamación sistémica.^{22,23}

Otero demostró la asociación entre valores elevados de ADE al ingreso a cuidados críticos con mortalidad a los 90 días en pacientes postquirúrgicos de procedimientos mayores. Se determinó un OR 2.28 (IC_{95%}: 1.20-4.33, p = 0.012) en el grupo de pacientes con ADE > 14.5%, comparado con el grupo de RDW con valores entre 11.5-14.5%.⁵ Diversas investigaciones llegan a la conclusión de que la relación entre el ADE y mortalidad es estrecha y determinan la necesidad de continuar estudios en lo que respecta a su poder predictivo de eventos.²⁴

No obstante, esta relación se ve modificada por diferentes circunstancias clínicas; por lo tanto, para analizar todas las variaciones, es necesario realizar un análisis con la menor cantidad de variables interviniéntes posibles. En la presente investigación, se trató de homogeneizar la muestra estudiada, analizando un porcentaje de hombres y mujeres muy similar.

El valor predictor de la ADE sigue siendo una cuestión importante. Aunque la adición de la ADE a los modelos de predicción ya establecidos, como SOFA, APACHE II y SAPS 3, mejora significativamente el poder discriminativo.³

Los resultados de este estudio están generalmente en línea con lo informado en la literatura. Por ejemplo, Oh y sus colegas²⁵ informaron que el ADE fue un predictor independiente de la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos. Hay numerosos estudios publicados y todos muestran consistentemente un vínculo significativo entre ADE y mortalidad.²⁶⁻²⁸ El mismo resultado se replica en la presente investigación.

En conclusión, de acuerdo con los hallazgos anteriores, el presente estudio confirma que el aumento de la ADE medido en la entrada en la UTI se asocia con una mayor mortalidad hospitalaria. Sin embargo, su desempeño diagnóstico en la predicción de la mortalidad requiere de más investigaciones.

CONCLUSIONES

El aumento de la ADE se asocia significativamente con una mayor tasa de mortalidad y es útil para la estratificación del riesgo en pacientes críticos. Además, como se mide de manera rutinaria, está libre de costos adicionales. Los

hallazgos de este estudio y sus limitaciones proporcionan un objetivo indispensable para futuras investigaciones, estableciendo puntos de corte definitivos y continuar evaluando su asociación con otros scores.

REFERENCIAS

1. Ju XF, Wang F, Wang L, Wu X, Jiang TT, You DL et al. Dynamic change of red cell distribution width levels in prediction of hospital mortality in Chinese elderly patients with septic shock. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130 (10): 1189-1195.
2. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *J Thorac Dis*. 2013; 5 (6): 730-736.
3. Meynaar IA, Knook AH, Coolen S, Le H, Bos MM, van der Dijks F et al. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *Neth J Med*. 2013; 71 (9): 488-493.
4. Özdogan HK, Karateke F, Özyczici S, Özdogan M, Özaltun P, Kuvvetli A et al. The predictive value of red cell distribution width levels on mortality in intensive care patients with community-acquired intra-abdominal sepsis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015; 21 (5): 352-357.
5. Otero TM, Canales C, Yeh DD, Hou PC, Belcher DM, Quraishi SA. Elevated red cell distribution width at initiation of critical care is associated with mortality in surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2016; 34: 7-11.
6. Luo R, Hu J, Jiang L, Zhang M. Prognostic value of red blood cell distribution width in non-cardiovascular critically or acutely patients: a systematic review. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0167000.
7. Saifdar SA, Modi T, Sriramulu LD, Shaaban H, Sison R, Modi V et al. The role of red cell distribution width as a predictor of mortality for critically ill patients in an inner-city hospital. *J Nat Sci Biol Med*. 2017; 8 (2): 154-158.
8. Braun E, Kheir J, Mashiach T, Naffaa M, Azzam ZS. Is elevated red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired pneumonia? *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 129.
9. Kim SH, Yeon JH, Park KN, Oh SH, Choi SP, Kim YM et al. The association of Red cell distribution width and in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24: 81.
10. Kim S, Lee K, Kim I, Jung S, Kim MJ. Red cell distribution width and early mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock. *Clin Exp Emerg Med*. 2015; 2 (3): 155-161.
11. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010; 14 (2): 207.
12. Afessa B, Gajic O, Keegan MT. Severity of illness and organ failure assessment in adult intensive care units. *Crit Care Clin*. 2007; 23 (3): 639-658.
13. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011; 39 (8): 1913-1921.
14. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care*. 2012; 16 (3): R89.
15. Leekha S, Standiford HC. Empiric antimicrobial therapy for Gram-negative sepsis: back to the future. *Crit Care Med*. 2011; 39 (8): 1995-1996.
16. Balta S, Demirkol S, Akgul EO. Red blood cell distribution width is predictive of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75 (2): 345-346.
17. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 105 (3): 312-317.

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): 129-136.
19. Aung N, Ling HZ, Cheng AS, Aggarwal S, Flint J, Mendonca M et al. Expansion of the red cell distribution width and evolving iron deficiency as predictors of poor outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (3): 1997-2002.
20. 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): 40-47.
21. 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): 515-523.
22. Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD, Monti M, Rampoldi E, Cunietti E. Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43 (7): 767-771.
23. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001; 103 (16): 2055-2059.
24. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care.* 2012; 16 (3): R89.
25. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (2): 589-594.
26. Anderson JL, Ronnow BS, Horne BD, Carlquist JF, May HT, Bair TL et al. Usefulness of a complete blood count-derived risk score to predict incident mortality in patients with suspected cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (2): 169-174.
27. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2008; 117 (2): 163-168.
28. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C 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): 138-144.