

# Consideraciones para el uso del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en la práctica diaria

## Considerations for the use of the reticulocyte hemoglobin equivalent in daily practice

Fiorentini L<sup>1</sup>; Paoletti M<sup>2</sup>; García A<sup>2</sup>; García A<sup>2</sup>; Ferreras R<sup>2</sup>; Cerviño F<sup>1</sup>; García D<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio Sección de Hematología, Clínica 25 de Mayo

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Clínica 25 de Mayo

lorefiorentini@gmail.com

Fecha recepción: 25/2/2020

Fecha aprobación: 20/4/2020



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 N° 1: 40-48

Enero - Abril 2020

**Palabras claves:** equivalente hemoglobina reticulocitaria, deficiencia de hierro, anemia.

**Keywords:** reticulocyte hemoglobin equivalent, iron deficiency, anemia.

### Resumen

El equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) medido por algunos autoanalizadores hematológicos proporciona la cantidad de hemoglobina presente en los reticulocitos. Refleja la síntesis de hemoglobina en precursores medulares al corresponderse con la hemoglobinización de las últimas 48-72 horas. Correlaciona con eritropoyesis deficiente de hierro, por lo que se convirtió en una herramienta auxiliar eficaz para identificar deficiencia de hierro y para diagnóstico de anemia ferropénica (AF). Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad del Ret-He para estudio de anemias y determinar el mejor punto de corte para diagnóstico de AF, así como analizar puntos de corte óptimos para tamizaje de estados ferropénicos. Se analizaron 213 pacientes con pedido de hemograma y recuento de reticulocitos, que se clasificaron como sin anemia (Sin-A, n: 80), anemia microcítica (AMi, n: 64), anemia normocítica (AN, n: 59) y anemia macrocítica (AMa,

n: 10). De los 213 pacientes, 113 tenían pedidos parámetros ferrocinéticos y se clasificaron como con ferropénicos (F, n: 54) y no ferropénicos (No-F, n: 47). La mediana (percentil 25 - percentil 75) de Ret-He (pg) fue 31,6 (30.3-32.7), 21,4 (19-23.6), 30.3 (27.5-31.8) y 38,2 (32.6-41.5) para Sin-A, AMi, AN y AMa, y 22,5 (18.9-26.6) y 31,2 (30.5-32.4) para F y No-F respectivamente. Únicamente No-F no mostró diferencias significativas respecto al grupo Sin-A ( $p < 0,05$ ). El análisis de curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic*) evidenció un desempeño de Ret-He similar al de la saturación de transferrina (*Area Under the Curve* (AUC): 0.95 y 0.96 respectivamente) y superior al de la ferritina (AUC: 0.90) y al del volumen corpuscular medio (AUC: 0.88). El punto con mejor sensibilidad (S) y especificidad (E) fue 28.45 pg (S/E: 87.04/89.36%). Ret-He  $< 28.05$  pg (E: 95.74% y S: 81.48%) posee alta E para F; Ret-He  $> 29.90$  pg descarta F (S: 94.44%), conservando E aceptable (82.98%).

## Abstract

The reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) measured by some hematological autoanalyzers provides the amount of hemoglobin present in reticulocytes. It reflects hemoglobin synthesis in hematological precursors, corresponding to the hemoglobinization of the last 48-72 hours. It correlates with iron deficient erythropoiesis, so it became an effective auxiliary tool to identify iron deficiency (ID) and to diagnose iron deficiency anemia (IDA). Our objective was to evaluate the usefulness of Ret-He for the study of anemia and to determine the best cut-off for the diagnosis of IDA, as well as to analyze optimal cut-off for ID screening. We analyzed 213 patients, who were classified as without anemia (No-A, n: 80), microcytic anemia (MiA, n: 64), normocytic anemia (NA, n: 59) and macrocytic anemia (MaA, n: 10). Of the 213 patients, 113 had requests for other parameters of iron availability and were classified as iron deficiency (ID, n: 54) and non-iron deficiency (No-ID, n: 47). The median (percentile 25 - percentile 75) of Ret-He (pg) was 31,6 (30.3-32.7), 21,4 (19-23.6), 30.3 (27.5-31.8) and 38,2 (32.6-41.5) for No-A, AMi, AN and AMa, and 22,5 (18.9-26.6) and 31,2 (30.5-32.4) for ID and No-ID respectively. The only group that did not show significant differences with No-A was No-ID ( $p < 0.05$ ). Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis shows that Ret-He has similar performance to transferrin saturation (area under the curve (AUC): 0.95 and 0.96 respectively) and superior to ferritin (AUC: 0.90) and to mean corpuscular volume (AUC: 0.88). The cut-off with best sensitivity (S) and specificity (E) was 28.45 pg (S/E: 87.04/89.36%). Ret-HE  $< 28.05$  pg (E: 95.74% and S: 81.48%) has high E for ID while Ret-He  $> 29.90$  pg discards ID (S: 94.44%), retaining an acceptable E (82.98%).

## Introducción

Los reticulocitos representan a los eritrocitos inmaduros en el estadio final de diferenciación. Se originan de los eritroblastos ortocromáticos luego de la eyección del núcleo y maduran gradualmente, 3 días en médula ósea y 1 día en sangre periférica, con reducción gradual en la cantidad de RNA ribosomal y proteínas. Actualmente, su recuento se realiza con contadores hematológicos de última generación. Además de contar con mayor precisión, exactitud

y reproducibilidad que el método tradicional, aportan los índices reticulocitarios (IR), entre los que se encuentran la fracción de reticulocitos inmaduros (FRI) y el contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHr o Ret-He)(1). Su determinación en distintos analizadores se basa en los mismos principios generales, dispersión de luz y colorantes afines al ARN. Sin embargo, el método empleado varía, por lo que los rangos de referencia (RR) no son intercambiables entre distintos contadores<sup>(1,2)</sup>. Resulta fundamental que cada laboratorio establezca o verifique sus RR y que el seguimiento se realice en el mismo lugar<sup>(3-6)</sup>.

El Ret-He proporciona la cantidad de hemoglobina presente en los reticulocitos y se corresponde a la hemoglobinización de las últimas 48-72 horas. Refleja la síntesis de hemoglobina en precursores medulares y correlaciona con eritropoyesis deficiente de hierro. Por algunos autores es considerado el marcador más directo de una síntesis adecuada de hemoglobina y se convirtió en una herramienta auxiliar eficaz para identificar estados ferropénicos y para diagnóstico de anemia ferropénica (AF).

El uso de Ret-He para diferenciar anemias microcíticas (AF, anemia de enfermedad crónica (AEC) y talasemia) ha sido estudiado por varios grupos de trabajo<sup>(8)</sup>. Carecer de utilidad en pacientes con hemoglobinopatías, que presentan valores muy disminuidos de Ret-He por la microcitosis característica, sin observarse diferencia con los obtenidos en AF<sup>(9)</sup>. En cuanto a su uso para diagnóstico de AF, AEC y anemia mixta (AF + AEC) existen resultados contradictorios<sup>(10-12)</sup>. Especialmente cuando la anemia es de origen multifactorial, frecuente al coexistir un proceso inflamatorio crónico con déficit de hierro, el diagnóstico de ferropenia puede ser difícil. La ferritina, al ser reactante de fase aguda, presenta utilidad limitada para evaluar los depósitos de hierro y, por lo tanto, el Ret-He tiene especial interés como marcador de depleción de depósitos. Clínicamente resulta importante diferenciar ferropenia funcional (AEC) y absoluta (AF o AEC-AF), dado que el suplemento de hierro beneficia al segundo grupo y es perjudicial para el primero. Los pacientes con enfermedad renal crónica constituyen un ejemplo de la utilidad del Ret-He en situaciones de anemia multifactorial. En dicha población este parámetro ha sido ampliamente estudiado e incorporado a la práctica diaria. En pacientes hemodializados recibiendo

terapia con eritropoyetina (EPO), la deficiencia de hierro es la principal causa de falta de respuesta al tratamiento. El tratamiento con Fe permite reducir la dosis de EPO en pacientes con ferropenia, mientras que resulta perjudicial en ausencia de depleción de hierro<sup>(13)</sup>. En este grupo, el Ret-He <29 pg se asocia a eritropoyesis restringida por Fe y predice buena respuesta a tratamiento<sup>(14-17)</sup>.

El uso del Ret-He se ha propuesto también para tamizaje de depósitos de hierro en población general y en poblaciones con riesgo elevado de ferropenia, sin embargo el punto de corte para tamizaje difiere en los distintos trabajos<sup>(19,20)</sup>.

Dado que el Ret-He provee una evaluación temprana de la actividad de la MO, a partir del tubo de hemograma y en el mismo tiempo de procesamiento, consideramos importante conocer su desempeño para implementarlo en la práctica diaria. El objetivo de nuestro trabajo es estudiar su utilidad para el estudio de anemias y determinar puntos de corte óptimos para diagnóstico y tamizaje de estados ferropénicos.

### Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de corte transversal en el que se analizaron muestras de pacientes con diversas patologías que concurren al laboratorio durante un período de 5 meses con pedido de hemograma y recuento de reticulocitos. Se incluyeron 213 muestras de pacientes, 148 mujeres y 65 hombres, con edad media de 50,2 años (rango: 15-92 años). De los 213 pacientes, 113 (86 mujeres y 27 hombres) tenían pedidos parámetros para estudio de disponibilidad de hierro.

El proyecto fue aprobado por un Comité de Ética que otorgó la exención de presentación de consentimiento informado dadas las características del trabajo y según lo contempla la Resolución 1480/2011 del boletín oficial de la Guía para Investigaciones con Seres Humanos del Ministerio de Salud de la Nación.

Las muestras de sangre venosa obtenidas por venopunción fueron recolectadas en tubos de EDTA-3K y analizadas en un autoanalizador Sysmex-4000i, que emplea el fluorocromo polimetina y calcula el contenido de hemoglobina como Ret-He. Se mantuvieron a temperatura ambiente hasta el momento del análisis y se procesaron dentro de las 4 horas de la extracción. Se determinó hemograma completo, recuento de reticulocitos y Ret-He. La calibración del autoanalizador está a cargo de la em-

presa que lo provee. Se realizan controles de calidad internos diarios de tres niveles.

La determinación de ferritina (Ft), transferrina (Tf) y hierro (Fe) se realizó a partir de muestras recolectadas en tubos secos. Se analizaron en un equipo COBAS6000 mediante electroquimioluminiscencia (Ft y Tf) y método colorimétrico (Fe). La saturación de transferrina (sTf) se calculó como  $sTf = Fe * 71 / Tf$ .

Se definió anemia como mujeres con Hb <12 g/dl y hombres con Hb <13 g/dl según la OMS<sup>(21)</sup>. Los pacientes con anemia se clasificaron en función al volumen corpuscular medio (VCM) como anemia microcítica (AMi), anemia normocítica (AN) y anemia macrocítica (AMa) de acuerdo a las guías de diagnóstico y tratamiento de la SAH<sup>(22)</sup>.

Se definió ferropenia como sTf <16% y/o Ft <15 ug/l y/o Fe <60 ug/dl, abarcando por lo tanto, los estadios I, II y III de déficit de hierro. Se clasificaron los pacientes como ferropénicos (F) y no ferropénicos (No-F). De los 113 pacientes incluidos inicialmente, se excluyeron dos por encontrarse con tratamiento con hierro vía oral y 11 por tener diagnóstico previo de talasemia.

Se utilizó el test de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis post test de Dunn's para comparación de medianas. Se consideró un p-valor <0,05 como estadísticamente significativo. Se realizó análisis de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para determinar la S y E para diagnóstico de déficit de hierro. Los datos se analizaron con el programa GraphPad Prism5.0 y los gráficos se realizaron en SigmaPlot10.0.

### Resultados

Se clasificaron los pacientes (n: 213) según Hb y VCM: 80 Sin-A (49 mujeres y 31 hombres), 64 AMi (49 mujeres y 15 hombres), 59 AN (45 mujeres y 14 hombres) y 10 AMa (5 mujeres y 5 hombres). En la Tabla 1 se reportan los valores hematológicos para los 4 grupos de pacientes. Los niveles de Ret-He de los distintos grupos se representan en la Figura 1A. Los valores correspondientes a la mediana (percentil 25 - percentil 75) de Ret-He (pg) fueron 31,6 (30.3-32.7), 21,4 (19-23.6), 30.3 (27.5-31.8) y 38.2 (32.6-41.5) para Sin-A, AMi, AN y AMa respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos estudiados (p<0,05). Los pacientes con AN se subclasificaron

en F (n: 19) y No-F (n: 37) según parámetros ferrocinéticos. Únicamente el primer grupo presentó diferencias significativas con los pacientes Sin-A. De los 100 pacientes con perfil de hierro incluidos, 54 fueron clasificados como F (46 mujeres y 7 hombres) y 47 como No-F (31 mujeres y 16 hombres).

En la Tabla 2 se describen los datos hematológicos y bioquímicos de ambos grupos. Los niveles de Ret-He se representan en la Figura 1B. Los valores correspondientes a la mediana (percentil 25 - percentil 75) de Ret-He (pg) fueron 22,5 (18.9-26.6) y 31,2 (30.5-32.4) para F y No-F respectivamente.

**Tabla 1: Parámetros hematológicos para diferentes grupos clasificados en función de la Hb y el VCM.**

	<b>RBC</b> (x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	<b>Hb</b> (g/dl)	<b>HTO</b> (%)	<b>RDW</b> (%)	<b>VCM</b> (fl)	<b>HCM</b> (pg)	<b>RET-He</b> (pg)
<b>Sin-A</b> (n:80)	4.7 (4.4-5.12)	13.6 (12.8-14.4)	41 (40-43)	13 (13-14)	87 (84-90)	29.3 (27.7-30.1)	31.6 (30.3-32.7)
<b>A-Mi</b> (n:64)	4.7 (4.2-5.1)	10.3 (8.6-11.2)	33 (30-35)	18 (16-19)	70 (63-76)	20.8 (19.6-23.3)	21.4 (19-23.6)
<b>AN</b> (n:59)	3.6 (3.2-4)	11.1 (9-11.6)	34 (30-35)	14 (13-16)	90 (85-93)	29.6 (27.2-31.4)	30.3 (27.5-31.8)
<b>AMa</b> (n:10)	2.6 (2.3-3.2)	9.6 (7.7-12.2)	28 (25-37)	15 (14-17)	106 (102-121)	33.9 (33.1-39.9)	38.2 (32.6-41.5)

Mediana (percentil25 - percentil75). RBC: recuento eritrocitos; Hb: hemoglobina; RDW: ancho de distribución de rojos; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; Sin-A: sin anemia; AMi: anemia microcítica; AN: anemia normocítica; AMa: anemia macrocítica.

**Tabla 2: Parámetros hematológicos y bioquímicos para diferentes grupos clasificados en función del perfil ferrocinético.**

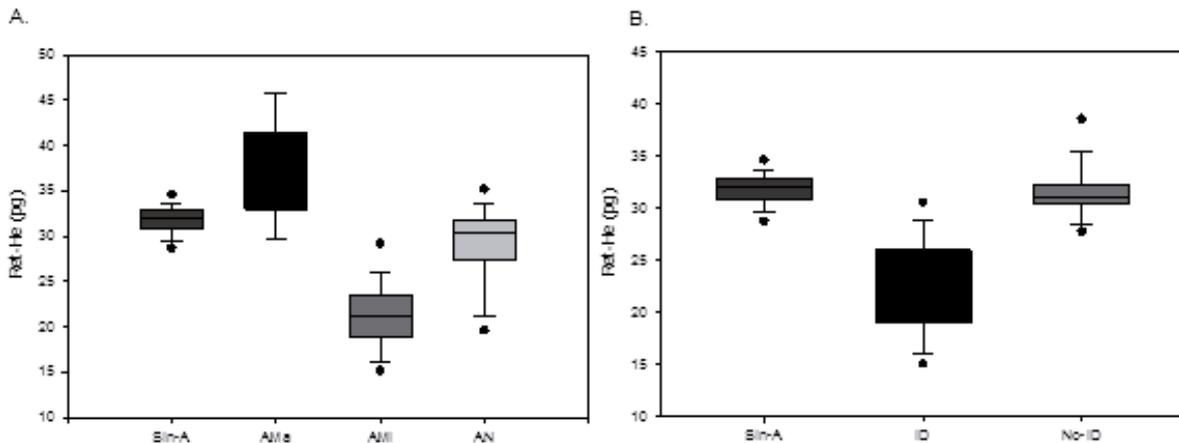
	<b>HB</b> (g/dl)	<b>VCM</b> (fl)	<b>HCM</b> (pg)	<b>ReT-He</b> (pg)	<b>Fe</b> (ug/dl)	<b>sTf</b> (%)	<b>Ft</b> (ug/l)
<b>F</b> (n:54)	10 (8.6-11.3)	76 (68-84)	23.3 (20.6-26.6)	22.5 (18.9-26.6)	29 (20-40.5)	7 (4.3-10)	8 (5.8-17.3)
<b>No-F</b> (n:47)	11.9 (10.4-12.9)	90 (85-96)	30.6 (29.4-32.1)	31.2 (30.5-32.4)	100 (83-134)	28 (23-41.4)	89 (39-283)

Mediana (percentil25 - percentil75). Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; Fe: Hierro; sTf: saturación de transferrina; Ft: ferritina; F: pacientes ferropénicos; No-F: pacientes no ferropénicos.

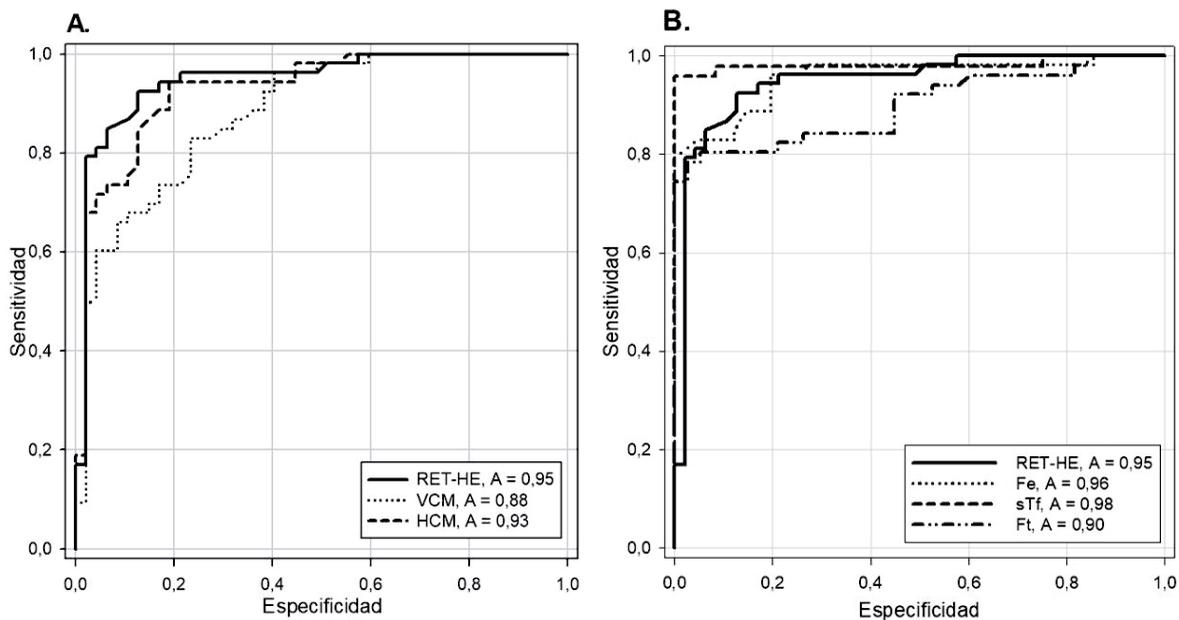
Los pacientes F mostraron niveles significativamente menores que los Sin-A ( $p < 0,05$ ), sin observarse diferencias significativas entre Sin-A y No-F.

La Figura 2 muestra el análisis de curvas ROC evaluando la utilidad diagnóstica de Ret-He, VCM, y HCM (2A) y Ret-He, Fe, sTf y Ft (2B). El área bajo la curva (AUC) de Ret-He fue de 0,96. Respecto de los parámetros del hemograma, mostró un des-

empeño similar a la HCM (AUC: 0,95) y superior al VCM (AUC: 0,88). Al comparar con los parámetros ferrocinéticos, evidenció un rendimiento similar al del Fe (AUC: 0,95), superior al de la Ft (AUC: 0,90) y levemente inferior a la sTf (AUC: 0,98). El valor punto de corte de Ret-He con mejor desempeño global fue de 28,45 pg. Los valores de S, E, valor predictivo positivo (VPP) y valor pre-



**Figura 1.** Gráfico de cajas mostrando los valores de Ret-He en diferentes grupos de pacientes. A. Pacientes sin anemia (Sin-A) y pacientes anémicos clasificados en función al VCM como anemia microcítica (VCM  $< 80$  fl), normocítica (VCM: 81-99 fl) y macrocítica (VCM  $> 100$  fl). B. Pacientes sin anemia (Sin-A) y pacientes clasificados en función al perfil de hierro como con ferropenia (F) y sin ferropenia (No-F).



**Figura 2.** Análisis de curvas ROC para diagnóstico de deficiencia de hierro. A. Ret-He (equivalente de hemoglobina reticulocitaria), VCM (volumen corpuscular medio), HCM (hemoglobina corpuscular media). B. Ret-He, Fe (hierro), sTf (saturación de transferrina), Ft (ferritina). Déficit de hierro: Fe  $< 60$  ug /dl y/o sTf  $< 16\%$  y/o Ft  $< 15$  ug/l. Déficit de hierro: Fe  $< 60$  ug y/o sTf  $< 16\%$  y/o Ft  $< 15$  ug/L.

**Tabla 3: Desempeño de parámetros ferrocinéticos y de distintos valores de Ret-He para diagnóstico de déficit de hierro.**

	S (%)	E (%)	VPN (%)	VPP (%)
<b>VCM (&lt;80fl)</b>	61.1	91.5	61.2	89.5
<b>Fe (&lt;60ug)</b>	83.3	92	81.5	93.6
<b>sTf (&lt;16%)</b>	91.8	100	93.2	100
<b>Ft (&lt;15ul/l)</b>	75	100	77.8	100
<b>Ret-He&lt;28pg</b>	79.6	95.7	80.4	95.6
<b>Ret-He&lt;28.5pg</b>	88.9	87.2	87.2	88.9
<b>Ret-He&lt;29.9pg</b>	94.4	83	92.9	86.4

VCM: volumen corpuscular medio; Fe: hierro;

sTf: saturación de transferrina; Ft: ferritina;

Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria;

E: especificidad; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

dictivo negativo (VPN) para parámetros del perfil de hierro y diferentes puntos de corte de Ret-He se resumen en la Tabla 3.

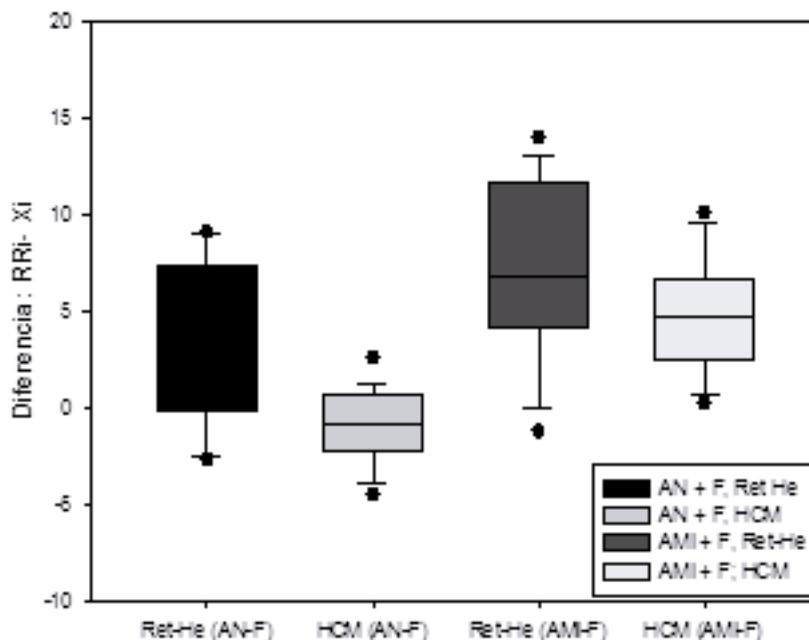
Se evaluó la correlación entre sTf con Ft y entre Ret-He con sTf, VCM y Ft. La correlación del Ret-He con la sTf presentó el mejor resultado ( $r^2: 0,739$ ), siendo superior a la del VCM ( $r^2: 0,667$ ). No se observó buena correlación de la Ft con el Ret-He ni con la sTf ( $r^2: 0,42$  y  $r^2: 0,543$  respectivamente).

Por último, se realizó una comparación entre el Ret-He y la HCM por derivar ambos del hemograma y tener un desempeño similar. Se estudiaron las diferencias entre el límite inferior del RR (RRi) correspondiente de cada parámetro (RRi Ret-He: 28,6 y RRi HCM: 26,3) y cada determinación individual de Ret-He (Xi Ret-He) y de HCM (Xi HCM). Se compararon dichas diferencias en pacientes ferropénicos normocíticos y microcíticos (Figura 3). Si bien tanto el Ret-H como la HCM disminuyen, las diferencias observadas del Ret-He (RRi Ret-He - Xi Ret-He) son significativamente mayores que las de la HCM (RRi HCM - Xi HCM), lo que podría simplificar su interpretación en la práctica. En pacientes

F con AN ambos parámetros disminuyen en menor medida que en aquellos F con AMi, resultando aún más evidente el beneficio de contar con un parámetro que se diferencie claramente de su RR normal.

### Discusión y conclusiones.

Los pacientes sin anemia y con anemia macrocítica, microcítica y normocítica presentan valores de Ret-He con diferencias estadísticamente significativas, encontrándose valores en AMi < AN < Sin-A < AMa. Los valores aumentados en AMa responden al mayor VCM y consecuente mayor contenido de hemoglobina, por lo que no son válidos los RR generales para pacientes con macrocitosis. El grupo AMi incluye pacientes con IDA, ACD y talasemia, todos grupos con valores de Ret-He disminuidos según otros autores<sup>(8,10)</sup>. Los pacientes con talasemia se excluyeron del trabajo, ya que por la limitación que presenta el Ret-He en esta población, el marcador no debería utilizarse para estudio de personas con hemoglobinopatías<sup>(9)</sup>. Los pacientes con AN presentaron valores significativamente disminuidos respecto a los Sin-A, si bien no se esperaba observar



**Figura 3.** Gráfico de cajas mostrando las diferencias entre el valor inferior del rango de referencia (RRi) y los valores individuales (Xi) de Ret-He y HCM. Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; AN-F: pacientes ferropénicos normocíticos; AMi-F: pacientes ferropénicos microcíticos. \* $p(<0,05)$ .

diferencias, ya que estas anemias no suelen deberse a ferropenia. Al subclasificarlos según el perfil de hierro en F y No-F, únicamente el primer grupo presentó valores de Ret-He significativamente menores que los Sin-A, avalando la utilidad de dicho parámetro para identificar pacientes normocíticos ferropénicos. Los valores de Ret-He en pacientes “Sin-A, “F” y “No-F” concuerdan con los reportados por otros autores<sup>(8)</sup>. Únicamente aquéllos con F presentaron valores de Ret-He significativamente disminuidos, evidenciando su utilidad para identificar eritropoyesis deficiente de hierro. La correlación entre Ret-He y sTf fue superior a la observada entre los otros parámetros. La falta de correlación de la Ft con Ret-He y sTf era de esperarse por ser reactante de fase aguda, resaltando la utilidad de contar con parámetros que no se modifiquen en procesos infecciosos e inflamatorios.

Los valores de AUC están en concordancia con los reportados por otros trabajos<sup>(7)</sup>, siendo el desempeño de la sTf levemente superior al Ret-He y ambos mejores que el de Ft, Fe y VCM. El comportamiento del Ret-He y la HCM fue similar, esperable ya que ambos parámetros estudian el contenido de Hb por célula pero en poblaciones diferentes; el Ret-He

evalúa Hb en reticulocitos y la HCM Hb en toda la serie eritroide. Si bien el rendimiento fue similar, se observaron mayores diferencias respecto del RRI para el Ret-He, lo que podría simplificar su interpretación clínica especialmente en pacientes normocíticos ferropénicos en los que la disminución de ambos parámetros mostró ser menor.

El punto de corte de 28,45 pg es, según nuestros resultados, el de mejor desempeño global para diagnóstico de F. Un valor de corte de 28 pg ha sido propuesto por Jark y col<sup>(5)</sup> (S/E: 76/100%) y Toki y col<sup>(6)</sup> (S/E: 68/90%) como el de mayor rendimiento, mientras que otros trabajos encontraron otros puntos de corte óptimos para detección de ferropenia<sup>(1,3,7)</sup>. Las diferencias pueden deberse en parte a los criterios empleados para la selección y clasificación de poblaciones, pero resaltan la importancia de realizar trabajos locales previos a la incorporación de nuevas determinaciones. Un valor de Ret-He <28,05 pg mostró una alta especificidad para déficit de hierro, por lo que valores menores son altamente indicativos de estados ferropénicos (VPP: 95,6). Por otro lado, un punto de corte de 29,9 pg podría resultar de gran utilidad como tamizaje de deficiencia de hierro por su alta sensibilidad y aceptable especificidad.

Valores de Ret-He >29,9 pg descartarían déficit de hierro (VPN: 92,9%).

Una limitación de este estudio es el uso de parámetros ferrocinéticos para definir F y No-F, en lugar de hierro medular, resultando en un rendimiento global sobrestimado para la sTf y Ft. Esta limitación afecta a la mayoría de los trabajos reportados en la bibliografía. Por otro lado, si bien la especificidad obtenida del Ret-He se encuentra sobrestimada por la exclusión de pacientes con talasemia, resalta la importancia del análisis de los resultados de laboratorio considerando siempre el contexto clínico del paciente. Resulta fundamental el conocimiento de transfusiones recientes, tratamiento con hierro, deficiencia concomitante de B12 o folato y presencia de hemoglobinopatía para la co-

recta interpretación.

Nuestros resultados indican que el Ret-He tiene utilidad clínica para descartar estados ferropénicos y para orientar al diagnóstico de anemia ferropénica. Debe utilizarse siempre como una herramienta auxiliar, complementaria a los parámetros ferrocinéticos que constituyen las pruebas confirmatorias de déficit de hierro. Su implementación en la práctica diaria, a partir del hemograma y previa a otros parámetros del perfil de hierro, podría ser de utilidad, ya que da información rápida de las reservas de hierro y de la hemoglobinización en las últimas 48-72 horas. Son necesarios nuevos trabajos que evalúen su utilidad en poblaciones con estados inflamatorios crónicos y para monitoreo del tratamiento con hierro, especialmente vía oral.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical Utility of Reticulocyte Parameters. *Clin Lab Med.* 2015; 35:133-163.
2. Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thome M, Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement - comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43:1193-1202.
3. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebaniet M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54:1939-1945.
4. Camargo Morkis IV, Granero Farias M, Scotti L. Determination of reference ranges for immature platelet and reticulocyte fractions and reticulocyte hemoglobin equivalent. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016; 38:310-313.
5. Jarc E, Preložnik Zupan I, Buturović Ponikvar J, Snoj N, Podgornik H. Comparison of erythrocyte and reticulocyte indices for the diagnosis of iron deficiency. *Zdrav Vestn.* 2017; 86:19-27.
6. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y y col. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol.* 2017; 106:116-125.
7. Mehta S, Goyal LK, Kaushik D y col. Reticulocyte Hemoglobin vis-a-vis Serum Ferritin as a Marker of Bone Marrow Iron Store in Iron Deficiency Anemia. *J Assoc Physicians India.* 2016; 64:38-42.
8. Canals C, Remacha AF, Sardá MP, Piazuelo JM, Royo MT, Romero MA. Clinical utility of the new SysmexXE2100 parameter -reticulocyte hemoglobin equivalent- in the diagnosis of anemia. *Haematologica.* 2005; 90:1133-1134.
9. Schoorl M, Schoorl M, Linssen J y col. Efficacy of Advanced Discriminating Algorithms for Screening on Iron-Deficiency Anemia and  $\beta$ -Thalassemia Trait. *Am J ClinPathol.* 2012; 138:300-304.
10. Barbosa Torino AB, Pererira Gilberti MF, Da Costa E, Freire de Lima GA, Zerlotti Wolf Grotto H. Evaluation of erythrocyte and reticulocyte parameters as

- indicative of iron deficiency in patients with anemia of chronic disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015; 37:77-81.
11. Peerschke EIB, Pessin MS, Maslak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-HE) to evaluate anemia in patients with cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014; 142:506-512.
  12. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2013; 7:429-440.
  13. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney International.* 2001; 60:2406-2411.
  14. Eckhardt AA, Freiberg MA, de la Fuente JBC, Douthat WBC, Capra RA. Utilidad clínica de la hemoglobina reticulocitaria equivalente en pacientes en hemodiálisis crónica. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas.* 2011; 68:51-55.
  15. Miwa N, Akiba T, Kimata N y col. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int Jnl Lab Hem.* 2010; 32:248-255.
  16. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Anaemia Management in Chronic Kidney Disease.* Londres, National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015.
  17. Hayes W. Measurement of iron status in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology.* 2019; 34:605-613.
  18. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ. Reticulocyte hemoglobin content (CHR): early indicator of iron deficiency and response to therapy. [LETTER]. *Blood.* 1994 83: 3100-3101.
  19. Ullrich C, Wu A, Armsby C y col. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA.* 2005; 294:924-90.
  20. Bakr AF, Sarette G. Measurement of reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in Saudi children. *Eur J Pediatr.* 2006; 165:442-445.
  21. Organización Mundial de la Salud. *Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2011.
  22. Sociedad Argentina de Hematología. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento;* 2019.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.