

ORIGINAL

## Contenido de hemoglobina reticulocitaria para el diagnóstico de la ferropenia

M.E. Mateos González<sup>a,\*</sup>, J. de la Cruz Bértolo<sup>b</sup>, E. López Laso<sup>a</sup>,  
M.D. Valdés Sánchez<sup>c</sup> y A. Nogales Espert<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>c</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

Recibido el 18 de enero de 2009; aceptado el 6 de abril de 2009

Disponible en Internet el 10 de junio de 2009

### PALABRAS CLAVE

Ferropenia;  
Anemia ferropénica;  
Déficit de hierro;  
Contenido de hemoglobina reticulocitaria;  
Reticulocitos

### Resumen

**Introducción:** El reconocimiento del déficit de hierro es crucial para administrar un tratamiento precoz que prevenga las complicaciones multisistémicas de la anemia ferropénica. El parámetro contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHR) ha demostrado mayor efectividad que los índices convencionales para detectar el déficit de hierro antes de su progresión a anemia en determinadas poblaciones. Los objetivos de este estudio fueron valorar la utilidad del CHR para el diagnóstico del déficit de hierro y de la anemia ferropénica en España y determinar el valor del CHR con mejor rendimiento para el diagnóstico de ferropenia.

**Pacientes y métodos:** La muestra procedía de una población urbana de ambos sexos con una edad comprendida entre los 6 meses y los 14 años. El protocolo de estudio incluía un cuestionario y la realización de una analítica que constaba de hemograma con CHR y bioquímica del metabolismo férrico.

**Resultados:** Se incluyeron 237 niños. La cifra del CHR correspondiente a 25 pg mostró la mejor combinación de sensibilidad (90,7%) y especificidad (80,1%). En los grupos con déficit de hierro y con anemia ferropénica la media del CHR se situó por debajo de 25 pg, mientras que en aquéllos con anemia no ferropénica y normal la media fue igual o superior a este valor.

**Conclusiones:** El CHR es un parámetro hematológico útil para diagnosticar la ferropenia en la población infantil. La cifra de 25 pg demostró ser el punto de corte más adecuado para

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariae.mateos.sspa@juntadeandalucia.es (M.E. Mateos González).

identificar el déficit de hierro acompañado o no de anemia por su elevado rendimiento diagnóstico.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Iron deficiency anaemia;  
Iron deficiency;  
Reticulocyte haemoglobin content;  
Iron status;  
Reticulocytes

## Reticulocyte haemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency

### Abstract

**Introduction:** The detection of iron deficiency is essential in order to start early treatment to prevent long-term systemic complications of iron deficiency anaemia. Reticulocyte haemoglobin content (CHr) has been shown to be a helpful indicator for detecting iron deficiency before the development of anaemia. The objectives of this study were to evaluate the efficiency of CHr in the assessment of iron deficiency with or without anaemia and to determine the cut-off value with the best diagnostic yield.

**Study design:** A descriptive cross-sectional study was carried out on an urban population of both sexes aged 6 months to 14 years. The study protocol included a questionnaire and taking a venous blood sample for a complete blood cell count with CHr and biochemical indicators of iron status.

**Results:** Samples were obtained for 237 children. A CHr cut-off value of 25 pg had an overall sensitivity of 90.7% and specificity of 80.1% for the diagnosis of iron deficiency with or without anaemia. The value of CHr was below 25 pg in the diagnostic groups with iron deficiency and iron deficiency anaemia, and above this value in the diagnostic groups with non-iron deficient anaemia or normal.

**Conclusions:** CHr is a useful hematological marker to identify iron deficiency and iron deficiency anaemia in childhood. A CHr value of 25 pg showed the best performance to identify iron deficiency with or without anaemia.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En los últimos años se han producido importantes avances en la detección precoz del déficit de hierro con la introducción de nuevos parámetros hematológicos y bioquímicos del metabolismo férrico<sup>1,2</sup>. Las repercusiones del déficit de hierro —no solamente hematológicas, sino también sistémicas— se reconocieron hace unas décadas<sup>3,4</sup>. El hierro disminuye en el sistema nervioso central antes de que se produzca una restricción en la formación de los eritrocitos, por lo que sus efectos sobre las capacidades cognitivas pueden preceder a las manifestaciones hematológicas<sup>5</sup>. Es más, si durante la infancia temprana no se ha detectado y tratado el déficit de hierro y éste progresa a anemia ferropénica crónica o grave, las alteraciones producidas pueden no ser completamente reversibles a pesar del tratamiento correcto con hierro<sup>3,4</sup>.

Algunos autores han señalado que la medida del índice hematológico contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHr) es el marcador más directo de una adecuada síntesis de hemoglobina<sup>6-8</sup>. Los índices reticulocitarios proveen una evaluación en tiempo real de la actividad de la médula ósea, y reflejan el balance entre el hierro y la eritropoyesis de las 48 h precedentes<sup>9</sup>.

La mayoría de los estudios publicados acerca del CHr como marcador de ferropenia se han realizado en el ámbito de pacientes adultos hemodializados<sup>10</sup>; sin embargo, la utilidad de este parámetro en niños se ha investigado

poco<sup>1,11,12</sup>. En España este parámetro aún no se ha validado como prueba diagnóstica de ferropenia en la infancia.

Los objetivos de este estudio fueron valorar la utilidad del parámetro hematológico CHr en el diagnóstico del déficit de hierro y de la anemia ferropénica y establecer la cifra del CHr con mayor rendimiento para el diagnóstico de ferropenia en la muestra estudiada.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo transversal centrado en una población de ambos sexos residente en una zona urbana del sur del municipio de Madrid. La muestra se obtuvo entre los niños con edad comprendida entre los 6 meses y los 14 años que acudieron a una consulta de Pediatría de atención primaria o a la consulta externa de Pediatría general del hospital de referencia de la misma área sanitaria en un año. El comité ético del hospital de referencia aprobó el protocolo de estudio.

Se incluyó en el estudio a aquellos niños que precisaron la realización de una analítica en el curso de una revisión por anamnesis indicativa de falta de hierro o por presentar síntomas o signos en la exploración física indicativos de anemia. Se consideraron excluidos los niños que hubieran recibido hemoderivados en los 6 meses previos al estudio o

hierro oral en la actualidad y aquellos que presentaban una enfermedad aguda febril concurrente o una enfermedad crónica.

### Estudio

El estudio constó de 2 partes: a) cuestionario: recogía la edad gestacional, el sexo, el peso al nacimiento y su percentil correspondiente, la edad en el momento de la inclusión del niño en el estudio y sus percentiles de peso y talla, la existencia o no de lactancia materna y su duración, la edad en la que se introdujo la leche de vaca, el volumen de la ingesta diaria de leche de vaca, la frecuencia semanal del consumo de carne, la frecuentación anual de los servicios de urgencias hospitalarios y el consumo anual de antibióticos, y b) analítica sanguínea: los parámetros hematológicos que se determinaron fueron el recuento de hematías, la hemoglobina, el hematocrito, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM), la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), el índice de distribución de los eritrocitos, el CHR, el recuento absoluto y diferencial de leucocitos y el número de plaquetas. Las magnitudes bioquímicas determinadas fueron las siguientes: ferritina, saturación de transferrina, transferrina, hierro sérico y TIBC (*total iron binding capacity* ‘capacidad total de fijación del hierro’).

Las muestras sanguíneas se extrajeron en ayunas mediante venopunción antecubital. Para el hemograma se emplearon tubos con EDTA (*ethylene diamine tetra acetic acid* ‘ácido etilendiaminotetraacético’) tripotásico como anticoagulante según preparación comercial de VENOJECT® y para la bioquímica, tubos secos Autosep® de VENOJECT® II (Terumo Europe N.V., Leuven, Bélgica).

Los índices de los glóbulos rojos y de los reticulocitos se midieron con un citómetro de flujo automatizado Technicon H\*3 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, Estados Unidos).

El hierro y la ferritina se determinaron con el analizador automático de química clínica Hitachi® 911 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La determinación cuantitativa del hierro en suero se basó en el método FerroZine® y la determinación de la ferritina en una prueba inmunoturbidimétrica denominada Tina-quant® (ambos de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La transferrina se determinó con el nefelómetro BN II® (Dade-Behring Diagnostics, Marburg, Alemania). La TIBC se halló por métodos indirectos a partir de la transferrina y la sideremia. La saturación de transferrina resultó del cociente entre el hierro sérico y la TIBC, expresado como porcentaje.

En la **tabla 1** se muestran los límites inferiores de la normalidad de los parámetros bioquímicos del metabolismo

férrico utilizados por algunos de los grupos de investigación más reconocidos. La heterogeneidad en estos puntos de corte ha dado lugar a que en este estudio se considerara relevante realizar 5 análisis diferentes para su comparación, enumerados del I al V<sup>1,13-18</sup>. En el caso de los parámetros hematológicos que definen la anemia, estos criterios se ciñen a los publicados por Dallman<sup>19</sup>.

### Grupos diagnósticos

La definición de los grupos diagnósticos según el estadio del hierro en cada análisis se estableció previamente<sup>13,14,16</sup>: a) depleción de los depósitos de hierro o ferropenia latente: expresada como un valor de ferritina plasmática disminuido; b) déficit de hierro o ferropenia: cuando, además de depleción de los depósitos de hierro, hubiera ferropenia plasmática o manifiesta (lo que conlleva decremento en la saturación de transferrina); c) anemia ferropénica: cuando aquel valor de hemoglobina inferior a una desviación estándar (DE) de -2 de la media para la edad y el sexo se acompañara de ferropenia manifiesta; d) anemia no ferropénica: cifra de hemoglobina inferior a una DE de -2 de la media para la edad y el sexo sin anomalías en los parámetros del metabolismo férrico, y e) normal: sin alteraciones en los valores hematológicos y bioquímicos del metabolismo del hierro.

### Análisis estadístico

Se aplicaron el test de la t de Student, el test de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher para determinar la significación estadística de las diferencias observadas en las distribuciones de las variables entre grupos diagnósticos. El análisis de las curvas ROC (*receiver operating characteristics* ‘características operativas del receptor’) se utilizó para determinar el poder discriminativo global del CHR para detectar déficit de hierro con o sin anemia y la sensibilidad y la especificidad de diferentes puntos de corte del CHR.

### Software

Los datos del estudio se recogieron mediante el programa de base de datos Access versión 2.0 (Microsoft Corporation, Redmond, Estados Unidos) y se procesaron estadísticamente mediante los programas SAS System versión 8.02 (SAS Institute, Cary, Estados Unidos) y GraphROC para Windows versión 2.0 (Kairisto & Poola, Turku, Finlandia).

**Tabla 1** Puntos de corte (límites inferiores de la normalidad) para el diagnóstico bioquímico de ferropenia

Parámetro	Análisis I <sup>13,14</sup>	Análisis II <sup>15</sup>	Análisis III <sup>16</sup>	Análisis IV <sup>17,18</sup>	Análisis V <sup>1</sup>
Ferritina (ng/ml)	<12	<72 meses: 10 ≥72 meses: 12	10	12	
Saturación de transferrina (%)	<10	<36 meses: 10 36-71 meses: 12 ≥72 meses: 14	6-59 meses: 12 60-131 meses: 14 ≥132 meses: 16	15	20

## Resultados

Se seleccionó a 263 sujetos de los cuales se descartaron 26 sujetos por falta de datos, bien en el cuestionario o bien analíticos. Se consideró apto para el estudio a 237 niños, 144 (60,76%) procedían de la consulta de Pediatría de atención primaria y 93 (39,24%) de la consulta externa de Pediatría general del centro terciario de referencia del área. La relación entre varones y mujeres fue de 1,08:1 y la edad media de los sujetos fue de 63,71 meses (de 6 a 168 meses).

Se consideró a todos los sujetos como una única muestra para los estudios posteriores debido a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en las características recogidas en el cuestionario.

En cada análisis (I al V), y de acuerdo con los puntos de corte de los parámetros bioquímicos y hematológicos, los sujetos se clasificaron en 5 grupos diagnósticos según las definiciones expuestas previamente.

Se halló un valor del CHr menor en los grupos diagnósticos con déficit de hierro y con anemia ferropénica que en los restantes grupos, con una diferencia media de entre 2 y 3,5 pg (tabla 2). Esta diferencia fue estadísticamente significativa cuando se compararon los grupos de sujetos con déficit de hierro o con anemia ferropénica frente a aquéllos con anemia no ferropénica o normales. La cifra del CHr fue discretamente inferior en el grupo con depleción de hierro que en los grupos de sujetos normales o con anemia no ferropénica, sin alcanzar esta diferencia significación estadística. A pesar de la variedad de puntos de corte empleados para definir los estados patológicos de déficit de hierro y de anemia ferropénica, estos grupos diagnósticos presentaron un CHr inferior a 25 pg en todos los análisis, mientras que en los grupos de sujetos con anemia no ferropénica o normales, el CHr fue igual o superior a esta cifra.

Se contrastó la igualdad de medias del CHr según el tramo de edad, y se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 3), reflejo de la diferente prevalencia de déficit de hierro en los distintos tramos de edad. La diferencia entre medias del CHr fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) al comparar el tramo de niños menores de 24 meses con los tramos de niños mayores de 47 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media del CHr para la variable sexo.

A continuación se analizaron los parámetros estadísticos sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de verosimilitud positivo y negativo, de distintos puntos de corte del CHr para identificar el déficit de hierro aislado, el déficit de hierro con o sin anemia y la anemia ferropénica en cada uno de los análisis enumerados

del I al V. Se eligió como punto de corte una cifra de 25 pg por presentar una sensibilidad y una especificidad óptimas para identificar la ferropenia (tabla 4).

La sensibilidad media de la cifra del CHr de 25 pg para identificar el déficit de hierro fue del 86%; para identificar el déficit de hierro con o sin anemia, del 88,8%, y para identificar la anemia ferropénica, del 97,4%. La especificidad media de esta cifra del CHr para identificar el déficit de hierro aislado y el déficit de hierro con o sin anemia fue del 81,4% y para identificar la anemia ferropénica, del 77,6%. Su sensibilidad global para identificar la ferropenia fue del 90,7% y su especificidad, del 80,1%.

Al considerar una cifra del CHr de 26 pg como punto de corte en el análisis V, se observó una menor eficiencia en la identificación del déficit de hierro aislado, del déficit de hierro con o sin anemia y de la anemia ferropénica. En los demás estudios la eficiencia de un valor del CHr de 26 pg para identificar la ferropenia, su sensibilidad y su especificidad quedaban fuera de márgenes aceptables. Entre las cifras del CHr de 25,5 pg y de 26 pg aumentaba la sensibilidad a expensas de una disminución importante de la especificidad y disminuía el valor predictivo positivo con un aumento discreto del valor predictivo negativo.

El valor predictivo negativo medio del valor del CHr correspondiente a 25 pg fue 1 en el caso de identificar la anemia ferropénica, 0,94 para identificar el déficit de hierro con o sin anemia y 0,95 para el déficit de hierro aislado (tabla 4).

Se obtuvieron unas curvas ROC crecientes, la media del área bajo la curva ROC para un CHr de 25 pg fue de 0,91, tanto en el caso de identificar el déficit de hierro con o sin anemia como el déficit de hierro o la anemia ferropénica (tabla 4).

**Tabla 3** Media y desviación estándar del contenido de hemoglobina reticulocitaria en los sujetos según los distintos tramos de edad

Edad	CHr (pg) media	Desviación estándar
<24 meses	24,30	2,11
24-35 meses	25,09	1,56
36-47 meses	24,92	2,11
48-71 meses	26,07	1,13
72-95 meses	26,10	1,79
96-119 meses	26,31	1,86
120-144 meses	26,03	1,98
≥ 144 meses	26,66	1,22

CHr: contenido de hemoglobina reticulocitaria.

**Tabla 2** Media del contenido de hemoglobina reticulocitaria en los diferentes grupos diagnósticos según los distintos análisis

	Depleción de hierro	Déficit de hierro	Anemia ferropénica	Anemia no ferropénica	Normal
Análisis I	24,68	22,31	22,54	25,34	25,81
Análisis II	25,10	22,72	22,88	25,77	25,83
Análisis III	25,35	22,84	22,88	25,97	26,09
Análisis IV	25,07	23,11	23,17	26,11	26,33
Análisis V		23,98	23,35	26,36	26,56

**Tabla 4** Sensibilidad y especificidad medias, valor predictivo negativo y área bajo la curva de características operativas del receptor para un valor de contenido de hemoglobina reticulocitaria de 25 pg según los distintos análisis y los grupos diagnósticos con ferropenia

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPN	Área bajo la curva ROC
<i>Déficit de hierro</i>				
Análisis I	100	72	1,00	0,91
Análisis II	85	74	0,98	0,89
Análisis III	89	80	0,96	0,93
Análisis IV	86	86	0,95	0,94
Análisis V	70	95	0,84	0,88
<i>Déficit de hierro con o sin anemia</i>				
Análisis I	100	72	1,00	0,91
Análisis II	90	74	0,98	0,88
Análisis III	92	80	0,96	0,93
Análisis IV	88	86	0,95	0,94
Análisis V	74	95	0,83	0,90
<i>Anemia ferropénica</i>				
Análisis I	100	71	1,00	0,90
Análisis II	100	74	1,00	0,89
Análisis III	100	80	1,00	0,93
Análisis IV	93	69	1,00	0,84
Análisis V	94	94	0,99	0,98

ROC: receiver operating characteristics 'características operativas del receptor'; VPN: valor predictivo negativo.

## Discusión

Una de las mayores dificultades de las pruebas de laboratorio actuales que evalúan el metabolismo férrico estriba en detectar a los individuos con déficit de hierro que presentan depósitos de hierro vacíos sin anemia ferropénica. El parámetro hematológico CHR ha demostrado ser más útil que los índices hematológicos y bioquímicos tradicionales, incluso mejor que el novedoso parámetro receptor soluble de la transferrina para detectar el déficit de hierro antes de su progresión a anemia<sup>1,20</sup>.

El CHR se ha investigado principalmente en pacientes con hemodiálisis crónica<sup>7,10</sup>. Este parámetro es un indicador precoz de déficit de hierro funcional en pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana porque detecta la presencia de una eritropoyesis restringida en hierro<sup>7,9,21,22</sup>, y monitoriza la respuesta a la ferrotterapia<sup>23</sup>. También es un parámetro sensible para detectar tempranamente el prendimiento del trasplante de médula ósea<sup>24</sup>. Se ha estudiado su aplicación en pacientes quirúrgicos<sup>25</sup> y de cuidados intensivos para identificar la presencia de ferropenia<sup>26</sup>. Esta prueba es especialmente útil en situaciones en que ciertas enfermedades pueden motivar el aumento de los reactantes de fase aguda.

En esta muestra, el análisis de diferentes puntos de corte del CHR para identificar el déficit de hierro, la anemia ferropénica o el déficit de hierro con o sin anemia revela que a medida que asciende el valor del punto de corte del CHR aumenta la especificidad, y no se diagnostica de déficit de hierro o de anemia ferropénica erróneamente a ningún sujeto. Esto sucede a costa de descender de manera significativa la sensibilidad, por lo que, si se estableciera como punto de corte una cifra

elevada del CHR, algunos sujetos con déficit de hierro o con anemia ferropénica no se identificarían; es decir, aumentarían los falsos negativos. A la inversa, si desciende el punto de corte del CHR, la sensibilidad llega al 100%, con lo que ningún sujeto con déficit de hierro o con anemia ferropénica escaparía al diagnóstico; pero disminuiría la especificidad, con lo que se tratarían innecesariamente individuos sanos a los que se habría diagnosticado erróneamente de déficit de hierro o de anemia ferropénica. En definitiva, un punto de corte bajo del CHR aumenta los falsos positivos.

La elección del punto de corte óptimo se basa en la importancia relativa que tenga realizar un diagnóstico falso positivo o falso negativo. El valor del CHR elegido como punto de corte que corresponde a 25 pg es el que presenta en este estudio una mejor combinación de sensibilidad y especificidad, por lo que se considera que su rendimiento diagnóstico es el más adecuado. Debido a las potenciales consecuencias negativas de la falta de hierro, interesa una prueba muy sensible con un elevado valor predictivo negativo cuya mayor aplicabilidad sea como prueba de cribado, como corresponde al punto de corte del CHR elegido en este estudio.

No se identificó un punto de corte del CHR que diferenciara entre el estado de déficit de hierro y el de anemia ferropénica. Esto se debe a que el CHR refleja probablemente la eritropoyesis restringida en hierro, sin diferenciar el rango de ferropenia desde el déficit de hierro a la anemia ferropénica, o bien a que el tamaño de la muestra fue insuficiente para identificar esta diferencia. Definirá la anemia ferropénica una hemoglobina por debajo de una DE de  $-2$  de la media para la edad y el sexo del sujeto, junto con un valor del CHR disminuido.

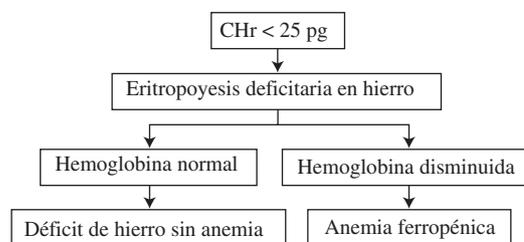
La medición del CHR es más estable que la del VCM reticulocitario o la de la CHCM reticulocitaria, porque, si se demora el análisis una vez obtenida la muestra, la modificación en el contenido de agua del reticulocito puede afectar al VCM reticulocitario y a la CHCM reticulocitaria, pero no al CHR<sup>10</sup>. Sólo 2 condiciones se han asociado a un CHR equívoco: la megaloblastosis y la talasemia. En el primer caso aparece un CHR falsamente elevado debido a la presencia de reticulocitos de gran tamaño<sup>24,27</sup>. En el contexto de una talasemia, la hipocromía y la microcitosis afectan igualmente a los eritrocitos y a los reticulocitos y se expresan como un descenso del CHR<sup>1,24</sup>. Para realizar el diagnóstico diferencial con la talasemia serán de ayuda los índices de D'Onofrio et al<sup>28</sup> y de Mentzer<sup>29</sup>.

La cifra del CHR de 25 pg, considerada punto de corte para la identificación de la ferropenia en esta muestra, es ligeramente inferior a la cifra sugerida por Brugnara et al, que fue de 26 pg<sup>1</sup>. Debido a la ausencia de unanimidad en los criterios bioquímicos utilizados por los diferentes autores para definir la presencia de ferodeficiencia, en este estudio se han realizado varios análisis con diferentes puntos de corte de los parámetros bioquímicos, con el propósito de aportar al estudio una mayor fiabilidad. Este estudio aporta la ventaja de que el punto de corte del CHR se ha elegido considerando globalmente estos resultados. Los autores de este artículo creen que una de las limitaciones de los estudios realizados por Brugnara et al es que se considera un solo punto de corte de la saturación de transferrina para definir la ferropenia y un solo punto de corte de la hemoglobina para diagnosticar la anemia, independientemente de la edad y el sexo del paciente, factores que condicionan el rango de normalidad de la hemoglobina<sup>1</sup>.

La introducción de métodos de citometría por flujo basados en la medición de la fluorescencia del reticulocito tras una tinción con fluorocromos que se unen al ácido ribonucleico de éste, como el oxacino 750, ha mejorado la precisión del recuento de reticulocitos<sup>30</sup>. El CHR es una determinación que está incorporada a los autoanalizadores Technicon H\*3 y Advia (Bayer Diagnostics, Tarrytown, Estados Unidos), lo que lo hace una prueba de fácil acceso, ya que se puede realizar como parte de un examen hematológico habitual. Al estar automatizada, disminuyen las posibilidades de error en la interpretación del resultado; asimismo, permite obtener el resultado en un tiempo mínimo (el mismo requerido para conocer el resultado de un hemograma) y precisa sólo una pequeña muestra de sangre (1 a 1,5 ml) recogida en tubo con EDTA tripotásico. Un parámetro equivalente, conocido como RET-Y, está disponible en los autoanalizadores Sysmex XE-2100 y XT (Sysmex, Kobe, Japón)<sup>31,32</sup>.

El panel clásico de pruebas empleado para diagnosticar el déficit de hierro incluye un hemograma y una bioquímica del metabolismo férrico que consta de la determinación del hierro sérico, transferrina, ferritina, saturación de transferrina y TIBC. La utilización del hemograma con el parámetro CHR para la detección del déficit de hierro supone un ahorro económico importante por cada determinación frente al coste del hemograma con panel bioquímico del metabolismo del hierro.

Este estudio, aunque limitado en el número de sujetos investigados, demuestra la utilidad del parámetro hematológico CHR para la detección temprana del déficit de hierro



**Figura 1** Algoritmo diagnóstico ante la presencia de un contenido de hemoglobina reticulocitaria inferior a 25 pg. Si éste se acompaña de una hemoglobina por debajo de una desviación estándar de  $-2$  de la media para la edad y el sexo del sujeto, se estaría ante una anemia ferropénica; mientras que si la hemoglobina se hallara dentro del rango de la normalidad, se estaría ante un déficit de hierro aislado. Ante la sospecha de talasemia en presencia de anemia deberá aplicarse el índice de D'Onofrio et al<sup>28</sup> o de Mentzer<sup>29</sup>.

en la infancia en España y proporciona una alternativa válida con importantes ventajas, ya mencionadas, respecto al panel bioquímico clásico (fig. 1).

## Bibliografía

1. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA*. 1999;281:2225–30.
2. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1191–5.
3. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2001;107:1381–6.
4. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jiménez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*. 1987;79:981–95.
5. Oski F, Honig A, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in non anaemic, iron deficient infants. *Pediatrics*. 1983;71:877–80.
6. Brugnara C, Hipp MJ, Irving PJ, Lathrop H, Lee PA, Minchello EM, et al. Automated reticulocyte counting and measurement of reticulocyte cellular indices. Evaluation of the Miles H\*3 blood analyzer. *Am J Clin Pathol*. 1994;102:623–32.
7. Cullen P, Söffker J, Höpfl M, Bremer C, Schlaghecker R, Mehrens T, et al. Hypochromic red cells and reticulocyte hemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:659–65.
8. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008;83:307–10.
9. Brugnara C, Colella GM, Cremins J, Langley RC, Schneider TJ, Rutherford CJ, et al. Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in normal subjects: Development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron-deficient erythropoiesis. *J Lab Clin Med*. 1994;123:660–7.
10. Fishbane S, Galgano C, Langley R, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;52:217–22.
11. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA*. 2005;294:924–30.

12. Bakr A, Sarette G. Measurement of reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in Saudi children. *Eur J Pediatr.* 2006;165:442–5.
13. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1993;329:190–3.
14. Wharton BA. Iron deficiency in children: Detection and prevention. *Br J Haematol.* 1999;106:270–80.
15. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA.* 1997;277:973–6.
16. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: Nathan DG, Oski FA editores. *Hematology of infancy and childhood.* 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p. 413–50.
17. Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. *AAm J Med.* 1964;37:62–70.
18. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: Definition and diagnosis. *J Int Med.* 1989;226:349–55.
19. Dallman PR. Normal hematologic values children. En: Rudolph A, editor. *Pediatrics.* 16 ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977 p. 1.111.
20. Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: A new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2000;37:93–130.
21. Chuang CL, Liu RS, Wei YH, Huang TP, Tarng DC. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:370–7.
22. Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:912–22.
23. Davis BH, Bigelow N, Ball ED, Mills L, Cornwell III GG. Utility of flow cytometric reticulocyte quantification as a predictor of engraftment in autologous bone marrow transplantation. *Am J Hematol.* 1989;32:81–7.
24. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen J. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 2002;99:1489–91.
25. Sowade O, Sowade B, Gross J, Brilla K, Ziemer S, Franke W, et al. Evaluation of erythropoietic activity on the basis of the red cell and reticulocyte distribution widths during epoetin beta therapy in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Haematol.* 1998;99:1–7.
26. Von Ahsen N, Müller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1999;27:2630–9.
27. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2003;49:1573–8.
28. D'Onofrio G, Zini G, Ricerca BM, Mancini S, Mango G. Automated measurement of red blood cell microcytosis and hypochromia in iron deficiency and  $\beta$ -thalassemia trait. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116:84–9.
29. Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait. *Lancet.* 1973;1:882.
30. Morris MW, Williams WJ, Nelson DA. Automated blood cell counting. En: Beutler E, editor. *Hematology.* 5 ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 3–11.
31. Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R, Farina G, Bulian P. The new reticulocyte parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100: Its use in the diagnosis and monitoring of posttreatment sideropenic anemia. *Am J Clin Pathol.* 2004;21:489–95.
32. Franck S, Linssen J, Messinger M, Thomas L. Potential utility of Ret-Y in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem.* 2004;50:1240–2.