

Hemoglobina reticulocitaria en el diagnóstico precoz de la anemia por deficiencia de hierro

Reticulocyte hemoglobin in the early diagnosis of iron deficiency anemia

Hemoglobina de reticulócitos no diagnóstico precoce da anemia por deficiência de ferro

ARTÍCULO GENERAL



José Zacarías Rendón Párraga¹ 

zacariasrendon@hotmail.com

Matías Arana² 

marana@stambouliau.com.ar

¹Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Perú.

²Centro de Estudios Infectológicos S.A. Stambouliau Servicios de Salud.
Buenos Aires, Argentina

Escanea en tu dispositivo móvil
o revisa este artículo en:

<https://doi.org/10.33996/revistavive.v7i19.280>

Artículo recibido 24 de octubre 2023 / Aceptado 14 de diciembre 2023 / Publicado 15 de enero 2024

RESUMEN

La anemia por deficiencia de hierro es un problema prevalente a nivel global que aparece en niños, adolescentes y mujeres en edad fértil, son los más afectados. La hemoglobina reticulocitaria es un nuevo biomarcador prometedor para el diagnóstico temprano. **Objetivo.** Evaluar la hemoglobina reticulocitaria para el diagnóstico precoz de anemia por deficiencia de hierro. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática en bases de datos biomédicas como PubMed, Scielo, Researchgate, Base, Cochrane Library y DOAJ; se incluyeron 24 estudios observacionales (2018-2023) sobre el uso de la hemoglobina reticulocitaria en el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro; se extrajeron datos sobre las características de los estudios, los valores de sensibilidad y especificidad de este biomarcador. **Resultados.** La hemoglobina reticulocitaria presentó una sensibilidad agrupada de 90% y una especificidad de 89,5% en los estudios analizados. También mostró una diferencia de medias significativa de -2,88 (IC 95%: -3,36 a -2,40) entre grupos con y sin anemia por deficiencia de hierro. Se encontró una heterogeneidad sustancial entre los resultados de los diferentes estudios ($I^2=95\%$; $p<0,00001$). **Conclusión.** La hemoglobina reticulocitaria demostró elevada sensibilidad y especificidad, así como una diferencia significativa entre grupos con y sin la condición, lo que evidencia su utilidad como prueba para la detección temprana de la anemia por deficiencia de hierro.

Palabras clave: Biomarcador; Diagnóstico; Eritropoyesis

ABSTRACT

Iron deficiency anemia is a prevalent global health problem that appears in children, adolescents and women of childbearing age, who are the most affected. Reticulocyte hemoglobin is a promising new biomarker for early diagnosis. **Objective.** To evaluate reticulocyte hemoglobin for the early diagnosis of iron deficiency anemia. **Methodology.** A systematic review was conducted searching biomedical databases including PubMed, Scielo, Researchgate, Base, Cochrane Library and DOAJ; 24 observational studies (2018-2023) were included on the use of reticulocyte hemoglobin in the diagnosis of iron deficiency anemia; data were extracted on the characteristics of the studies and the sensitivity and specificity values of this biomarker. **Results.** Reticulocyte hemoglobin showed a pooled sensitivity of 90% and a specificity of 89.5% in the studies analyzed. It also showed a significant mean difference of -2.88 (95% CI: -3.36 to -2.40) between groups with and without iron deficiency anemia. Substantial heterogeneity was found among the results of the different studies ($I^2=95\%$; $p<0.00001$). **Conclusion.** Reticulocyte hemoglobin demonstrated high sensitivity and specificity, as well as a significant difference between groups with and without the condition, which shows its usefulness as a test for the early detection of iron deficiency anemia.

Key words: Erythropoiesis; Diagnosis; Biomarker

RESUMO

A anemia por deficiência de ferro é um problema de saúde global prevalente que aparece em crianças, adolescentes e mulheres em idade fértil, sendo os mais afetados. A hemoglobina reticulocitária é um novo biomarcador promissor para o diagnóstico precoce. **Objetivo.** Avaliar a hemoglobina reticulocitária para o diagnóstico precoce da anemia por deficiência de ferro. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática com busca em bases de dados biomédicas incluindo PubMed, Scielo, Researchgate, Base Cochrane Library e DOAJ; foram incluídos 24 estudos observacionais (2018-2023) sobre o uso da hemoglobina reticulocitária no diagnóstico de anemia por deficiência de ferro; foram extraídos dados sobre as características dos estudos e os valores de sensibilidade e especificidade deste biomarcador. **Resultados.** A hemoglobina reticulocitária apresentou sensibilidade agrupada de 90% e especificidade de 89,5% nos estudos analisados. Também mostrou uma diferença média significativa de -2,88 (IC 95%: -3,36 a -2,40) entre grupos com e sem anemia por deficiência de ferro. Encontrou-se heterogeneidade substancial entre os resultados dos diferentes estudos ($I^2=95\%$; $p<0,00001$). **Conclusão.** A hemoglobina reticulocitária demonstrou elevada sensibilidade e especificidade, bem como uma diferença significativa entre grupos com e sem a condição, o que evidencia a sua utilidade como teste para a detecção precoce da anemia por deficiência de ferro.

Palavras-chave: Eritropoiese; Diagnóstico; Biomarcador

INTRODUCCIÓN

La anemia por deficiencia de hierro (IDA) aparece en todas las edades sin excepción, pero los niños, adolescentes y mujeres en edad fértil, se encuentran dentro del grupo más afectado (1). También se la reconoce como una afección clínica que puede afectar a pacientes que acuden a diversas especialidades médicas y quirúrgicas, especialmente a aquellos con enfermedades crónicas y ancianos (2). La IDA se produce cuando la ingesta de hierro en el humano es inferior a su excreción, de esta manera se produce un balance de hierro negativo en el organismo (3). También están incluidos el embarazo, la pérdida de sangre, la enfermedad renal, el sangrado menstrual abundante, la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirugía bariátrica o trastornos genéticos extremadamente raros (4).

La anemia es un importante problema de salud pública en el mundo, pero varía según el país, de 1990 a 2019 los índices incrementaron, particularmente en los países menos desarrollados (5). La IDA es la deficiencia de micronutrientes más común que afecta a casi un tercio de la población y es la principal causa de anemia en todo el mundo (6). A pesar de la naturaleza multifactorial de la enfermedad, la deficiencia de hierro en la dieta sigue siendo la principal causa de anemia en todas las regiones (5). Se observó una incidencia de anemia fue más baja en los Estados Unidos y Canadá de entre 4.5% a 18.0% (7). En Asia Central 64.7%, Asia del Sur 54.8%, América Latina 62.3%, África 45,6 % al 71,9 %, una proporción muy alta de la

carga de anemia fue causada por IDA (6). Se estima que 1.24 mil millones de personas experimentan IDA en los últimos 10 años, aunque con grandes variaciones de los países de ingresos bajos a los de ingresos altos (6,8). Según el Global Burden of Disease Study la IDA es una de las 5 principales causas de años vividos con discapacidad siendo más frecuente en mujeres (9).

Datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que la anemia afecta a alrededor de 800 millones de niños y mujeres, siendo la IDA la más común (10). La reducción de la anemia es una prioridad clave de la Asamblea Mundial de la Salud Nutrición global Objetivos para 2025 y de los objetivos de desarrollo sostenible (11). La IDA se asocia con resultados de desarrollo cognitivo y motor deficientes en niños, puede causar fatiga y baja productividad (12). Además, varias enfermedades crónicas se relacionan con IDA, en particular, la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca crónica, el cáncer y la enfermedad inflamatoria intestinal (10). Por tanto, es necesario un diagnóstico precoz para evitar las secuelas asociadas, esto solo se puede lograr con una mayor conciencia de la prevalencia y las causas de la IDA (13).

Entre los parámetros tradicionalmente utilizados para evaluar la IDA se encuentran el hierro soluble en sangre, el hierro en almacenamiento de ferritina y la saturación de transferrina (14). Sin embargo, estos parámetros se ven afectados por ciertas condiciones y no es fácil evaluarlos, especialmente durante una reacción de fase aguda y en presencia de anemia por enfermedades

crónicas (ACD) (15). Factores como la inflamación, malignidad, enfermedades hepáticas y el consumo de alcohol aumentan independientemente del hierro (16). Por otro lado, debido a la vida útil de los glóbulos rojos (120 días), estos parámetros tienen un gran retraso en su respuesta (15). Por ello la Hemoglobina Reticulocitaria (CHR) proporciona una evaluación en tiempo real del estado del hierro y caracteriza la síntesis de la hemoglobina (17).

La hemoglobina de reticulocitos medida como Chr o RET-He, nombres patentados de los fabricantes de analizadores de hematología Siemens Healthineers (Erlangen, Alemania) y Sysmex (Kobe, Japón), respectivamente (18,19).

Por lo tanto, una medición de la CHR refleja el metabolismo real del hierro de la eritropoyesis y permite evaluar la calidad de las células (20). Los cambios en el estado de hierro de la eritropoyesis pueden así detectarse mucho antes que, determinando únicamente el contenido de hemoglobina de los eritrocitos maduros (17). De esta manera, es muy importante usarlo de forma rutinaria para el prediagnóstico de IDA, ya que el CHR es un mejor biomarcador que las pruebas tradicionales para determinar IDA (21). Los avances del hemograma automatizado han permitido el mejoramiento en el desempeño analítico de esta prueba, sino la inclusión de nuevos parámetros con importancia clínica, como lo es la Chr (19).

Diversas investigaciones previas han sugerido que la Chr podría detectar depleción de hierro de manera más temprana que otros marcadores, permitiendo un diagnóstico oportuno de casos leves o moderados de IDA (21,22). No obstante, se

requiere una evaluación integral y sistemática de la evidencia disponible para confirmar la utilidad clínica de la Chr como prueba diagnóstica en etapas iniciales.

El incremento en los casos de anemias ha generado el interés de este estudio el cual tiene como propósito de evaluar la Chr en el diagnóstico precoz de la IDA. Los resultados de este estudio aportarán a establecer el valor potencial de este nuevo marcador dentro de la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática en una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scielo, Researchgate, Base, Cochrane Library y DOAJ. Se utilizaron los términos "reticulocyte hemoglobin" AND "iron deficiency anemia" OR "iron deficiency" sin límites de fecha inicial. Los criterios de inclusión fueron: a) La CHR utilizada como biomarcador en el diagnóstico de la IDA; b) cohortes prospectivas/retrospectivos, de casos y controles; c) Artículos publicados en inglés desde el 2018 hasta 2023.

Los criterios de exclusión fueron: d) artículos repetidos, revisiones, informes de casos, opiniones de expertos, cartas, editoriales, estudios en animales, y estudios sin grupo control; e) estudios donde Chr no está relacionada con deficiencia de hierro, sin datos disponibles, y sobre resultados diferentes a medias y desviaciones estándar; y f) artículos en idiomas diferentes al inglés y estudios con grupos de pacientes crónicos con anemia por deficiencia de hierro.

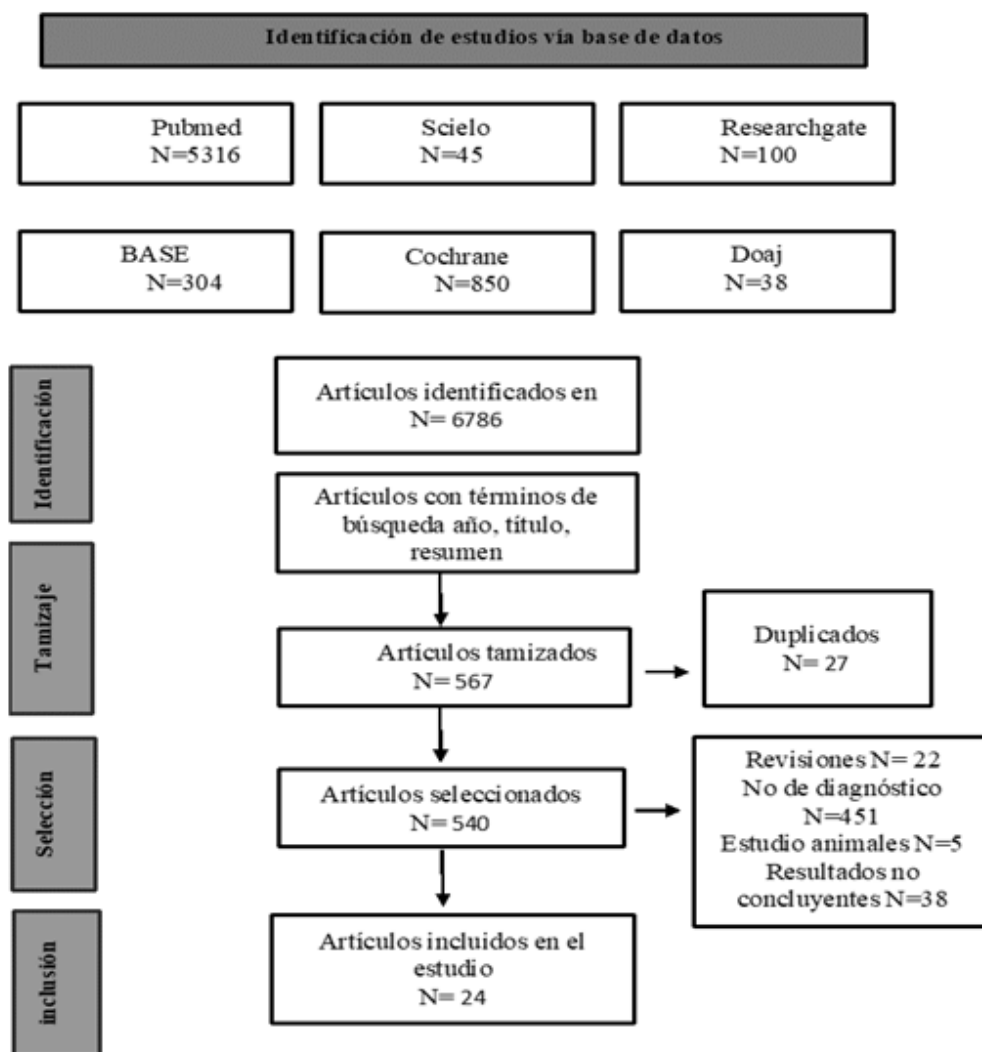


Figura 1. Flujograma para la identificación de bases de datos y registros bajo el protocolo PRISMA.

Se siguió un proceso de selección basado en el diagrama de flujo PRISMA (23). Se aplicó la identificación de 6786, se tamizaron con los términos de búsqueda un total de 567, mediante los criterios de inclusión y exclusión se seleccionó un total de 24 artículos (Figura 1).

Los datos extraídos incluyeron características de los participantes, pruebas diagnósticas utilizadas, valores de sensibilidad, especificidad,

medidas de rendimiento diagnóstico de la Chr (Tabla 1). En cuanto a la evaluación de calidad metodológica fue mediante la escala de sesgo cochrane risk of bias tool, se establecieron los dominios: Selección de la muestra, diseño del estudio, recopilación de datos, análisis estadístico, reporte de resultados, aplicabilidad de la prueba (Figura 2).

	Selección de la Muestra	Diseño del Estudio	Recopilación de Datos	Análisis Estadístico	Reporte de Resultados	Aplicabilidad de la Prueba
Aedh et al., 2023	+	+	+	+	+	+
Almashjary et al., 2022	+	+	+	+	+	+
Ammar et al., 2022	+	?	+	+	?	+
Aslam et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Bahr et al., 2021	+	+	+	?	?	+
Balashova et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Bó et al., 2023	+	+	+	+	+	+
Chandrashekar et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Chinudomwong 2020	+	+	+	+	+	+
Ding et al., 2023	+	+	+	+	?	+
Dinh et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Jamnok et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Kumar Pattanayak et al., 2023	+	?	+	?	+	+
Nalado et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Neef et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Pemrop et al., 2022	+	+	+	+	+	+
Sany et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Sasangka & Ratnaningsih 2019	+	+	+	+	+	+
Sedick et al., 2021	+	+	+	+	+	+
Thimthong et al., 2022	+	+	+	+	+	+
Tiwari et al., 2018	+	+	+	+	+	+
Uçar et al., 2019	+	+	+	+	+	+
Vázquez-López et al., 2019	+	+	+	+	?	+
ZHANG et al., 2020	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Escala de sesgo cochrane risk of bias tool.

Para el metaanálisis cuantitativo se utilizó el software RevMan 5.4.1 Inicialmente se evaluó la heterogeneidad mediante el estadístico I², dada la presencia de heterogeneidad considerable entre los estudios, se optó por utilizar un modelo de efectos aleatorios en el metaanálisis modelo de efectos aleatorios permitió incorporar la variabilidad entre estudios en la estimación, proporcionando intervalos de confianza más amplios.

Se estimaron los intervalos de confianza al 95% para la diferencia de medias de la Chr entre grupos y se realizó la prueba Z para evaluar la significación estadística (p<0.05). La heterogeneidad se cuantificó con la prueba I². Se generó un gráfico de forest plot incluyendo estudios con grupos control y con anemia por deficiencia de hierro.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática resume los hallazgos de la Tabla 1 que incluyen 24 estudios que evaluaron el desempeño diagnóstico de la Chr para la detección de anemia por deficiencia de hierro, con un diseño retrospectivo o prospectivos, en poblaciones de adultos (14 estudios) y mujeres embarazadas, niños y recién nacidos (10 estudios); los tamaños muestrales variaron entre 50 a 1239 participantes y se emplearon diversos equipos hematológicos para la medición de Chr, siendo los más frecuentes Sysmex (13 estudios) y Advia (4 estudios), evaluando parámetros como hemoglobina, volumen corpuscular medio, ferritina sérica, saturación de transferrina e hierro sérico. La sensibilidad de la Chr para el diagnóstico de IDA presentó un amplio rango entre 33,8% y 100%, con la mayoría de estudios reportando valores $\geq 90\%$, mientras que la especificidad varió entre 50,4% y 100%, con la mayoría $\geq 80\%$.

Los estudios incluyeron tanto participantes sanos como pacientes con diversas condiciones, para evaluar el desempeño de la Chr en el diagnóstico de IDA. Varios incluyeron adultos con

diferentes condiciones, como: enfermedad renal crónica (2 estudios), talasemia, hipotiroidismo, anemia inflamatoria, colitis ulcerativa de (1 estudio cada uno), mujeres embarazadas, donantes de sangre, pacientes en hemodiálisis y mujeres gestantes.

La evidencia en estas poblaciones es útil para determinar la utilidad del biomarcador, cuando la detección de IDA puede ser más compleja por la comorbilidad e incluso donde un diagnóstico certero es esencial.

Es importante mencionar que, para la identificación de los pacientes con IDA se realizó principalmente a través de la medición de hemoglobina eritrocitaria. Niveles bajos de este parámetro fueron utilizados como criterio diagnóstico inicial en los grupos de casos, previo a la evaluación de la Chr. Por lo tanto, la selección de estos pacientes se fundamentó en primera instancia en la detección de anemia por deficiencia de hierro mediante mediciones de hemoglobina eritrocitaria, para luego analizar el desempeño de la Chr (Tabla1).

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos.

Autores	Año	País	Tipo de Estudio	Grupo de estudio	Paciente/Control	Muestra	Equipo	Parámetros	Sensibilidad Chr	Especificidad Chr
Vázquez-López (24)	2019	España	Descriptivo, Retrospectivo	Niños 1 – 16 años	Control, IDA	1239	ADVIA-120 (Siemens)	Hb, VCM, Ferritina, Trans, St, Chr	33.8	92.1
Dinh (25)	2020	Vietnam	Retropectivo	Adultos ERC	Control, IDA	312	ADVIA 2120i	Hb, VCM, MCHC, Ferritina, Transferrina, CHR	99.3	98.3
Sedick (26)	2021	Arabia Saudita	Retrospectivo	Niños y Adultos Talasemia	Control, IDA	440	Sysmex XN 1000	Hb, MCHC, VCM, RET-HE, Ferritina	68.3	62.9
Aslam (27)	2021	Pakistan	Prospectivo	Adultos Hipotiroides	Control, IDA, ID, ACDC.	144	Sysmex XN 350	RT-He, Ferritina, Hierro, Hb	93	90
Bahr (28)	2021	EE. UU	Prospectivo	Recién Nacidos Inflamación	Recién Nacidos en UCIN-	190	Sysmex	ReT-He, Ferritina, P.C. R	-----	-----
Chinudomwong (29)	2020	Tailandia	Retrospectivo	Adultos (Talasemia, ERC, AI)	Control, IDA, No IDA	953	Sysmex XN-10	Hb, MCHC, VCM, RT-He, Ferritina	96	97.4
Aedh (30)	2023	Arabia Saudita	Prospectivo	Adultos	IDA, Control	108	Sysmex XS 500i	Hb, CHC, VCM, Ferritina, Hierro, ReT-he	100	64.1

Autores	Año	País	Tipo de Estudio	Grupo de estudio	Paciente/Control	Muestra	Equipo	Parámetros	Sensibilidad Chr	Especificidad Chr
Almashjary (31)	2022	Arabia Saudita	Prospectivo	Adultos	Control, IDA, ID, No IDA	182	Sysmex XN-9000	Hb, VCM, MCH, Ret-he, Ferritina	90.63	92.31
Uçar (32)	2019	Turkya	Retrospectivo	Adultos	Control, IDA, ID, No IDA	217	XN-1000, Sysmex	Hb, Hierro, Transf, Ferritina, VCM, MCHC, RET-He	90.4	100
Nalado et al. (33)	2018	Sudafrica	Prospectivo	Adultos ERC	Control, IDA	399	ADVIA 2120	Hb, VCM, MCHC, Chr, Ferritina	62.6	80.2
Jamnok (34)	2023	Tailandia	Retrospectivo	Mujeres 18 – 30 años	Control, IDA	304	Sysmex XN 1000	Hb, MCV, MCH, RET-He	80.0	86.5
Pomrop (35)	2020	Tailandia	Prospectivo	Lactantes hasta 36 semanas	Control, IDA	57	SYSMEX XN-LTM	Hb, Tsat%, Ferritina, RET-He	78.95	88.9
Tiwari et al. (36)	2018	India	Prospectivo	Adultos Donantes de Sangre	Control, IDA	501	Sysmex XE 2100	VCM, MCH, MCHC, Chr, Ferritina, Tsat%	91.2	97.2
ZHANG et al. (37)	2020	China	Prospectivo	Adultos	Control, IDA	182	ADVIA120	VCM, MCH, MCHC, Chr, Ferritina, Tsat%, Fe	94.4	96.4

Autores	Año	País	Tipo de Estudio	Grupo de estudio	Paciente/Control	Muestra	Equipo	Parámetros	Sensibilidad Chr	Especificidad Chr
Neef (38)	2021	Alemania	Retrospectivo	Niños	Control, IDA	970	XN-1000	VCM, MCH, MCHC, RET-He, Ferritina, Tsat%, Fe	90.7	50.4
Balashova (39)	2020	Rusia	Prospectivo	RN – 12 meses	Control, IDA	449	Sysmex XT2000i	Hb, MCH, MCV, Ret-he, Ferritina	78,9	87,2
Sasangka (40)	2019	Indonesia	Transversal	Embarazadas	Control, IDA	73	-----	Hb, MCH, MCV, Ret-he, Ferritina	92,31	83,33
Sany (41)	2020	Emiratos Árabes Unidos	-----	Adultos Hemodiálisis	Control, IDA	50	Sysmex xt 5000	Hb, MCH, MCV, Ret-he, Ferritina Hierro Tsat	97.9	97.0
Ammar (42)	2022	Egypto	-----	Adultos, Ulcerative Colitis	Control, IDA	110	Advia2120	Hb, MCH, MCV, Chr, Ferritina Hierro Tsat%	100	-----
Kumar (43)	2023	India	Prospectivo	Adultos	Control, IDA	60	-----	-----	95.0	80.0
Bó (44)	2023	Brasil	Prospectivo	Adultos Gestantes	Control, IDA	190	Sysmex XN10.	Hb, MCH, MCV, Ferritina, Ret-he	93.9	100

Autores	Año	País	Tipo de Estudio	Grupo de estudio	Paciente/Control	Muestra	Equipo	Parámetros	Sensibilidad Chr	Especificidad Chr
Thimthong (45)	2022	Tailandia	Transversal	Mujeres Adolescentes 12 -18 años	Control, IDA	191	XN-9000	Hb, mch, mcv, Ferritina, Ret-he, Tsat%	91.18	100
Ding (46)	2023	China	Prospectivo	Adultos	Control, IDA	806	BC-6800Plus	Hb, MCV, MCH, MCHC, HCT, Fe, Ferrit, MChr	-----	-----
Chandrashekar (47)	2020	India	Retrospectivo	Niños	Control, IDA	274	Sysmex XE-2100	Hb, MCV, MCH, MCHC, HCT, tsat%, hierro, Ferrit, Chr	89.1	99.2

* IDA, Anemia por deficiencia de hierro; ERC, Enfermedad renal crónica; ACDC, Anemia de enfermedad crónica; ID, Insuficiencia de hierro; Hb, Hemoglobina; VCM, Volumen corpuscular medio; MCHC, Concentración de hemoglobina corpuscular media; Chr, Hemoglobina reticulocitaria; AI, Anemia inflamatoria; RT-He, Reticulocyte hemoglobin equivalent; UCIN, Unidad de cuidados intensivos neonatales; P.C.R, Proteína C reactiva; Tsat%, Saturación de transferrina; Fe, Hierro sérico.

Sin embargo, mediante un metaanálisis de estos mismos estudios, agrupando los datos de sensibilidad y especificidad individuales, al agruparlas fueron de 90% y 89.5% respectivamente, consideradas altas. Es fundamental resaltar que el área bajo la curva ROC (AUC-ROC) obtenida para la Chr es de 0.90.

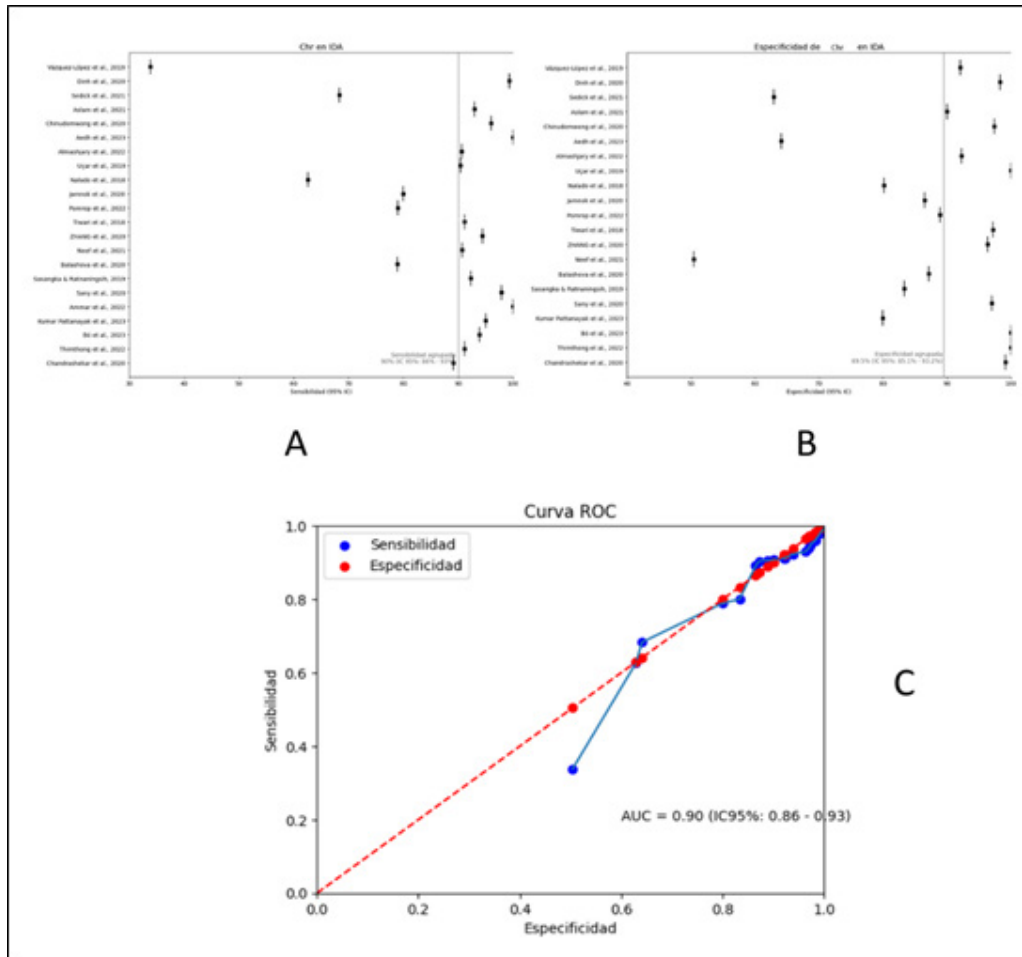


Figura 3. Desempeño de la Chr en el diagnóstico de IDA (A) Sensibilidad agrupada, (B) Especificidad agrupada, (C) Curva ROC.

Este valor al estar muy cercano a 1, enfatiza de manera significativa la excepcional capacidad de la Chr para el diagnóstico de la IDA. Los valores de AUC-ROC próximos a 1 indican una habilidad sobresaliente para distinguir entre pacientes con y sin la condición evaluada (Figura 3).

En cuanto a la diferencia entre los grupos, específicamente, la Chr mostró una diferencia de medias (-2.88; IC 95%: -3.36 a -2.40) entre los grupos de individuos con y sin IDA en los estudios incluidos. Se observó heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios

incluidos para la Chr ($I^2=95\%$; $p<0,00001$) Estos resultados refuerzan la confianza en la capacidad de la Chr para detectar alteraciones tempranas en las eritropoyesis asociadas a la deficiencia de hierro, lo que puede resultar fundamental para un diagnóstico de la IDA. Así, la determinación de Chr permite detectar de forma más temprana las alteraciones en las eritropoyesis asociadas a deficiencia de hierro, en etapas iniciales donde otros marcadores aún no se alteran. Por tanto, la incorporación de la Chr optimizaría la detección oportuna de IDA (Figura 4).

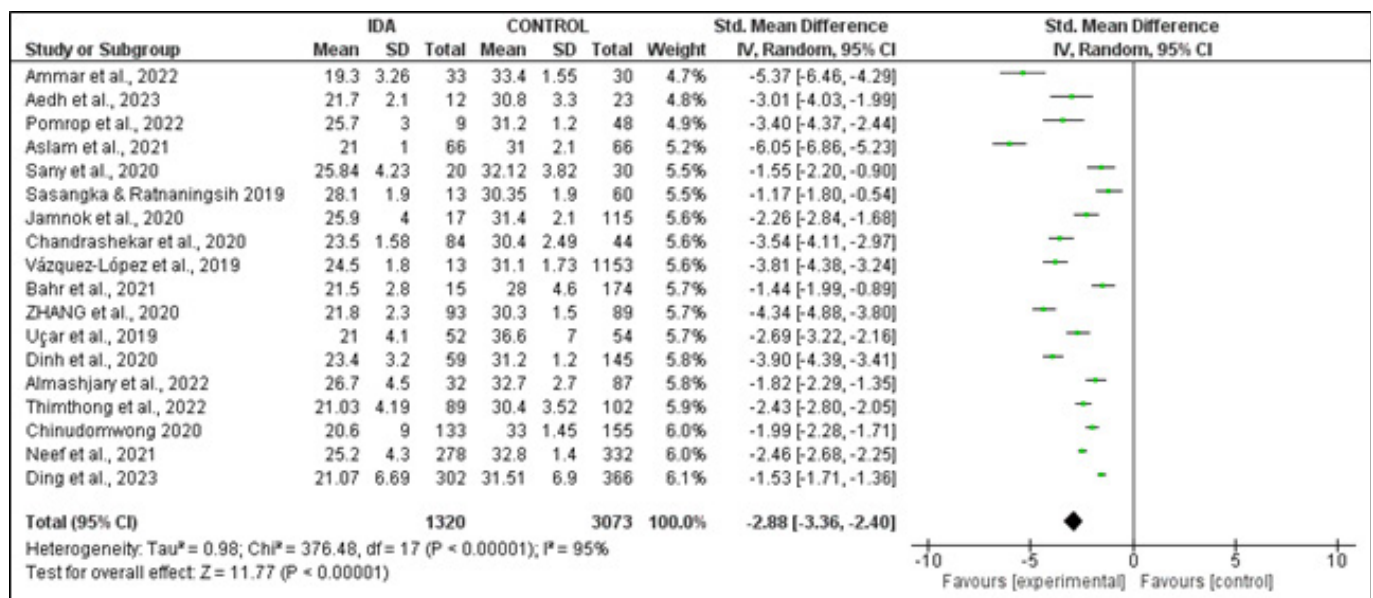


Figura 4. Forest plot de diferencias de grupos de la chr en el diagnóstico de IDA.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática se estableció para la Chr en diagnóstico de IDA una sensibilidad agrupada de 90% y una especificidad agrupada de 80.5% estos datos son comparable a lo

reportado por Kılıç et al (21) donde sostienen una sensibilidad y especificidad agrupadas de 91.8% y 89.53% respectivamente, en cuanto a la diferencia de medias agrupadas de nuestro estudio fue de -2,88 entre grupos con y sin anemia por deficiencia de hierro, en el estudio por Kılıç et al (21) fue de

-2,84 resaltando así su capacidad para distinguir entre sujetos con y sin IDA.

Al igual que en nuestro estudio el de Kiliç et al, (21) se observó una heterogeneidad sustancial entre estudios incluidos sobre la Chr (I²=97%). Esta inconsistencia en los resultados podría deberse a diferencias en las características de las poblaciones y en las metodologías empleadas para la medición de la Chr en cada investigación. Se necesitan más estudios para determinar la utilidad de este marcador en distintos grupos poblacionales.

En cuanto a diferencias por grupos etarios, la revisión sistemática de Powers et al (16) evidenció que la Chr permite detectar deficiencia de hierro de manera más temprana que otros marcadores en niños. Sin embargo, Joosten et al (48) concluyeron que no hay suficiente evidencia de la superioridad de la Chr en adultos mayores, requiriéndose más investigaciones en este grupo poblacional.

La evidencia actual respalda la incorporación de la Chr en la evaluación de pacientes con sospecha de IDA. Si bien se requiere más investigación para determinar su desempeño comparativo con otros marcadores, la medición de Chr podría optimizar la detección oportuna de deficiencia de hierro y mejorar los resultados clínicos.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión sistemática indican que la Chr presenta una elevada sensibilidad y especificidad con una diferencia de medias

significativa que demuestra su utilidad como una prueba de detección oportuna de deficiencia de hierro. Por lo tanto, dada la evidencia disponible, se recomienda incorporar de forma rutinaria la Chr en la práctica clínica para la evaluación de pacientes con sospecha de esta condición, ya que su implementación podría mejorar y acelerar el diagnóstico permitiendo la identificación precoz de casos leves o moderados.

Se necesitan más investigaciones estandarizadas para establecer puntos de corte adecuados en diferentes grupos poblacionales. Se estima realizar futuros estudios que comparen directamente la Chr con diversos grupos etarios y según condiciones que potencialmente alteren los parámetros hematológicos.

Conflicto de Intereses. Ninguno declarado por los Autores

Financiamiento. Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos. Facultad de posgrado de la Universidad Técnica de Manabí.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Villegas O, Baptista-González H. Anemia por deficiencia de hierro en niños: un problema de salud nacional Anemia due to iron deficiency in children: a national health problem. *Rev Hematol Mex.* 2019; 20(2): 96–105. <https://doi.org/10.24245/rhematol>
2. Cappellini M, Musallam K, Taher A. Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of Internal Medicine.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. 287 (1) 153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
3. Baker R, Greer F, Bhatia J, Abrams S, Daniels S, Schneider M. Clinical report - Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of

- age). *Pediatrics*. 2010; 126(5):1040–1050. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2576>
4. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel J. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020; 104(3):153–161. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13345>
 5. Safiri S, Kolahi A, Noori M, Nejadghaderi S, Karamzad N, Bragazzi N. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 2-16. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>
 6. Kassebaum N, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf S, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123(5):615–624. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325>
 7. Gupta P, Hamner H, Suchdev P, Flores-Ayala R, Mei Z. Iron status of toddlers, nonpregnant females, and pregnant females in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106 (2): 1640-1646. <https://doi.org/doi:10.3945/ajcn.117.155978>
 8. Bellakhal S, Ouertani S, Antit S, Abdelaali I, Teyeb Z, Dougui M. Iron deficiency anemia: clinical and etiological features. *Tunis Med*. 2019 97(12):1389-1398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173810/>
 9. Vos T, Abajobir A, Abate K, Abbafati C, Abbas K, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 ;390(10100):1211–1259. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321542>
 10. WorldHealthOrganization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/9789241513067-eng.pdf>
 11. WHO. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief (WHO/NMH/NHD/14.4). Geneva: World Health Organization. 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-14.4>
 12. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltın E, Shankar A, Subramanian S. Anaemia in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2011; 378(9809). 2123-2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62304-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62304-5)
 13. Cappellini M, Musallam K, Taher A. Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of Internal Medicine*. 2020; 287(2), 153-170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
 14. Hoenemann C, Ostendorf N, Zarbock A, Doll D, Hagemann O, Zimmermann M, Luedi, M. Reticulocyte and Erythrocyte Hemoglobin Parameters for Iron Deficiency and Anemia Diagnostics in Patient Blood Management. A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18),4250. <https://doi.org/10.3390/jcm10184250>
 15. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (Nueva York)*. 2015;11(4): 241-250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099596/>
 16. Powers J, Buchanan G, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit T. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017; 317(22):2297-2304. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6846>
 17. Nii M, Okamoto T, Sugiyama T, Aoyama A, Nagaya K. Reticulocyte hemoglobin content changes after treatment of anemia of prematurity. *Pediatrics International*. 2022; 64(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ped.15330>
 18. Brugnara C, schiller b, moran j. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28(5):303–308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x>
 19. Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R, Farina G, Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100. *Am J Clin Pathol*. 2004;

- 121(4):489–495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15080300/>
- 20.** Hönemann C, Hagemann O, Doll D. Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent als diagnostischer Marker der aktuellen Eisendefizienz. *Anestesia*. 2020; 69 (1) 919–925. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00870-y>
- 21.** Kılıç M, Özpınar A, Serteser M, Kilercik M, Serdar M. The effect of reticulocyte hemoglobin content on the diagnosis of iron deficiency anemia: a meta-analysis study. *J Med Biochem*. 2022; 41(1):1–13. <https://doi.org/10.5937/JOMB0-31435>
- 22.** Cayo Toaquiza M, Castro J, Ponce D, Castro A. Hemoglobina reticulocitaria y su utilidad clínica en el diagnóstico temprano de eritropoyesis por deficiencia de hierro absoluto en mujeres adolescentes. *Revista vive*. 2022; 5(14):3 37-347. <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/187Rethlefsen>
- 23.** Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala A, Moher D, Page M. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021; 10(1):39-56. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- 24.** Vázquez-López M, López-Ruzafa E, Ibáñez-Alcalde M, Martín-González M, Bonillo-Perales A, Lendínez-Molinos F. The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1-16 years. *Eur J Pediatr*. 2019; 178(1): 41–49. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3257-0>
- 25.** Dinh N, Cheanh S, Tran T. The validity of reticulocyte hemoglobin content and percentage of hypochromic red blood cells for screening iron-deficiency anemia among patients with end-stage renal disease: a retrospective analysis. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):142-149. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01796-8>
- 26.** Sedick Q, Elyamany G, Hawsawi H, Alotaibi S, Alabbas F, Almohammadi M. Diagnostic accuracy of reticulocyte parameters on the sysmex XN 1000 for discriminating iron deficiency anaemia and thalassaemia in Saudi Arabia. *Am J Blood Res*. 2021; 11(2): 172–179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34079632/>
- 27.** Aslam W, Habib M, Aziz S, Habib M. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent: Diagnostic Performance in Assessment of Iron Deficiency in Patients with Hypothyroidism. *Anemia* 2021; 2021 (1):1–6. <https://doi.org/10.1155/2021/9071057>
- 28.** Bahr T, Baer V, Ohls R, Christensen T, Ward D, Bennett S. Reconciling markedly discordant values of serum ferritin versus reticulocyte hemoglobin content. *Journal of Perinatology*. 2021; 41(3):619–626. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00845-2>
- 29.** Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34(6) 1-7. <https://doi.org/10.1002/jcla.23225>
- 30.** Aedh A, Khalil S, Abd-Elkader A, El-Khawanky M, Alshehri H, Hussein A. Reticulocyte Hemoglobin as a Screening Test for Iron Deficiency Anemia: A New Cut-Off. *Hematol Rep*. 2023; 15(1):201-211. <https://doi.org/10.3390/hematolrep15010021>
- 31.** Almashjary M, Barefah A, Bahashwan S, Ashankyty I, ElFayoumi R, Alzahrani MI. Reticulocyte Hemoglobin-Equivalent Potentially Detects, Diagnoses and Discriminates between Stages of Iron Deficiency with High Sensitivity and Specificity. *J Clin Med*. 2022; 11(19):5675. <https://doi.org/10.3390/jcm11195675>
- 32.** Uçar M, Falay M, Dağdas S, Ceran F, Urlu SM, Özet G. The importance of RET-He in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy. *J Med Biochem*. 2019; 38(4):496–502. <https://doi.org/10.2478/jomb-2018-0052>
- 33.** Nalado A, Mahlangu J, Duarte R, Paget G, Olorunfemi G, Jacobson BF. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among black CKD patients in South Africa. *PLoS One*. 2018; 13(10): e0204899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204899>
- 34.** Jamnok J, Sanchaisuriya K, Chaitriphop C, Sanchaisuriya P, Fucharoen G, Fucharoen S. A New Indicator Derived From Reticulocyte Hemoglobin

Content for Screening Iron Deficiency in an Area Prevalent for Thalassemia. *Lab Med.* 2020; 51(5):498-506. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz099>

35. Pomrop M, Manopunya S, Tantiprabha W, Khuwuthyakorn V, Kosarat S, Natesirinilkul R. Reticulocyte hemoglobin concentration for screening iron deficiency in very low birth weight preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2022; 35(17):3348-3352. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.181821>

36. Tiwari A, Bhardwaj G, Arora D, Aggarwal G, Pabbi S, Dara RC, et al. Applying newer parameter Ret-He (reticulocyte haemoglobin equivalent) to assess latent iron deficiency (LID) in blood donors-study at a tertiary care hospital in india. *Vox Sang.* 2018; 113(7):63-646. <https://doi.org/10.1111/vox.12700>

37. Wang J, Qin L, Li C, Wu B, Dong T. A Hybrid Multiple Attribute Decision-Making Model for Selecting Green Transportation Modes. *Biomedical and Environmental Sciences.* 2020; 33(7): 543-546. <https://doi.org/10.3967/bes2020.071>

38. Neef V, Schmitt E, Bader P, Zierfuß F, Hintereder G, Steinbicker AU, et al. The Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Screening Marker for Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Children. *J Clin Med.* 2021;10(16): 3506. <https://doi.org/10.3390/jcm10163506>

39. Balashova E, Mazur L, Persteneva P. Diagnostic value of reticulocyte hemoglobin equivalent to confirm iron deficiency in full-term infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2020; 65(3):44-52. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-44-52>

40. Sasangka B, Ratnaningsih T. Reticulocyte hemoglobin content (CHr) untuk skrining defisiensi besi pada ibu hamil. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia.* 2019;16(1):40. <https://doi.org/10.22146/ijcn.27387>

41. Sany D, El Shahawi Y, Taha J. Diagnosis of iron deficiency in hemodialysis patients: Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin

equivalent. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2020; 31(6):1263. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.308335>

42. Ammar S, Ghazy M, Mabrouk M, Gawaly A. Role of serum hepcidin and reticulocyte hemoglobin concentration in evaluation of anemia in ulcerative colitis patients. *Journal of Applied Hematology.* 2022; 13(1):28. https://doi.org/10.4103/joah.joah_127_21

43. Kumar Pattanayak A, Narayan Jali S, Tripathy D, Behera N, Kumar Behera B. Role of reticulocyte hemoglobin content in diagnosis of iron deficiency anemia. 2023; 16 (4): 61-68. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2023.v16i4.47032>

44. Bó S, Fragoso L, Farias M, Hubner P, de Castro S. Evaluation of RET-He values as an early indicator of iron deficiency anemia in pregnant women. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; 45(1):52-57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34266811/>

45. Thimthong N, Photi-a A, Traivaree C, Apipongrat D, Nathalang O. Diagnosis of iron deficiency anemia in thai female adolescents using reticulocyte hemoglobin equivalent. *Journal of Southeast Asian Medical Research.* 2022; 6(1): 1-8. <https://www.jseamed.org/index.php/jseamed/article/view/126>

46. Ning D, Yan-Hui M, Ping G. Reticulocyte hemoglobin content associated with the risk iron deficiency anemia. *Research Square.* 2023, PREPRINT (Versión 1) <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2623503/v1>

47. Chandrashekar K, T. YH, Reddy V. Utility of reticulocyte hemoglobin in diagnosing latent iron deficiency and iron deficiency anemia. *Int J Contemp Pediatrics.* 2020; 7(5):1049-1053. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20201636>

48. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: A review. *Geriatr Gerontol.* 2018; 18(3): 373-379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094497/>

ACERCA DE LOS AUTORES

José Zacarías Rendón Párraga. Licenciado en Laboratorio Clínico, Universidad Estatal del Sur de Manabí. Maestrante en Biomedicina, Universidad Técnica de Manabí. Jefe de Laboratorio de Rendlab. Afiliado a la Maestría en Biomedicina de la Facultad de Posgrado, Universidad Técnica de Manabí en Portoviejo, Ecuador.

Matías Arana. Bioquímico, Especialista en Gestión en el Laboratorio Clínico. Especialista en Hematología y Hemostasia. Jefe de Unidad: Hematología y Hemostasia en Centro de Estudios Infectológicos S.A. Stamboulia Servicios de Salud. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.