

ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS Y ENFERMEDADES NO HEMATOLÓGICAS

Jesús Hernández Guitián¹

RESUMEN: *Los Índices Hematimétricos han sido ampliamente utilizados para el estudio de diferentes patologías hematológicas, sin embargo, recientemente se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de enfermedades no hematológicas como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, en donde se observa una fuerte correlación entre los marcadores clásicos de dichas entidades clínicas y las variaciones de tales índices. En este artículo se pretende presentar una revisión de la evidencia científica que demuestra las variaciones fisiopatológicas de los Índices Hematimétricos relacionadas a enfermedades no hematológicas, además de explicar las diferentes teorías que intentan establecer el vínculo entre las variaciones de los Índices Hematimétricos y los marcadores clásicos de las patologías no hematológicas, donde la inflamación y el estrés oxidativo parecen jugar un papel determinante. Con todo esto se persigue resaltar la importancia de una adecuada interpretación de estos parámetros hematológicos, los cuales pueden ayudar de una manera rápida y de bajo costo, al diagnóstico y seguimiento de determinadas patologías.*

Palabras clave: *Índices hematimétricos, Estrés oxidativo, Inflamación, Cáncer, Diabetes, Enfermedades cardiovasculares*

ABSTRACT: *Hematometric indices have been widely used for the study of different hematological pathologies, however, their usefulness has recently been demonstrated in the diagnosis, follow-up and prognosis of non-hematological diseases such as cancer, diabetes and cardiovascular diseases, where it is observed a strong correlation between the classic markers of these clinical entities and the variations of the Hematometric Indices. This article aims to present a review of the scientific evidence that demonstrates the pathophysiological variations of the Hematometric Indices related to non-hematological diseases, in addition to explaining the different theories that attempt to establish the link between the variations of the Hematometric Indices and the classic markers of non-hematological pathologies, where inflammation and oxidative stress seem to play a determining role. With all this, the aim is to highlight the importance of an adequate interpretation of these hematological parameters, which can help in a fast and low-cost way, in the diagnosis and monitoring of certain pathologies.*

Key words: *Erythrocyte Indices, Oxidative Stress, Inflammation, Cancer, Diabetes, Cardiovascular Disease.*

INTRODUCCIÓN

Partiendo del hecho que la principal función de los eritrocitos es el transporte de oxígeno a los tejidos a través de la molécula de hemoglobina, resulta evidente la importancia que tiene el estudio de la morfología y tamaño de éstos. Una vez que el glóbulo rojo naciente sale a sangre periférica, se ve sometido a condiciones de cizallamiento y oxigenación cambiantes ¹, a un envejecimiento asociado a cambios morfológicos, disminución de su volumen, microvesiculación de la membrana plasmática, degradación de proteínas del citoesqueleto y pérdida de la asimetría de los fosfolípidos de la membrana ², por lo que la vida promedio de esta célula se reduce a 120 días aproximadamente ¹.

En condiciones normales, las células eritroides contienen numerosas enzimas antioxidantes para protegerlas del estrés oxidativo ³, pero en ciertas patologías este sistema antioxidante puede ser deficiente, originando alteraciones estructurales y funcionales de los glóbulos rojos ⁴, lo que conlleva a que los procesos que desencadenan la muerte celular sean acelerados, modificándose la morfología y tamaño del eritrocito ⁵.

Recientemente, se han estudiado los cambios morfológicos eritrocitarios en el transcurso de ciertas patologías y para ello, los investigadores se han valido del uso de los Índices Hematimétricos (IH), como herramientas claves que han mostrado ser útiles, ya que eventualmente pueden predecir, bajo ciertas premisas, algunas características presentes en tales patologías, con una aproximación bastante aceptable, encontrándose hallazgos muy interesantes y

¹ Profesor Asociado. Licenciado en Bioanálisis. Doctor en Ciencias Mención Farmacología. Jefe de la Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela.

novedosos, los cuales pudiesen pasar desapercibidos.

En este artículo se pretende presentar una revisión de la evidencia científica que demuestra las variaciones fisiopatológicas de los Índices Hematimétricos relacionadas a enfermedades no hematológicas, además de explicar las diferentes teorías que intentan establecer el vínculo entre las variaciones de los Índices Hematimétricos y los marcadores clásicos de las patologías no hematológicas, donde la inflamación y el estrés oxidativo parecen jugar un papel determinante. Con todo esto se persigue resaltar la importancia de una adecuada interpretación de estos parámetros hematológicos, los cuales pueden ayudar de una manera rápida y de bajo costo, al diagnóstico y seguimiento de determinadas patologías.

DESARROLLO

Índices Hematimétricos

Actualmente se han descrito muchas maneras de evaluar las alteraciones morfológicas que pueden presentar los glóbulos rojos,

desde las más sofisticadas usando software avanzados⁶, hasta la más sencilla, práctica y de relativo bajo costo, a través de la determinación de los IH suministrados por los autoanalizadores hematológicos⁷.

Los IH son parámetros que describen en cierta forma a la serie roja y pueden ser clasificados como primarios, conformados por la hemoglobina, el hematocrito y el conteo de glóbulos rojos y secundarios, los cuales son calculados a partir de los primarios, constituidos por el Volumen Corpuscular Medio (VCM), el cual define el tamaño promedio de los eritrocitos, la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM), que cuantifica el peso promedio de hemoglobina contenida en cada glóbulo rojo y la Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM), que indica la cantidad de hemoglobina promedio por unidad de volumen del eritrocito⁸. Con el desarrollo tecnológico, han surgido otros índices como la Amplitud de Distribución Eritrocitaria (ADE), el Volumen Reticulocitario Medio (VRM), la Fracción de Reticulocitos Inmaduros (FRI) y el Contenido de Hemoglobina Reticulocitaria Media

(CHRM) ⁹ . De estos, la ADE ha sido ampliamente utilizada con diferentes fines y mide el grado de variabilidad del volumen de los glóbulos rojos ⁸, la cual se puede expresar como la desviación estándar (SD) o como el coeficiente de variación (CV) ¹⁰.

Clásicamente los IH son utilizados como una herramienta que ayuda al estudio del origen y clasificación de los diferentes tipos de anemias ⁹, sin embargo, existen reportes de años recientes en donde se demuestra su utilidad en el estudio y el pronóstico de ciertas enfermedades no hematológicas.

Adicionalmente, es importante tener presente que los IH pueden presentar variaciones fisiológicas bajo determinadas condiciones y no por ello indican enfermedad, por lo que hay que ser muy cautelosos a la hora de su interpretación.

Variaciones fisiológicas de los índices hematimétricos

Edad y Sexo

Se han reportado variaciones de ciertos IH con el envejecimiento. Así, Hoffmann y colaboradores en

un estudio realizado en Alemania con sujetos no anémicos, encontraron que la ADE y el VCM aumentaban con la edad ¹¹, corroborando hallazgos previos reportados por Lippi y colaboradores, proponiendo que esto es debido a los cambios que se observan en el tiempo, en la eritropoyesis en el adulto ¹². Por otra parte, existen ciertas controversias respecto a las posibles variaciones de estos parámetros respecto al sexo. Así, el estudio realizado por Hoffmann no encontró diferencias entre los sexos, en contraposición a lo reportado previamente por otros autores ^{12,13}.

Actividad física y estilo de vida

Está reportado que inmediatamente después de un maratón, con la disminución del volumen plasmático, aumenta el conteo de los eritrocitos por hemoconcentración ¹⁴, sin embargo, una hora después comienza a restituirse el volumen plasmático, disminuye la hemoglobina, el hematocrito y la CHCM ¹⁵. Por otra parte, los ejercicios de

fortalecimiento muscular son capaces de disminuir la ADE, provocando así un descenso del Riesgo Cardiovascular (RCV) ¹⁶, teniendo el mismo efecto la actividad física de ligera intensidad ¹⁷.

Se ha determinado que el entrenamiento a intervalos de alta intensidad, provoca un incremento en la expresión de la molécula de acuaporina del eritrocito, originando cambios osmóticos y aumentando por ende la capacidad de esta célula de deformarse ¹⁸, favoreciendo la respuesta rápida del volumen celular, ante los cambios de la osmolaridad del plasma observados durante el ejercicio físico ¹⁹. En animales de experimentación, el entrenamiento de resistencia provoca también un incremento en la capacidad de deformarse del glóbulo rojo, disminución del VCM y un aumento de la expresión de la eritropoyetina en el riñón, lo cual redundaría en que la población de glóbulos rojos sea más joven y deformable ²⁰.

Tabaquismo e ingesta de alcohol

Es frecuente encontrar mayores valores de ADE en sujetos con

hábito tabáquico y alcohólico ²¹, mientras que en los fumadores aparentemente sanos, se ha encontrado un incremento en los valores de hemoglobina, VCM, CHCM y de los glóbulos blancos, al compararse con los no fumadores ²². El incremento de la concentración de hemoglobina, se cree que sea una respuesta compensatoria a la exposición al monóxido de carbono, el cual se enlaza a la hemoglobina formando carboxihemoglobina, molécula que no tiene capacidad de transporte de oxígeno; disminuyendo la liberación de este gas hacia los tejidos, potenciando así el incremento de la secreción de eritropoyetina ²³. Además, el monóxido de carbono provoca un aumento de la permeabilidad capilar, disminuyendo el volumen plasmático, originando una falsa policitemia, evidenciándose así un aumento del hematocrito ²⁴.

Por otra parte, está reportado que una ingesta baja a moderada de alcohol, puede tener efectos cardiovasculares beneficiosos ²⁵, principalmente de vino tinto ²⁶; debido a que esta bebida contiene resveratrol, el cual tiene entre otros,

efectos antiinflamatorios y antioxidantes^{27,28,29,30}, además, es capaz de acelerar el proceso de maduración eritroide, incrementar los niveles de hemoglobina y reducir el conteo de reticulocitos, porque provoca un aumento de la expresión de las enzimas antioxidantes³¹. Por el contrario, si la ingesta de alcohol es elevada puede observarse anemia, siendo de origen multifactorial, en donde la disfunción hepática, la eritropoyesis inefectiva y la desnutrición pueden participar^{32,33}. También puede ocasionar macrocitosis³⁴ y esto es debido al efecto supresor que tiene el alcohol sobre los precursores eritroides³⁵.

Variaciones fisiopatológicas de los índices hematimétricos en enfermedades no hematológicas

Existe diversa evidencia clínica que da cuenta de la relación descrita entre los IH y diferentes enfermedades no hematológicas, además de múltiples teorías que intentan explicar el comportamiento de estos parámetros hematológicos en el curso de patologías como el cáncer, enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

Cáncer

Cáncer de Próstata

La ADE se ha usado como una herramienta útil en la predicción de la progresión del Cáncer de Próstata (CP). En este sentido, en un estudio hecho por Albayrak y colaboradores, se encontró que la ADE fue mayor en quienes sufrían la enfermedad³⁶. Además, aquellos que presentaban mayores valores de ADE, tenían más riesgo a una progresión de este tipo de cáncer y al realizar la curva ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristic*), se encontró un valor de ADE de 13.89% como el nivel de corte (*cut off* en inglés), con una sensibilidad de 81% y especificidad de 62%, redundando esto en un mayor valor predictivo al compararse con otros parámetros inflamatorios y hematológicos clásicos. Por todo esto, los autores recomiendan que este IH sea utilizado como un marcador para la planificación del tratamiento y el seguimiento de los pacientes con CP, recomendación que fue apoyada por otros autores, quienes observaron el mismo

comportamiento en estudios posteriores³⁷.

A pesar de todo lo mencionado previamente, parecen existir ciertas controversias. Así, en otro trabajo se encontró que la ADE aun siendo mayor en sujetos con CP, sólo estuvo asociada a riesgo en aquellos de mayor edad³⁸. Además, aunque en un estudio realizado en Australia se demostró asociación de la incidencia del CP con el VCM y la CHCM, al hacer ajustes con las concentraciones de hierro sérico, sólo la CHCM mantuvo tal correlación, por lo que los autores consideran que la utilidad de los IH en la evaluación del pronóstico del CP para esa población es limitada³⁹.

Cáncer de pulmón

Se ha encontrado que la ADE puede ser mayor a medida que el cáncer de pulmón progresa y que esta correlación se hace más evidente en sujetos que aparentemente no presentan otras comorbilidades⁴⁰. Además, se ha reportado que un mayor riesgo de cáncer de pulmón, está correlacionado con una menor relación Linfocito/ADE⁴¹.

También los IH pueden ser útiles para evaluar el pronóstico del cáncer de pulmón. Así, se ha encontrado que la disminución de la CHCM está asociada a un pronóstico desfavorable⁴², mientras que la ADE^{43,44} y la relación Hemoglobina/ADE^{45,46}, pueden ser útiles en la determinación de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Además, se ha determinado que existe asociación entre la ADE y algunos marcadores inflamatorios y de desnutrición presentes en los pacientes que sufren tal patología⁴⁰.

Por otra parte, se ha evaluado el efecto que tienen ciertos fármacos sobre la serie roja en el pronóstico del cáncer de pulmón. Así, se ha reportado que un valor de ADE mayor a 16% en sujetos previo al tratamiento con inmunoterapia con anticuerpos anti PD1, puede ser considerado de peor pronóstico⁴⁷ y que el tratamiento con pemetrexed, provoca un aumento del VCM de 5 fL en promedio, lo cual se traduce en una mayor sobrevida de estos pacientes⁴⁸.

Cáncer de ovario

En un estudio realizado en mujeres con Cáncer de Ovario (CO), se encontró que la ADE mostró una correlación positiva con el marcador tumoral CA-125 ($r=0,894$), muy superior a la presentada con los marcadores inflamatorios clásicos y determinaron que sus valores se incrementaban a medida que progresaba la enfermedad y al hacer la curva ROC, el área bajo la curva (AUC) fue de 0,876; por lo que la ADE puede considerarse como un marcador potencial de la progresión de CO ⁴⁹, tomando en cuenta que el marcador ideal debe tener un valor de $AUC = 1$, es decir, a medida que el AUC de un test diagnóstico se acerca a 1, mayor será su capacidad discriminativa ⁵⁰. También se ha encontrado que un incremento de la ADE junto con una disminución del Volumen Plaquetario Medio (VPM), están presentes en el CO y se ha planteado que el uso combinado de la ADE, el VPM y el CA-125 en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad, incrementan aún más el AUC y por lo tanto le confieren

más sensibilidad y especificidad en tal diagnóstico, lo cual sería de gran utilidad ya que el CA-125 puede dar falsos positivos porque también puede aumentar en mujeres con algunas lesiones ginecológicas benignas ⁵¹.

Igualmente, se ha reportado el uso de los IH para evaluar pronóstico del CO. De esta manera, en un estudio realizado en mujeres con cáncer epitelial de ovario, se determinó que un valor de ADE inferior a 14,5% resulta de mejor pronóstico al predecir la supervivencia de las pacientes ⁵².

Cáncer en cavidad bucal

Existen reportes controversiales respecto a la utilidad de los IH en el estudio de diferentes tipos de cáncer en la cavidad bucal. Así Tangthongkum y colaboradores, al evaluar el posible valor pronóstico que tiene la ADE para poder predecir la supervivencia y recurrencia en pacientes con cáncer oral, encontraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre quienes tenían una $ADE \leq 14,05$ y los que presentaban un valor $> 14,05$;

mientras que otro estudio donde se evaluó la ADE previo a la cirugía en pacientes con carcinoma oral de células escamosas, se encontró asociación de este parámetro con la presencia de metástasis ganglionar, el tamaño del tumor, el estadio del cáncer y ciertos marcadores tumorales como la Citoqueratina 19 (CK19) y el Antígeno de Carcinoma de Células Escamosas (del inglés: SCC-Ag) ⁵³.

Por otra parte, se ha reportado que la probabilidad de una terapia postoperatoria en el cáncer bucal, es mayor en aquellos que presentan mayor ADE, y que un elevado valor de ADE está asociado con una menor supervivencia, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad ⁵⁴. En concordancia con este estudio, recientemente Miszczyk y colaboradores encontraron que los pacientes con SSC de lengua y un valor de ADE $\geq 13,5$, tenían peor pronóstico al compararlos con los que presentaban un valor de ADE $< 13,5\%$. Además, demostraron la utilidad de este parámetro en la elección del esquema terapéutico, sin embargo, no encontraron asociación entre la ADE y ciertos

parámetros como el volumen del tumor, el estadio de la enfermedad o la metástasis ganglionar ⁵⁵.

Cáncer gastroesofágico

Se ha determinado que aquellos sujetos con adenocarcinoma gastroesofágico que presentan mayor VCM ⁵⁶ o mayor ADE ^{57,58} previo a la resección quirúrgica, tienen peor pronóstico, además, estos parámetros permiten detectar recurrencias desde estadios tempranos, lo que contribuye a personalizar eficazmente el tratamiento ⁵⁷. Sin embargo, se ha descrito que la Relación Neutrófilo/Linfocito puede tener mayor utilidad que la ADE al realizar estimación del pronóstico de esta enfermedad ⁵⁸.

En el cáncer gástrico por su parte, la ADE ha mostrado tener poder diagnóstico, ya que permite discriminar la presencia de esta enfermedad con más sensibilidad y especificidad que otros parámetros hematológicos ⁵⁹. Además, se ha determinado que los pacientes con un valor de ADE mayor a 16% previo a la cirugía, tienen menor tiempo de supervivencia ⁶⁰.

Cáncer Colorrectal

Se ha encontrado que los valores de ADE ⁶¹ y los de la relación ADE/Linfocitos ⁶², son mayores en quienes sufren de Cáncer Colorrectal (CCR) y que incrementan con el estadio de esta enfermedad. Este parámetro también se ha asociado con la localización del tumor, el tipo histológico, el estadio del CCR ⁶³ y con la aparición de metástasis; además, presenta una sensibilidad y especificidad como marcador, comparable con la mostrada por el CA-199 y el Antígeno Carcinoembrionario (CAE); aún más, se estima que el diagnóstico puede ser optimizado cuando se combina el uso de la ADE con los marcadores tumorales clásicos previamente mencionados ⁶¹, sucediendo lo mismo cuando se utiliza la relación ADE/Linfocitos como herramienta diagnóstica ⁶². También se ha encontrado asociación entre la relación ADE/plaquetas con el CCR, la cual se hace más evidente cuando hay tumor en el colon ascendente ⁶⁴.

Es importante destacar que los IH aparentemente no tienen valor

como marcadores tempranos en sujetos mayores a 60 años, porque se ha encontrado que la disminución de la hemoglobina, el VCM y el hierro sérico, se hacen evidentes en el CCR sólo al poco tiempo antes del establecimiento del diagnóstico de esta enfermedad, ya que al menos un año previo a tal diagnóstico, la mayoría de los pacientes manejan valores de hemoglobina dentro del rango de referencia y en el caso del VCM, este pudiese ser normal incluso hasta seis meses previos al diagnóstico ⁶⁵.

Cáncer hepático

Se ha encontrado un incremento significativo de la ADE en pacientes con carcinoma hepatocelular primario y una asociación de este parámetro con las pruebas de funcionalismo hepático, mostrando correlación negativa con la albúmina sérica y positiva con el tiempo de protombina y la bilirrubina ⁶⁶. Además, se ha determinado que la ADE puede tener valor predictivo al evaluar la mortalidad de pacientes con esta enfermedad ⁶⁷ y que valores de ADE mayores a 14,5%

previo al tratamiento quirúrgico con resección hepática, pudiesen indicar un peor pronóstico ⁶⁸. Sin embargo, este índice no pareciera ser útil para evaluar el curso temporal de la enfermedad, ya que no se ha encontrado diferencia en sus valores entre los diferentes estadios de este tipo de cáncer ⁶⁶.

Teorías que vinculan las variaciones de los índices hematimétricos con el cáncer

Cáncer, inflamación e índices hematimétricos

Existe evidencia tanto clínica como experimental, que da cuenta de la relación entre el cáncer y la inflamación ⁶⁹ y a su vez, de esta última con las variaciones de los IH. En este sentido, se ha encontrado asociación entre la inflamación y la ADE incluso en sujetos sanos ^{70,71}, evidenciándose una correlación positiva de este IH con la Proteína C Reactivas (PCR) y la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), postulando a estas variables inflamatorias como predictores de la ADE, independientemente de otros factores como la edad, el sexo, los

valores de hemoglobina y ferritina ⁷¹.

Se estima que cerca del 25% de los factores que contribuyen a la génesis del cáncer, vienen dados por procesos infecciosos e inflamatorios, donde el *Helicobacter pylori*, el Virus de Papiloma Humano y el virus de Epstein Barr, figuran como importantes agentes infecciosos, el asbesto y ciertos nanomateriales figuran como agentes proinflamatorios y enfermedades inflamatorias como el esófago de Barret y la leucoplasia oral, como condiciones vinculadas a ciertas neoplasias ⁷². Ahora bien, independientemente de que se haya encontrado asociación entre la inflamación y el cáncer, queda la incógnita de como la inflamación eventualmente pudiese causar modificaciones en los IH. En este sentido, ya se ha demostrado la participación de ciertos mediadores inflamatorios como el interferón γ (IFN- γ), el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α), el ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (del inglés: TRAIL) y la Interleuquina 1 (IL-1) ^{73,74,75,76,77,78}, en la inhibición de la proliferación y diferenciación de las células

progenitoras eritroides y que ciertas citoquinas proinflamatorias desencadenan la supresión de la producción de eritropoyetina renal y por lo tanto, de la eritropoyesis^{79,80,81}. Además, se ha encontrado que el TNF α y la IL1 β son capaces de incrementar la apoptosis de los precursores eritroides, provocando un incremento de la actividad de las Caspasas 3⁸².

Inflamación, metabolismo del hierro, vitamina B12 e índices hematimétricos

Es sabido que uno de los principales sitios de secuestro del hierro es el macrófago, donde se reutiliza hasta el 90% de este metal para la síntesis de hemoglobina⁸³ y por otra parte, también se sabe que los antígenos tumorales son capaces de inducir la producción de diversas citoquinas como la IL 6, la cual pareciera tener un papel protagónico en el metabolismo del hierro⁸⁴, porque incrementa la expresión de la hepcidina⁸³, esto potenciado por la IL1⁸⁵. Normalmente dicha hepcidina, ejerce su efecto uniéndose a la ferroportina, causando su

internalización y destrucción, por lo que este metal no puede ser transportado⁸⁶, inhibiendo de esta manera su absorción en el duodeno y bloqueando la liberación del hierro al plasma por parte de los macrófagos⁸⁷. El incremento del secuestro del hierro en los macrófagos, se ve potenciado por el efecto directo que tienen la IL 1, IL 6, IL 10 y TNF α sobre estas células, ya que son capaces de aumentar la captación de este metal dentro del macrófago, favoreciendo la endocitosis mediada por el receptor de transferrina⁸⁸, ocasionando ferropenia y disminución de la síntesis de hemoglobina, lo que puede ser reflejado en una variación de los IH.

La deficiencia de vitamina B12 también juega un papel importante en algunos tipos de cáncer; así, un tumor maligno localizado cerca del cardias puede alterar la función de las células parietales, provocando deficiencia de vitamina B12 y la anemia macrocítica característica⁵⁵. Además, debido a la disfagia presente en estos sujetos, puede disminuir la ingesta de nutrientes y por lo tanto la concentración sérica

de electrolitos, glucosa y proteínas, disminuyendo así la presión osmótica, lo que a su vez conduce a un aumento del volumen de los eritrocitos por la entrada de agua, observándose macrocitosis ⁸⁹.

Estrés oxidativo, eriptosis e índices hematimétricos

La eriptosis o muerte celular programada del glóbulo rojo, es un proceso coordinado que provoca alteraciones de la membrana plasmática, por una modificación en la asimetría de la misma, debido a la reorganización de sus fosfolípidos y la generación de microvesículas procoagulantes ⁹⁰. Los principales fenómenos que desencadenan la eriptosis son el estrés osmótico, el energético y el oxidativo ^{91,92,93}, siendo éste último ocasionado, entre otros factores, por la disminución del Glutation reducido (GSH), lo que provoca la activación de los canales catiónicos, con la consecuente entrada de calcio a la célula ⁹⁴. Este calcio actúa por varios mecanismos; así activa a una calpaína, la cual degrada a las proteínas del citoesqueleto, favoreciendo la formación de vesículas en el interior de la

membrana celular; además, esta catión también induce a la activación de la escramblasa, provocando externalización de la fosfatidilserina, ocasionando modificaciones de la forma discoide del eritrocito ⁹⁰. Todos estos mecanismos obviamente se ven reflejados en las modificaciones que sufren los IH, por el incremento del estrés oxidativo en diferentes patologías como el cáncer. Por otra parte, se ha demostrado que las Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), pueden modificar directamente la composición proteica de la membrana del eritrocito, alterando así su capacidad de deformarse ⁹⁵ o causando disminución de la viscoelasticidad actuando sobre los grupos tioles de las proteínas membranales ⁹⁶. Además, las ERO son capaces de activar a la Caspasa 3, ocasionando una degradación parcial de la banda 3 ⁹⁷ y la concomitante exposición de la fosfatidilserina ⁹⁸, lo que propicia la disminución de la deformabilidad del eritrocito ⁹⁹. También es sabido que las ERO pueden inducir a la peroxidación lipídica en la membrana del glóbulo rojo ¹⁰⁰, sin

embargo, la deformabilidad de la membrana del glóbulo rojo pareciera no estar comprometida por este fenómeno que ocurre en dichos lípidos ¹⁰¹ (Gurbuz y col., 2004).

Enfermedades metabólicas

En un estudio realizado con sujetos no diabéticos, se encontró correlación positiva de los valores de ADE con los de la hemoglobina glicosilada Hb A1c ¹⁰². En sujetos diabéticos se ha reportado correlación positiva de la ADE con el tiempo de evolución de la diabetes y negativa con el grado de control de esta enfermedad metabólica ¹⁰³. También se ha encontrado que aquellos sujetos con complicaciones como la nefropatía y la neuropatía periférica, presentan mayores valores de ADE respecto a los diabéticos sin este tipo de complicaciones, postulándose de esta manera el uso de este IH como una herramienta útil en la evaluación del pronóstico y el tratamiento en el paciente diabético ¹⁰⁴.

Por otra parte, los hallazgos reportados respecto a la CHCM y el

VCM son controversiales. En este sentido, un estudio realizado en Argelia arrojó que el incremento de la CHCM aumentaba hasta en seis veces el riesgo de padecer diabetes y que una disminución de este IH reduce hasta la mitad el riesgo de desarrollar enfermedad ¹⁰⁵, mientras que en los sujetos iraníes sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de la CHCM entre los prediabéticos y los diabéticos ¹⁰⁶ y en los sujetos chinos, ninguno de estos dos parámetros parecieran estar asociado con la evolución de la diabetes ¹⁰⁷.

Posible origen de las variaciones de los índices hematimétricos en las enfermedades metabólicas

Se ha encontrado que los glóbulos rojos de los sujetos diabéticos, presentan mayor fragilidad mecánica¹⁰⁸ y esto puede ser debido a muchos factores aun no del todo elucidados. Hoy en día se plantea que el estrés oxidativo y la inflamación contribuyan a las alteraciones morfológicas de los eritrocitos en este tipo de pacientes y es que estos dos factores

propician al desarrollo de las complicaciones diabéticas y ello debido en parte a que la hiperglicemia promueve a la producción de ERO, lo cual a su vez provoca un incremento de las citoquinas proinflamatorias (que interfieren en la eritropoyesis en la médula ósea) y los factores de adhesión ¹⁰⁹. Este estado de estrés oxidativo es evidenciado por una disminución de los agentes antioxidantes como el glutatión sanguíneo en sujetos con diabetes tipo 2 ¹¹⁰ y un incremento de Malondialdehído (MDA) ¹¹¹, lo que contribuye a un incremento en la fragilidad de la membrana del eritrocito, modificando así los IH; de hecho, se ha encontrado una correlación positiva de la ADE con la HbA1c y el MDA ¹¹².

Enfermedades Cardiovasculares (ECV)

En un estudio realizado con sujetos coreanos, se encontró que la ADE muestra una asociación significativa e independiente con el desarrollo de la Hipertensión Arterial (HTA) ¹¹³, mientras que otro estudio realizado en Argelia, arrojó que los sujetos con menor conteo de

glóbulos rojos, tenían hasta 3,5 veces mayor riesgo de desarrollar HTA al compararlos con aquellos con valores de hemoglobina dentro del rango de referencia; además, determinaron que quienes presentaban un valor de VCM menor a 80 fL, también tenían tal riesgo y que aquellos pacientes con valores de HCM menor a 27 pg eran menos propensos a desarrollar HTA ¹¹⁴.

Por otra parte, se ha determinado que en el Síndrome Coronario Agudo (SCA) puede haber un incremento de la ADE e incluso puede tener valor predictivo ¹¹⁵, sucediendo lo mismo al evaluar este parámetro en el infarto de miocardio ¹¹⁶. Además, se ha encontrado que el riesgo relativo a insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular se incrementa en la misma medida que aumenta la ADE ¹¹⁷, observándose el mismo comportamiento en la aterosclerosis carotídea y el infarto de miocardio ²¹.

Posible origen de las variaciones de los índices hematimétricos en las ECV

Se han propuesto varias teorías que intentan explicar el incremento de la ADE observado en las ECV. Así, se cree que la estimulación constante de la eritropoyesis por parte de la eritropoyetina liberada durante eventos hipóxicos, promueve la salida de eritrocitos de gran tamaño desde la médula ósea¹¹⁸. También se cree que el incremento de la ADE pueda deberse a un descenso en la tasa de recambio de eritrocitos; como el VCM disminuye con el envejecimiento de estas células, una menor tasa de renovación permitiría que las células más pequeñas persistan durante más tiempo en circulación¹¹⁹. También se ha propuesto que el estado inflamatorio crónico presente en las ECV, puede ser otro modulador poderoso de la eritropoyesis¹²⁰, de hecho, se ha demostrado que varias citoquinas proinflamatorias son capaces de inhibir la secreción de eritropoyetina y la maduración de los glóbulos rojos de una manera

efectiva, potenciando así la anisocitosis⁷¹.

CONCLUSIONES

El estrés oxidativo y la inflamación presentes en diversas patologías sistémicas como el cáncer, las enfermedades metabólicas y cardiovasculares, parecieran ser unos de los factores más importantes que provocan alteraciones morfológicas en los hematíes, ello debido en parte a que en estas condiciones fisiopatológicas se liberan factores inflamatorios que actúan tanto a nivel de los precursores eritroides en la médula ósea, como a nivel renal, provocando una producción descontrolada de hematíes, lo cual se traduce en una modificación de los IH, principalmente de la ADE, a tal punto que se postula el uso de dichos IH como herramienta para el diagnóstico y seguimiento de estas enfermedades, en conjunto con los marcadores inflamatorios y tumorales clásicos, aportando de esta manera datos muy útiles para el abordaje de estas enfermedades, tomando en cuenta por supuesto, diferentes variables fisiológicas

como la edad, la actividad física, el estilo de vida y la alimentación entre otros, que también pueden intervenir.

REFERENCIAS

1. Ghashghaieinia M, Cluitmans JC, Akel A, Dreischer P, Toulany M, Köberle M, Skabytska Y, Saki M, Biedermann T, Duszenko M, Lang F, Wieder T, Bosman GJ. The impact of erythrocyte age on eryptosis. *Br J Haematol.* 2012; 157(5):606-614.
2. Bratosin D, Estaquier J, Petit F, Arnoult D, Quatannens B, Tissier JP, Slomianny C, Sartiaux C, Alonso C, Huart JJ, Montreuil J, Ameisen JC. Programmed cell death in mature erythrocytes: a model for investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria. *Cell Death Differ.* 2001; 8(12):1143-1156.
3. Johnson M, Goyette Jr. G, Ravindranath Y, Ho Y.-S. Hemoglobin autoxidation and regulation of endogenous H₂O₂ levels in erythrocytes. *Free Radic Biol Med.* 2005; 39 (11): 1407–1417.
4. Friedman JS, Rebel VI, Derby R, Bell K, Huang TT, Kuypers FA, Epstein CJ, Burakoff SJ. Absence of mitochondrial superoxide dismutase results in a murine hemolytic anemia responsive to therapy with a catalytic antioxidant. *J Exp Med.* 2001; 193(8):925-934.
5. Lang K, Lang P, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber S, Lang F. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem.* 2005; 15:195-202.
6. Criel M, Godefroid M, Deckers B, Devos H, Cauwelier B, Emmerechts J. Evaluation of the Red Blood Cell Advanced Software Application on the CellaVision DM96. *Int J Lab Hematol.* 2016; 38(4):366-374.
7. Vis JY, Huisman A. Verification and quality control of routine hematology analyzers. *Int J Lab Hematol.* 2016; 38 Suppl 1:100-109.
8. Sarma PR. Red Cell Indices. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 152. p. 720-723.
9. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016; 38 Suppl 1:123-132.
10. Clarke K., Sagunathy R., Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:2521–2523.
11. Hoffmann JJ, Nabbe KC, van den Broek NM. Effect of age and gender on reference intervals of red blood cell distribution width (RDW) and mean red

- cell volume (MCV). *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:2015-2019.
12. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. Red blood cell distribution width is significantly associated with aging and gender. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: e197–199.
13. Alis R, Fuster O, Rivera L, Romagnoli M, Vaya A. Influence of age and gender on red blood cell distribution width. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: e25–28.
14. Schwandt H, Heyduck B, Rocker L. Influence of prolonged physical exercise on the erythropoietin concentration in blood. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1991; 63:463-466.
15. Green H, Thomson J, Ball M, Hughson R, Houston M, Sharratt M. Alterations in blood volume following short-term supramaximal exercise. *J Appl Physiol* 1984; 56:145-149.
16. Loprinzi PD, Loenneke JP, Abe T. The association between muscle strengthening activities and red blood cell distribution width among a national sample of U.S. adults. *Prev. Med.* 2015; 73: 130-132.
17. Loprinzi PD Effects of light-intensity physical activity on red blood cell distributionwidth: Implications for a novelmechanism throughwhich light-intensityphysical activity may influence cardiovascular disease. *Int J. Cardiol.*2016; 203:724-725.
18. Huang YC, Hsu CC, Wang JS. High-Intensity Interval Training Improves Erythrocyte Osmotic Deformability. *Med Sci Sports Exerc.* 2019; 51(7):1404–1412.
19. Sugie J, Intaglietta M, Sung LA. Water transport and homeostasis as a major function of erythrocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 314:1098–107.
20. Zhao J, Tian Y, Cao J, Jin L, Ji L. Mechanism of endurance training induced erythrocyte deformability in rats involves erythropoiesis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013; 53: 257-266.
21. Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, Persson M, Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0124957.
22. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, Gusic A, Hadzic A, Causevic A. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch.* 2017; 71(2):132-136.
23. Aitchison R, Russell N. Smoking--a major cause of polycythaemia. *J R Soc Med.* 1988; 81(2):89-91.
24. Verma RJ, Patel CS. Effect of smoking on Haematological parameters

- in Human Beings. *J Cell Tissue Res* 2015; 5(1): 337
25. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heartdisease: a meta-analysis. *Addiction*. 2000; 95(10): 1505–1523.
26. Apostolidou C, Adamopoulos K, Lymperaki E, Iliadis S, Papapreponis P, Kourtidou-Papadeli C. Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics. *Clin Nutr ESPEN*. 2015; 10(6): e224-e233.
27. Labinsky N, Csiszar A, Veress G, Stef G, Pacher P, Oroszi G, Wu J, Ungvari Z. Vascular dysfunction in aging: Potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem* 2006; 13 (9): 989 – 996.
28. Vasamsetti SB, Karnewar S, Gopaju R, Gollavilli PN, Narra SR, Kumar JM, Kotamraju S. Resveratrol attenuates monocyte-to-macrophage differentiation and associated inflammation via modulation of intracellular GSH homeostasis: Relevance in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2016; 96:392-405.
29. Park D, Baek K, Kim J, Lee J, Ryu S, Chin B, Baek S. 2009. Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1 – mediated reactive oxygen species and monocyte chemotactic protein -1. *Exp Mol Med* 41 (3): 171 – 179.
30. Wu J, Hsieh I, Wang Z. Cardioprotection by Resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues. *Am J Cardiovasc Dis* 2011;1 (1): 38 – 47.
31. Franco SS, De Falco L, Ghaffari S, Brugnara C, Sinclair DA, Matte' A, Iolascon A, Mohandas N, Bertoldi M, An X, Siciliano A, Rimmelé P, Cappellini MD, Michan S, Zoratti E, Anne J, De Franceschi L. Resveratrol accelerates erythroid maturation by activation of FoxO3 and ameliorates anemia in beta-thalassemic mice. *Haematologica*. 2014; 99(2):267-275.
32. Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997; 21(1):42-52.
33. Abughanimeh O, Kaur A, Numan L, Bahaj W, Madhusudhana S. Zieve's Syndrome: An Under-reported Cause of Anemia in Alcoholics. *Cureus*. 2019; 11(2):e4121.
34. Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemelä O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med*. 2006; 147(4):191-196.
35. Smith C, Gasparetto M, Jordan C, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 815:349-359

36. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Bakirtas H, Imamoglu A, Gurdal M. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(18):7781-7784.
37. Fukuokaya W, Kimura T, Onuma H, et al. Red Cell Distribution Width Predicts Prostate-Specific Antigen Response and Survival of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Androgen Receptor Axis-Targeted Agents. *Clin Genitourin Cancer.* 2019; 17(3):223-230.
38. Sun Z, Ju Y, Han F, Sun X, Wang F. Clinical implications of pretreatment inflammatory biomarkers as independent prognostic indicators in prostate cancer. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(3): e22277.
39. Adris N, Chua ACG, Knuiman MW, Divitini ML, Trinder D, Olynyk JK. A prospective cohort examination of haematological parameters in relation to cancer death and incidence: the Busselton Health Study. *BMC Cancer.* 2018; 18(1):863.
40. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One.* 2013;8(11): e80240.
41. Ma C, Wang X, Zhao R. Associations of lymphocyte percentage and red blood cell distribution width with risk of lung cancer. *J Int Med Res.* 2019; 47(7):3099-3108.
42. Qu X, Zhang T, Ma H, Sui P, Du J. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer. *Future Oncol.* 2014; 10(14):2149-2159.
43. Wang Y, Zhou Y, Zhou K, Li J, Che G. Prognostic value of pre-treatment red blood cell distribution width in lung cancer: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2020; 25(3):241-247.
44. Ichinose J, Murakawa T, Kawashima M, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in elderly patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2016; 8(12):3658-3666.
45. Bozkaya Y, Kurt B, Gürler F. A prognostic parameter in advanced non-small cell lung cancer: the ratio of hemoglobin-to-red cell distribution width. *Int J Clin Oncol.* 2019; 24(7):798-806.
46. Wu F, Yang S, Tang X, Liu W, Chen H, Gao H. Prognostic value of baseline hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio in small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Thorac Cancer.* 2020; 11(4):888-897.
47. Kiriu T, Yamamoto M, Nagano T, Koyama K, Katsurada M, Tamura D,

- Nakata K, Tachihara M, Kobayashi K, Nishimura Y. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-small Cell Lung Cancer Treated With Anti-programmed Cell Death-1 Antibody. *In Vivo*. 2019;33(1):213-220.
48. Buti S, Bordi P, Tiseo M, Bria E, Sperduti I, Di Maio M, Panni S, Novello S, Rapetti SG, Pilotto S, Genestreti G, Rossi A, Pezzuolo D, Camisa R, Tortora G, Ardizzoni A. Predictive role of erythrocyte macrocytosis during treatment with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015 ;88(3):319-24.
49. Qin Y, Wang P, Huang Z, Huang G, Tang J, Guo Y, Huang P, Lai Z, Lin F. The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(17): e6752.
50. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev. chil. infectol*. 2012; 29(2): 138-141.
51. Qin YY, Wu YY, Xian XY, Qin JQ, Lai ZF, Liao L, Lin FQ. Single and combined use of red cell distribution width, mean platelet volume, and cancer antigen 125 for differential diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian tumors. *J Ovarian Res*. 2018; 11(1):10.
52. Li Z, Hong N, Robertson M, Wang C, Jiang G. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Sci Rep*. 2017; 7:43001.
53. Tangthongkum M, Tiyanuchit S, Kirtsreesakul V, Supanimitjaroenporn P, Sinkitjaroenchai W. Platelet to lymphocyte ratio and red cell distribution width as prognostic factors for survival and recurrence in patients with oral cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274(11):3985-3992.
54. Ge W, Xie J, Chang L. Elevated red blood cell distribution width predicts poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:3611-3618.
55. Miszczyk M, Jabłońska I, Magrowski Ł, Masri O, Rajwa P. The association between RDW and survival of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Simple, cheap and convenient? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020; 25(4):494-499.
56. Jomrich G, Hollenstein M, John M, Ristl R, Paireder M, Kristo I, Asari R, Schoppmann SF. High Mean Corpuscular Volume Predicts Poor Outcome for Patients With Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(4):976-985.
57. Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, Hyakudomi R, Yamamoto T, Ishitobi K, Taniura T, Kawabata Y. Prognostic significance of red cell distribution width in esophageal squamous cell

- carcinoma. *J Surg Res.* 2018; 230:53-60.
58. Han F, Liu Y, Cheng S, Sun Z, Sheng C, Sun X, Shang X, Tian W, Wang X, Li J, Liu D, Wang Y, Zhang B, Ju Y. Diagnosis and survival values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer. *Clin Chim Acta.* 2019; 488:150-158.
59. Pietrzyk L, Plewa Z, Denisow-Pietrzyk M, Zebrowski R, Torres K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(9):4433-4437.
60. Yazici P, Demir U, Bozkurt E, Isil GR, Mihmanli M. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer. *Cancer Biomark.* 2017;18(1):19-25.
61. Yang D, Quan W, Wu J, et al. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer. *Clin Chim Acta.* 2018; 479:98-102.
62. Huang J, Zhao Y, Liao L, et al. Evaluation of Red Cell Distribution Width to Lymphocyte Ratio as Potential Biomarker for Detection of Colorectal Cancer. *Biomed Res Int.* 2019; 2019:9852782.
63. Shi C, Xie M, Li L, Li K, Hu BL. The association and diagnostic value of red blood cell distribution width in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019 ;98(19): e15560.
64. Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Dede DS, Akinci MB, Kandil SU, Yaman S, Yalçın A, Kiliç M, Yalçın B. Prognostic effect of red cell distribution width-to-platelet ratio in colorectal cancer according to tumor stage and localization. *J Cancer Res Ther.* 2019; 15(1):54-60.
65. Schneider C, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Colorectal cancer and markers of anemia. *Eur J Cancer Prev.* 2018; 27(6):530-538.
66. Wei TT, Tang QQ, Qin BD, et al. Elevated red blood cell distribution width is associated with liver function tests in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016; 64(2):149-155.
67. Smirne C, Grossi G, Pinato DJ, Burlone ME, Mauri FA, Januszewski A, Oldani A, Minisini R, Sharma R, Pirisi M. Evaluation of the red cell distribution width as a biomarker of early mortality in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2015; 47(6):488-494.
68. Zhao T, Cui L, Li A. The significance of RDW in patients with hepatocellular carcinoma after radical resection. *Cancer Biomark.* 2016; 16(4):507-512.

69. Chen W, Zheng R, Baade PD. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:115–132.
70. Vayá A, Sarnago A, Fuster O, Alis 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):379-385.
71. 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):628-632.
72. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):50.
73. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Research*. 1987; 47(11): 2986–2989.
74. Dai CH, Price JO, Brunner T, Krantz SB. Fas ligand is present in human erythroid colony-forming cells and interacts with Fas induced by interferon γ to produce erythroid cell apoptosis. *Blood*. 1998; 91(4):1235–1242.
75. Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, Oliff A, Roodman GD. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood*. 1989; 74(1):130–138.
76. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. *J Cell Physiol*. 1992; 150(1):59–64.
77. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, Fong Y, Silen ML, Kuo G, Manogue KR, Vlassara H, Cohen H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB Journal*. 1989; 3(5): 1637–1643.
78. Zamai L, Secchiero P, Pierpaoli S, Bassini A, Papa S, Alnemri ES, Guidotti L, Vitale M, Zauli G.. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a negative regulator of normal human erythropoiesis. *Blood*. 2000; 95(12): 3716–3724.
79. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA.. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992; 79 (8): 1987–1994.
80. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W.. Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 β injections in rats. *Am J Physiol*. 1997; 273(3), part 2: R1067–R1071.
81. Vannucchi AM, Grossi A, Rafanelli D, Statello M, Cinotti S, Rossi-Ferrini P. Inhibition of erythropoietin production in

- vitro by human interferon gamma. *Br J Haematol.* 1994; 87(1): 18–23.
82. Vittori D, Vota D, Callero M, Chamorro ME, Nesse A. c-FLIP is involved in erythropoietin-mediated protection of erythroid-differentiated cells from TNF-alpha-induced apoptosis. *Cell Biol Int.* 2010; 34(6):621-630.
83. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 2017; 168(3):344-361.
84. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-1276.
85. Canali S, Core AB, Zumbrennen-Bullough KB, Merkulova M, Wang CY, Schneyer AL, Pietrangelo A, Babitt JL. Activin B Induces Noncanonical SMAD1/5/8 Signaling via BMP Type I Receptors in Hepatocytes: Evidence for a Role in Hepcidin Induction by Inflammation in Male Mice. *Endocrinology.* 2016; 157(3):1146-1162.
86. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004 ;306(5704):2090-2093.
87. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1823(9):1434-1443.
88. Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. "Pumping iron"-how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.* 2017; 469(3-4):397-418.
89. Porath-Furedi A. The mutual effect of hydrogen ion concentration and osmotic pressure on the shape of the human erythrocyte as determined by light scattering and by electronic cell volume measurement. *Cytometry.* 1983; 4(3):263-267.
90. Lang PA, Kempe DS, Myssina S, Tanneur V, Birka C, Laufer S, Lang F, Wieder T, Huber SM. PGE(2) in the regulation of programmed erythrocyte death. *Cell Death Differ.* 2005; 12(5):415-428.
91. Beleznyay Z, Zachowski A, Devaux PF, Ott P. Characterization of the correlation between ATP-dependent aminophospholipid translocation and Mg²⁺ -ATPase activity in red blood cell membranes. *Eur J Biochem.* 1997; 243(1-2):58-65.
92. Lang F, Lang KS, Lang PA, Huber SM, Wieder T. Osmotic shock-induced suicidal death of erythrocytes. *Acta Physiol (Oxf).* 2006; 187(1-2):191-198.

93. Herlax V, Vazquez R, Mate S, Bakás L. Eriptosis, la muerte suicida de eritrocitos: mecanismo y enfermedades asociadas. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2011;45(2):287-296.
94. Lang KS, Duranton C, Poehlmann H, Myssina S, Bauer C, Lang F, Wieder T, Huber SM. Cation channels trigger apoptotic death of erythrocytes. *Cell Death Differ.* 2003 Feb; 10(2):249-256.
95. Uyesaka N, Hasegawa S, Ishioka N, Ishioka R, Shio H, Schechter AN. Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins. *Biorheology.* 1992; 29(2-3):217-229.
96. Wang X, Wu Z, Song G, Wang H, Long M, Cai S. Effects of oxidative damage of membrane protein thiol groups on erythrocyte membrane viscoelasticities. *Clin Hemorheol Microcirc.* 1999; 21(2):137-146.
97. Mandal D, Baudin-Creuzza V, Bhattacharyya A, Pathak S, Delaunay J, Kundu M, Basu J. Caspase 3-mediated proteolysis of the N-terminal cytoplasmic domain of the human erythroid anion exchanger 1 (band 3). *J Biol Chem.* 2003 ;278(52):52551-52558.
98. Mandal D, Mazumder A, Das P, Kundu M, Basu J. Fas-, caspase 8-, and caspase 3-dependent signaling regulates the activity of the aminophospholipid translocase and phosphatidylserine externalization in human erythrocytes. *J Biol Chem.* 2005; 280(47):39460-39467.
99. Fens MH, van Wijk R, Andringa G, van Rooijen KL, Dijkstra HM, Rasmussen JT, de Vooght KM, Schiffelers RM, Gaillard CA, van Solinge WW. A role for activated endothelial cells in red blood cell clearance: implications for vasopathology. *Haematologica.* 2012; 97(4):500-508.
100. Huet O, Obata R, Aubron C, Spraul-Davit A, Charpentier J, Laplace C, Nguyen-Khoa T, Conti M, Vicaut E, Mira JP, Duranteau J. Plasma-induced endothelial oxidative stress is related to the severity of septic shock. *Crit Care Med.* 2007; 35(3):821-826.
101. Gurbuz N, Yalcin O, Aksu TA, Baskurt OK. The relationship between the enzyme activity, lipid peroxidation and red blood cells deformability in hemizygous and heterozygous glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient individuals. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004; 31(3):235-242.
102. Engström G, Smith JG, Persson M, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *J Intern Med.* 2014; 276(2):174-183.
103. Arif MA, Syed F, Niazi R, Arif SA, Javed MU, Bashir A, Mansoor S. Assessment of red cell distribution width, glycaemic control and diabetes

- related complications - the ARDENT Study. *J Pak Med Assoc.* 2019; 69(4):483-488.
104. Xiong XF, Yang Y, Chen X, Zhu X, Hu C, Han Y, Zhao L, Liu F, Sun L. Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients. *Sci Rep.* 2017; 7(1):2709.
105. Kachekouche Y, Dali-Sahi M, Benmansour D, Dennouni-Medjati N. Hematological profile associated with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018; 12(3):309-312.
106. Ziaee A, Ghorbani A, Kalbasi S, Hejrati A, Moradi S. Association of hematological indices with prediabetes: A cross-sectional study. *Electron Physician.* 2017; 9(9):5206-5211.
107. Dang Y, Xia Y, Li Y, Yu DC. Anemia and type 2 diabetes mellitus associated with peripheral arterial disease progression in Chinese male patients. *Clin Biochem.* 2013; 46(16-17):1673-1677.
108. Lippi G, Mercadanti M, Aloe R, Targher G. Erythrocyte mechanical fragility is increased in patients with type 2 diabetes. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(2):150-153.
109. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, Yuan Q, Yu H, Xu W, Xie X. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol.* 2019; 20:247-260.
110. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzień U, Dumnicka P, Małeckı MT, Solnica B. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016:2352361.
111. Kumawat M, Sharma TK, Singh I, Singh N, Ghalaut VS, Vardey SK, Shankar V. Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(3):213-219.
112. Abdel-Moneim A, Abdel-Reheim ES, Semmler M, Addaleel W. The Impact of Glycemic Status and Metformin Administration on Red Blood Cell Indices and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients. *Malays J Med Sci.* 2019; 26(4):47-60.
113. Seo SG, Lee MY, Park SH, Han JM, Lee KB, Kim H, Hyun YY. The association between red cell distribution width and incident hypertension in Korean adults. *Hypertens Res.* 2020; 43(1):55-61.
114. Merad-Boudia HN, Dali-Sahi M, Kachekouche Y, Dennouni-Medjati N. Hematologic disorders during essential hypertension. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(2):1575-1579.
115. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, Salvagno GL, Franchini M, Guidi

GC, Targher G. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(3):353-357.

116. 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):1231-1236.

117. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width A biomarker of hypoxemia? *Clin Chim Acta.* 2015; 448:107-117.

118. Yčas JW, Horrow JC, Horne BD. Persistent increase in red cell size distribution width after acute diseases: 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.

119. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease. *Am J Hematol.* 2015; 90(5):422-428.

120. 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):974-975.

CORRESPONDENCIA

Jesús Hernández Guitián. Dirección: Cátedra de Bioquímica. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 02126053768/04241308563. Dirección de correo electrónico: biojesusucv@yahoo.es.