



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DE BECKMAN COULTER Y
DEFICIENCIA DE HIERRO FUNCIONAL EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

RELATION BETWEEN BECKMAN COULTER PARAMETERS AND
FUNCTIONAL IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH DIABETES
MELLITUS TYPE 2 AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO
EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORES

CHRISTIAN ENRIQUE LEZAMA MARTINEZ
DAYANA TEOFILA SOLANO SOLANO
JOSE ARMANDO CASTILLO PARIACURI

ASESORES

PEDRO ALBERTO ARO GUARDIA

CO- ASESORES

BILLY JOEL SANCHEZ JACINTO

LIMA - PERÚ

2023

JURADO

Presidente: Dr. Victor Neyra Chagua
Vocal: Mg. Jose Luis Rojas Vilca
Secretario: Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta

Fecha de Sustentación: 13 de junio del 2023

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dr. Pedro Alberto Aro Guardia

Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0003-3343-7607

CO-ASESOR

Lic. TM. Billy Joel Sánchez Jacinto

Departamento Académico de Tecnología Médica / Facultad de Medicina

ORCID: 0000-0001-7106-4114

DEDICATORIA

A nuestra familia y amigos, quienes nos acompañaron en este proceso.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pedro Aro Guardia y al MSc. Billy Sánchez Jacinto por ser nuestros mentores.

A la Beca de Estímulo Fernando Porturas, por hacer posible la ejecución de este proyecto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Beca de Estímulo “Fernando Porturas” 2019

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS DE BECKMAN COULTER Y DEFICIENCIA DE HIERRO FUNCIONAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	4 %
2	bdigital.unal.edu.co Fuente de Internet	1 %
3	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1 %
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1 %
5	patents.google.com Fuente de Internet	1 %
6	www.dspace.uce.edu.ec Fuente de Internet	1 %
7	bibliotecadigital.univalle.edu.co Fuente de Internet	1 %
8	doaj.org Fuente de Internet	1 %

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
I. Introducción	1
II. Objetivos	4
III. Materiales y Métodos	5
IV. Resultados	9
V. Discusión	11
VI. Conclusiones	16
VII. Referencias Bibliográficas	17
VIII. Tablas y figuras	23
Anexos	XX

RESUMEN

Introducción: La deficiencia de hierro funcional (DHF) es frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en donde la reducción del hierro utilizado en la eritropoyesis disminuye los índices eritrocitarios pudiendo afectar a los parámetros de Beckman Coulter como el Factor de anemia microcítica (Maf[®]) y la hemoglobina de densidad baja (%LHD). **Objetivo:** Determinar la relación de los parámetros de Beckman Coulter con DHF en pacientes con ERC y Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Materiales y métodos:** Estudio transversal. Se incluyó 160 personas con ERC y DM2 que acudieron al Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON) durante el año 2022-2023 en Lima-Perú. Se tomaron datos sociodemográficos, antecedentes clínicos de importancia y de laboratorio. El diagnóstico de DHF se realizó con valores del Equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) < 29 pg. Los valores del Maf[®] y %LHD fueron calculados mediante el hemograma utilizando las siguientes fórmulas $Maf^{\circledast} = ((Hb \times VCM) / 100)$ y el $\%LHD = 100 \times \sqrt{1 - 1 / (1 + e^{(1.8(30 - CHCM))})}$. **Resultados:** El 53.1% eran del sexo femenino. La frecuencia de DHF fue 89.4%. Se encontró una relación significativa entre los índices eritrocitarios y DHF excepto con CHCM (p=0.189). Los valores de la mediana de Maf[®] de los participantes con DHF estuvieron disminuidos en comparación de las que no lo presentaban [10.1 frente 11.4; p=0.005]. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre DHF y %LHD (p=0.189). **Conclusión:** La DHF es frecuente en personas con ERC y DM2 y se asocia a Maf[®].

Palabras claves: Enfermedad renal crónica, Diabetes Mellitus tipo 2, Beckman Coulter, Ret-He.

ABSTRACT

Background: Functional iron deficiency (FID) is frequent in patients with chronic kidney disease (CKD) where the reduction of iron used in erythropoiesis decreases erythrocyte indices and may affect Beckman Coulter parameters such as microcytic anemia factor (Maf[®]) and low hemoglobin density (%LHD). **Objective:** To determine the relationship of Beckman Coulter parameters with DHF in patients with CKD and type 2 diabetes mellitus (DM2). **Methods and Materials:** Cross-sectional study. We included 160 people with CKD and DM2 who attended the Diabetes, Obesity and Nutrition Research Center (CIDON) during the year 2022-2023 in Lima-Peru. Sociodemographic data, important clinical and laboratory history were collected. The diagnosis of DHF was made with Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) values < 29 pg. Maf[®] and %LHD values were calculated by hemogram using the following formulas $Maf^{\circledast} = ((Hb \times VCM) / 100)$ and $\%LHD = 100 \times \sqrt[3]{(1 - 1 / (1 + e^{(1.8(30 - CHCM))}))}$. **Results:** 53.1% were female. The frequency of DHF was 89.4%. A significant relationship was found between erythrocyte indices and DHF except with CHCM (p=0.189). The median Maf[®] values of participants with DHF were decreased compared to those without DHF [10.1 vs. 11.4; p=0.005]. No statistically significant relationship was found between DHF and %LHD (p=0.189). **Conclusion:** DHF is frequent in people with CKD and DM2 and is associated with Maf[®].

Keywords: Chronic kidney disease, Diabetes Mellitus type 2, Beckman Coulter, Ret-He.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología en donde hay un deterioro de la tasa de filtración glomerular ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (1), siendo un problema de salud pública debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad que genera (2), teniendo una prevalencia alrededor del 10 % (3). La causa más frecuente de ERC se debe principalmente a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) entre un 30% y 50% seguido de hipertensión arterial con un 27.2% (1,4). En nuestro país, alrededor del 11% padece esta enfermedad (5), siendo la DM2 la causa más frecuente (6).

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con ERC, la cual puede ocurrir hasta en el 50% de los pacientes que no se dializan y aumenta con el estadio de ERC (7), y se puede deber a múltiples factores (8). Los factores más comunes que causan anemia son la insuficiente producción de eritropoyetina y la deficiencia de hierro (9). La deficiencia de hierro en estos pacientes se encuentra hasta un 77.9% (10) y puede ser absoluta (DHA) o funcional (DHF); en la DHA las reservas de hierro están muy reducidas o ausentes; mientras que, en la DHF las reservas de hierro son adecuadas pero su disponibilidad esta alterada y no se puede incorporar a los precursores eritroides y se observa principalmente elevación de los niveles de hepcidina (11), impidiendo la hemoglobinización normal del eritrocito y se puede deber a una inflamación subyacente (12). La anemia por DHF en estos pacientes se ha encontrado hasta en un 36.9% (13) y se ha asociado a un aumento del riesgo de mortalidad y hospitalización (14), por lo que es importante su monitoreo y manejo oportuno.

El metabolismo del hierro en estos pacientes es valorado principalmente por la ferritina y la saturación de transferrina, pero pueden verse afectados por el estado inflamatorio (15). La hemoglobina en los reticulocitos en los últimos años se ha constituido como una herramienta valiosa para el diagnóstico de deficiencia de hierro en sus diferentes estadios (16,17). Su utilidad también ha sido observada en el diagnóstico de deficiencia funcional de hierro en pacientes con procesos inflamatorios. Dinh et al (9) y Nalado et al (18) demostraron que la concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHR) tenía buena performance para el tamizaje de anemia por deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad renal en estadio final. Jamian et al (19), utilizó el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) y demostró que tenía una buena performance para valorar estado del hierro incluso siendo superior a ferritina.

Los analizadores de Beckman Coulter incluyeron los parámetros hemoglobina de densidad baja (%LHD) y factor de anemia microcítica (Maf[®]), los cuales se determinan por fórmulas matemáticas a partir de valores del hemograma (20) y han mostrado utilidad como marcador de deficiencia de hierro tanto en atletas sanos como en enfermedad cardíaca congénita (21). En niños con fiebre mediterránea familiar demostraron su uso para diferenciar deficiencia absoluta de hierro y deficiencia de hierro funcional (22). La literatura es escasa en relación a pacientes con ERC, Urrechaga et al (23-25), menciona que %LHD y Maf[®] son marcadores confiables para detección de deficiencia de hierro en pacientes con ERC o con otras patologías inflamatorias.

Los pacientes con ERC asociado a DM2 presentan como complicación frecuente anemia por deficiencia de hierro funcional siendo una causa de morbi-mortalidad (13). La hemoglobina reticulocitaria ha demostrado ser incluso superior a ferritina para evidenciar alteraciones en el metabolismo del hierro en esta población, pero como limitación tiene que solo es realizado en algunos analizadores hematológicos (26), necesiéndose encontrar marcadores de fácil acceso y bajo costo por lo que se plantea la hipótesis de que alteraciones en la Ret-He generarían cambios en los parámetros de Beckman Coulter. Tanto el Maf® como el %LHD han demostrado tener utilidad como marcador de deficiencia de hierro funcional; sin embargo, estos estudios no abarcan una población con DM2, el cual podría influenciar en el desarrollo de este. Además de que los marcadores convencionales para detectarla son ferritina y saturación de transferrina, los cuales se ven alterados por el estado inflamatorio del paciente dado por la misma enfermedad; por otro lado, nuestro estudio plantea usar la prueba de hemoglobina reticulocitaria para detectar deficiencia de hierro funcional, debido a que no se ve influenciado por procesos inflamatorios; por lo que el presente estudio tiene como objetivo encontrar la relación de DHF con Maf® y %LHD en personas con ERC y DM2.

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la relación entre los parámetros de Beckman Coulter con la deficiencia de hierro funcional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en el Centro de Investigación de Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON) durante el 2022.

Objetivos específicos:

1. Determinar la relación entre deficiencia de hierro funcional y las variables sociodemográficas como sexo y edad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en el CIDON durante el 2022.
2. Determinar la relación entre deficiencia de hierro funcional y los antecedentes clínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en el CIDON durante el 2022.
3. Determinar la relación entre deficiencia de hierro funcional y los parámetros del hemograma de la serie eritroide en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con enfermedad renal crónica en el CIDON durante el 2022.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio no experimental descriptivo de corte transversal.

3.2 Población y lugar de estudio

Personas con ERC y DM2 que acudieron al CIDON en Lima, Perú durante los meses de agosto del 2022 y enero del 2023.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Personas mayores de 18 años.
- Personas con ERC y DM2 con una TFG < 60 ml/min/1.73 m² según historia clínica.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Personas con antecedentes de hemoglobinopatías, enfermedades inmunológicas o algún tipo de malignidad según historia clínica.
- Personas con una TFG < 15 mL/min/1.73 m² según historia clínica.
- Personas con terapia de reemplazo renal según historia clínica.
- Personas con tratamiento de corticoesteroides y/o inmunosupresores según historia clínica.
- Personas que presente un VCM > 100 fL en el hemograma.
- Personas con alguna evidencia de sangrado, infección o transfusión sanguínea en los últimos 6 meses según historia clínica.

3.3 Tamaño muestral

Se usó el software OpenEpi versión 3.01 (ANEXO 1) para calcular el tamaño de muestra y la potencia estadística para comparar dos promedios. Se hicieron dos

cálculos muestrales para los parámetros de Beckman Coulter, tanto para el Maf[®] como para %LHD. En ambos cálculos se usó:

- Potencia: 80%
- Razón: 1
- Intervalo de confianza: 95%

Con respecto al tamaño de muestra del Maf[®] (22), se usó:

- Grupo sin deficiencia de hierro
 - Promedio: 11.4
 - Desviación estándar: 1.5
- Grupo con deficiencia de hierro
 - Promedio: 10.7
 - Desviación estándar: 1.5

Con respecto al tamaño de muestra del %LHD (22), se usó:

- Grupo con deficiencia de hierro
 - Promedio: 5.1
 - Desviación estándar: 2.3
- Grupo sin deficiencia de hierro
 - Promedio: 3.2
 - Desviación estándar: 0.4

El tamaño de muestra calculado para %LHD fue de 24; en cambio, para el Maf[®] fue de 146. Debido a que el valor del %LHD es menor que el de Maf[®], se decidió incluirlo dentro de este. Además, se consideró una tasa anticipada de rechazo del 10%, por lo que se estableció usar un tamaño de muestra de 160. Además, se usó un muestreo aleatorio simple.

3.4 Instrumento de investigación

Se usó una ficha de recolección (ANEXO 2) con el fin de anotar los datos necesarios para el estudio. Dicha ficha usó un formato de codificación numérica para la muestra de cada paciente. El uso de sus muestras en el estudio fue anónimo para evitar identificar al paciente en el instrumento; todo ello para preservar la intimidad de los participantes. Además, acotar que se usaron datos de sus historias clínicas.

3.5 Procedimientos

Los datos demográficos básicos (edad y sexo), antecedentes de importancia (uso de medicamentos, uso de agentes estimulantes de eritropoyetina y estadio de la ERC) y resultados de laboratorio de los últimos 3 meses (TFG, creatinina, glucosa basal y hemoglobina glicada (HbA1c)) fueron obtenidos de la historia clínica del participante. El conteo de células sanguíneas y equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) se obtuvo del hemograma, para esto no se pidió un ayuno previo a los participantes, tampoco se modificó la terapia antidiabética ya que no fue posible un seguimiento estrecho. Se tomó una muestra de 3 cc de sangre venosa en un tubo con anticoagulante Ácido Etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3). La muestra fue procesada en el analizador hematológico Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Japón) según las instrucciones del fabricante, el cual emplea el método de citometría de flujo fluorescente. El instrumento da resultados para el número absoluto de hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), VCM (fL), HCM (pg), CHCM (g/dL) y Ret-He (pg). Los resultados fueron validados con controles de calidad interno en 3 niveles. El Ret-He en dicho equipo tiene una precisión de $r \geq 0.9$ y con un coeficiente de variación de 5% o menos, según el manual del equipo. Los valores del Maf[®] y %LHD fueron calculados mediante los valores de

hemograma usando las siguientes formulas $Maf^{\text{®}} = ((Hb \times VCM) / 100)$ y el $\%LHD = 100 \times \sqrt{1 - 1 / (1 + e^{(1.8(30 - CHCM))})}$ (20).

3.6 Aspectos Éticos

Los participantes firmaron un consentimiento informado por escrito antes del inicio de este estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, Perú (Código: 104645).

3.7 Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables utilizando métodos gráficos y numéricos. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y/o porcentajes. Las variables numéricas con distribución normal se presentaron como media \pm desviación estándar, mientras que aquellas variables que no tuvieron distribución normal se mostraron como mediana y percentiles (p25-p75). En el análisis bivariado comparamos la distribución de las variables del estudio (ANEXO 3) con deficiencia funcional de hierro (categorizada utilizando un punto de corte de 29 pg para Ret-He para evaluar la significancia clínica) (12), utilizando para las variables continuas la prueba de T de Student o la prueba U de Mann-Whitney según los criterios de normalidad; además, para las variables categóricas se usó la prueba de Chi cuadrado y la prueba Exacta de Fisher, según corresponda. Los valores de $Maf^{\text{®}}$ y $\%LHD$ fueron calculados en el programa Microsoft Excel para Windows versión 10. Las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró un nivel de significancia del 5%. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA versión 17 para Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Los gráficos se realizaron en el programa GraphPad Prism Versión 8.

IV. RESULTADOS

Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con DM2 y ERC.

Participaron en este estudio un total de 160 personas con diagnóstico de DM2 y ERC que acudieron al CIDON. Algo más de la mitad de los participantes eran del sexo femenino (53.1%). La media \pm desviación estándar de la edad (años) fue 68 ± 10.1 . La mayoría de los participantes usaba al menos 1 medicamento antidiabético como parte de su tratamiento (62.5%). El estadio más frecuente de ERC fue el G3.1 con un 48.8% de las personas. La deficiencia de hierro funcional fue encontrada en el 89.4% de los participantes. La media \pm desviación estándar y mediana (p25-p75) de los valores de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla 1.

Evaluación de los parámetros de Beckman Coulter y deficiencia de hierro funcional en pacientes con DM2 y ERC

La mediana (p25-p75) de los valores de Maf[®] fue menor en los que tenían deficiencia de hierro funcional ($p=0.005$), mientras que el %LHD tuvo valores más altos en aquellos que presentaban deficiencia de hierro funcional pero no se encontró una significancia estadística ($p=0.189$) (Figura 1).

Relación entre deficiencia de hierro funcional con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con DM2 y ERC.

En la tabla 2 se observa una diferencia estadísticamente significativa entre deficiencia de funcional de hierro con la mediana (p25-p75) de la TFG ($p=0.013$) y los estadios de la ERC ($p=0.027$). Se encontró una relación significativa entre DHF

con hemoglobina ($p=0.036$), hematocrito ($p=0.017$), VCM ($p=0.009$) y HCM ($p=0.003$), pero no con el CHCM ($p=0.189$).

V. DISCUSIÓN

En este estudio investigamos la relación entre deficiencia de hierro funcional y los parámetros de Beckman Coulter en pacientes con ERC y DM2. Como hallazgo principal, encontramos que la DHF está asociada con Maf[®], mientras que no se encontró una asociación significativa con los niveles de %LHD. Además, utilizando la Ret-He se descubrió una frecuencia elevada de DHF en esta población siendo mayor a lo reportado por la literatura actual (13).

La necesidad de evaluar la deficiencia funcional de hierro en personas con ERC tiene como propósito la identificación temprana de esta alteración ya que afecta negativamente la función cardiovascular y a un mayor deterioro de la función renal (27). Nuestro estudio encuentra una frecuencia elevada de DHF. Awan et al. (14) y Plastina et al. (13) reportan frecuencias entre 19% y 36.9% respectivamente, utilizando como marcadores de diagnóstico ferritina y saturación de transferrina, sin embargo, algunos estudios han demostrado su poca idoneidad como indicadores de estado del hierro en pacientes con ERC principalmente debido a su alteración en procesos inflamatorios (28,29). La elevada frecuencia encontrada en nuestro estudio podría deberse a que se utilizó como marcador diagnóstico de DHF al Ret-He la cual se ha informado que es superior a los parámetros mencionados anteriormente para la detección temprana de esta alteración (2,30), incluso su asociación con DM2 podría ser otro factor asociado al incremento de la frecuencia de DFH ya que la elevación de las citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, disminuye la sensibilidad de los progenitores eritroides a la eritropoyetina y promueve apoptosis de eritrocitos inmaduros (31,32).

Como es de esperar las alteraciones en el estado del hierro aumentan conforme disminuye la TFG. Nuestro estudio muestra que las personas con ERC y DHF tuvieron niveles más bajos de TFG, esto es similar a lo mostrado por Fishbane et al. (33), el cual menciona que los pacientes con TFG menor de 60 ml/min/1.73 m² tenían niveles más bajos en las pruebas de hierro como ferritina y saturación de transferrina. Además, el deterioro de la función renal disminuirá los niveles de hemoglobina siendo independiente del sexo y la edad (34), lo cual concuerda con nuestros resultados que muestran una disminución significativa de la hemoglobina y hematocrito en las personas con ERC con deficiencia de hierro funcional, esto debido a una disminución en la producción de eritropoyetina y la deficiencia de hierro conllevando a la disminución de la síntesis de hemoglobina en la médula ósea (35). La característica más frecuente en estos pacientes es que los glóbulos rojos son de tipo normocítico y normocrómico (36). Nuestros datos muestran valores más bajos de las constantes corpusculares (VCM, HCM y CHCM) en aquellos con DHF, pero se encuentran en rangos normales, siendo similar a lo reportado en la literatura, en donde las posibles causas podrían ser por una duración reducida del tiempo de vida de los glóbulos rojos, pérdida de sangre y/o un aumento inadecuado de la eritropoyesis en relación con la disminución de la hemoglobina (37,38).

En este estudio se demostró que los pacientes con ERC y DM2 con deficiencia de hierro funcional presentaban valores más bajos de Maf[®]. Estudios en población sana reportan la relación de este parámetro para la valoración de deficiencia de hierro, esto es observado por Karagülle et al. (39) el cual encuentra correlaciones fuertes entre Maf[®] y ferritina ($r=0.781$ $p<0.001$) y Dopsaj et al. (21) el cual

demuestra una correlación moderada ($r=0.414$; $p<0.001$). Capel-Casbas et al. (40), encontró de la misma manera una relación entre este marcador y deficiencia de hierro funcional en mujeres ($p=0.02$). En pacientes con ERC la literatura aún es escasa con relación al Maf[®]; donde principalmente no emplean una población que curse con DM2 como en nuestro estudio. Urrechaga et al. (25) encontró una asociación significativa ($p<0.001$) entre los valores de Maf[®] y eritropoyesis con deficiencia de hierro en pacientes con ERC, incluso menciona que tendría una buena performance como prueba diagnóstica. Nuestro hallazgo es importante ya que la hemoglobina reticulocitaria puede valorar tanto hemoglobinización a nivel de la medula ósea como de los glóbulos rojos maduros haciendo que sea un marcador más importante incluso que ferritina, mientras que Maf[®] valora principalmente hemoglobinización de células maduras (21), estos resultados indicarían que este parámetro podría detectar trastornos en el metabolismo del hierro incluso antes que se manifieste la anemia sin ser afectado por procesos inflamatorios.

Diferentes estudios proponen el uso de %LHD como indicador de disponibilidad de hierro para la eritropoyesis (20,21,23). Nuestro estudio no encuentra una relación entre deficiencia de hierro funcional y %LHD. Urrechaga et al. (23), en su estudio en una población con anemia por deficiencia de hierro y anemia por enfermedad crónica acompañado de anemia por deficiencia de hierro, no encontró una diferencia estadística ($p= 0.642$), de la misma forma Farrag et al. (41), no encontró una asociación entre deficiencia de hierro absoluta y funcional en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ($p=0.424$) utilizando %LHD. En contraste Urrechaga et al. (24), detectó diferencias significativas en los valores de %LHD al

comparar deficiencia de hierro con pacientes con anemia por enfermedad crónica y ERC ($p < 0.001$). La discordancia entre nuestros resultados podría deberse a que los pacientes con ERC habitualmente desarrollan anemia de tipo normocrómica donde HCM Y CHCM se encuentran en rangos normales, y esto principalmente debido al proceso inflamatorio subyacente en estos pacientes además de su asociación con DM2 (36) y esto se verá reflejado en el %LHD ya que en su cálculo utiliza valores de CHCM (21) esto podría ser el motivo por el cual no se encontró una relación significativa.

La deficiencia de hierro en los pacientes con ERC puede ser absoluta o funcional, y su detección es importante ya que incrementa la morbi-mortalidad (11). La deficiencia de hierro funcional puede estar relacionado a la inflamación o agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) (42), en donde el aumento de la hepcidina ha sido propuesto en su desarrollo (43). Los analizadores hematológicos Beckman Coulter han propuesto al Maf[®] y el %LHD como herramientas para detección de alteraciones en el metabolismo del hierro en diferentes poblaciones, uno de ellos pacientes con ERC (20,21). Estos parámetros se obtienen del hemograma, el Maf[®] se obtiene de la hemoglobina y el VCM permitiendo valorar modalidades anormales de glóbulos rojos mientras que el %LHD deriva del CHCM siendo un marcador de disponibilidad de hierro en los glóbulos rojos (39).

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, este estudio incluyó pacientes con ERC y DM2 de nuestra institución por lo cual nuestros resultados no podrían ser extrapolables ni representativos de la población peruana. En segundo lugar, no se realizó como parte del estudio una categorización de deficiencia de hierro absoluta, solo nos basamos en los criterios de Ret-He para DHF. En tercer lugar,

nuestro estudio no incluyó pacientes en diálisis debido al grado de compromiso renal y al aumento de mayores complicaciones pudiendo generar posibles alteraciones en los cálculos de los parámetros de Beckman Coulter. Y, finalmente, debido a la diferencia entre las frecuencias reportadas de los grupos que presentan deficiencia de hierro funcional y los que no, se obtuvo el cálculo de la potencia estadística para verificar la idoneidad de la muestra, dando un resultado de 87.78% y 95.02% para Maf® y %LHD, respectivamente. Las fortalezas de este estudio radican en primer lugar en el uso de Ret-He en nuestro medio para valorar DHF en estos pacientes siendo superior a los parámetros convencionales, además de compararlo con un marcador como Maf® que es de fácil acceso y menos costoso dando luces a otros estudios que indiquen su performance como prueba diagnóstica en estos pacientes.

VI. CONCLUSIONES

- Se encontró asociación entre la DHF y el Maf[®] en personas con ERC y DM2, mientras que para los niveles de %LHD no se encontró una asociación significativa.
- Se reportó una frecuencia elevada de DHF en personas con ERC y DM2 utilizando como marcador diagnóstico al Ret-He.
- Se encontró una asociación significativa entre DHF con hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM; pero no con el CHCM.
- Comprender esta relación permitirá que las personas con ERC y DM2 podrían tener una herramienta más sencilla y menos costosa para valorar DHF en estas personas, siempre y cuando estos resultados se confirmen con otros estudios prospectivos y comparativos para determinar su fiabilidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager K, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17088.
2. Shalahuddin M, Rosita L. Correlation between Hemoglobin Reticulocytes and Ferritin in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis at PKU Bantul. *J Berk Ked*. 2021;17(2):133-42.
3. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2015 [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542:2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
4. Amin A, Whaley A, Li S, Chen S, McCullough P, Kosiborod M. The Synergistic Relationship between Estimated GFR and Microalbuminuria in Predicting Long-term Progression to ESRD or Death in Patients with Diabetes: Results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2013;61(402):S12-23.
5. Día Mundial del Riñón: El 11 % de la población del Perú padece una enfermedad renal crónica [Internet]. Ministerio de Salud. 2022 [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/589662>

6. Herrera P, Taype A, Lazo M, Alberto E, Ortiz V, Hernandez A. Prevalence of chronic kidney disease in Peruvian primary care setting. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):246.
7. Stauffer M, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLOS ONE.* 2014;9(1):e84943.
8. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):423-35.
9. Dinh N, Cheanh S, Tran L. 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.
10. Kamil F, Dhrolia M, Hamid A, Qureshi R, Nasir K, Ahmad A. Frequency of iron deficiency anaemia in chronic kidney disease patient not on dialysis. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(7):1396-400.
11. Gafter A, Schechter A, Rozen B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44-50.
12. Camaschella C, Longo D. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43.
13. Plastina J, Obara V, Sabbatini D, Kaminami H, Vissoci E, Graciano A, et al. Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *Braz J Nephrol.* 2019;41(4):472-80.
14. Awan A, Walther C, Richardson P, Shah M, Winkelmayr W, Navaneethan S. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron

- deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021;36(1):129-36.
15. Bahrainwala J, Berns J. Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology*. 2016;36(2):94-8.
 16. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol*. 2017;106(1):116-25.
 17. Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thomé M, Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement – comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(11):1193-202.
 18. Nalado A, Mahlangu J, Duarte R, Paget G, Olorunfemi G, Jacobson B, et al. Utility of reticulocyte haemoglobin content and percentage hypochromic red cells as markers of iron deficiency anaemia among black CKD patients in South Africa. Barretti P, editor. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0204899.
 19. Jamian E, Sanip Z, Ramli M, Daud K, Mohamad S, Hassan R. Reticulocyte Haemoglobin as a Biomarker for the Detection of Iron Deficiency Anaemia in Haemodialysis Patients on Recombinant Human Erythropoietin. *J of Biomed & Clin Sci*. 2019;3(2):29-34.
 20. Singh A, Chaudhary R, Pandey H, Sonker A. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor. *Asian J Transfus Sci*. 2018;12(1):46-50.

21. Dopsaj V, Martinovic J, Dopsaj M. Early detection of iron deficiency in elite athletes: could microcytic anemia factor (Maf) be useful? *Int J Lab Hematol.* 2014;36(1):37-44.
22. Gezgin D, Kaya Z, Bakkaloglu S. Utility of new red cell parameters for distinguishing functional iron deficiency from absolute iron deficiency in children with familial Mediterranean fever. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):293-7.
23. Urrechaga E, Unceta M, Borque L, Escanero J. Low hemoglobin density potential marker of iron availability. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(1):47-51.
24. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1p1):e144-50.
25. Urrechaga E, Ajuria I, Bereciartúa E, Borque L, Escanero J. Microcytic Anemia factor (MAf) in the study of iron metabolism. Poster presented at: ISLH 2010. XXIII International Symposium on Technological Innovations in Laboratory Hematology; 2010; Brighton, UK.
26. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(5):303-8.
27. Hung S, Tarng D. Bone Marrow Iron in CKD: Correlation With Functional Iron Deficiency. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010;55(4):617-21.
28. Diebold M, Kistler A. Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric Carboxymaltose dosing. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):76.

29. Wish J, Aronoff G, Bacon B, Brugnara C, Eckardt KU, Ganz T, et al. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? *Am J Nephrol*. 2018;47(2):72-83.
30. Nguyen K, Viet H, Nguyen H, Nguyen V, Thai T, Viet T. Evaluation of Predicting the Value of the Reticulocyte Hemoglobin Equivalent for Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease Patients. *Nephro-Urol Mon*. 2022;14(2):e121289.
31. Mehdi U, Toto R. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1320-6.
32. Soliman A, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2017;88(1):112-8.
33. Fishbane S, Pollack S, Feldman H, Joffe M. Iron Indices in Chronic Kidney Disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988–2004. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):57-61.
34. Rahman A, Shanjana Y, Ahmed S, Dhama K, Hasan M, Mahmud T, et al. Hematological Abnormalities and Comorbidities Are Associated With the Severity of Kidney Disease: A Hospital-Based Cross-Sectional Study in Bangladesh. *Clin Pathol*. 2022;15:2632010X2211148.
35. Batchelor E, Kapitsinou P, Pergola P, Kovesdy C, Jalal D. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *JASN*. 2020;31(3):456-68.
36. Bhatta S, Aryal G, Kafle R. Anemia in chronic kidney disease patients in predialysis and postdialysis stages. *J Pathol Nep*. 1970;1(1):26-9.

37. Afshar R, Sanavi S, Salimi J, Ahmadzadeh M. Hematological profile of chronic kidney disease (CKD) patients in Iran, in pre-dialysis stages and after initiation of hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(2):368-71.
38. Eckardt K. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol.* 2000;53(1 Suppl):S2-8.
39. Karagülle M, Aksu Y, Vetem İ, Akay O. Clinical Significance of The New Beckman-Coulter Parameters in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *esmj.* 2022;3(3):292-6.
40. Capel M, Duran J, Diaz J, Ruiz G, Simon R, Rodriguez F, et al. Latent Iron Metabolism Disturbances in Fertile Women and Its Detection with the Automated Hematology Instrument LH750®. *Blood.* 2005;106(11):3707.
41. Farrag K, Ademaj K, Leventi E, Aksan A, Stein J. Diagnostic utility of low hemoglobin density to detect iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2021;34(4):521-7.
42. Rambod M, Kovesdy C, Kalantar K. Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in Hemodialysis Patients: The Role of Inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1691-701.
43. Weerd N, Grooteman M, Nubé M, Wee P, Swinkels D, Gaillard C. Hepcidin in chronic kidney disease: not an anaemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker. *Neth J Med.* 2015;73(3):108-18.

VIII. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con DM2 y ERC.

Característica	N(%)
Sexo	
Femenino	85 (53.1)
Masculino	75 (46.9)
Edad (años)*	68.0 ± 10.1
Medicación	
No toma	10 (6.2)
1 medicamento	100 (62.5)
2 medicamentos	47 (29.4)
3 medicamentos	3 (1.9)
Glucosa basal (mg/dL) [‡]	133 (110 - 184)
Creatinina (mg/dL) [‡]	1.4 (1.0 - 1.8)
TFG (ml/min/1.73 m ²) [‡]	43.9 (32.6 - 52.6)
Estadio de ERC	
Estadio G3.1	78 (48.8)
Estadio G3.2	49 (30.6)
Estadio G4	33 (20.6)
Agentes estimulantes de eritropoyesis	
Sí	54 (33.7)
No	106 (66.3)
HbA1c (%) [‡]	7.3 (6.6 - 8.9)
RBC (10 ⁶ /uL) [‡]	4.0 (3.7 - 4.4)
Hemoglobina (g/dL)*	11.4 ± 1.9
Hematocrito (%)*	34.9 ± 5.7
VCM (fL) [‡]	88.9 (85.6 - 92.0)
HCM (pg) [‡]	29.4 (27.9 - 30.4)
CHCM (g/dL) [‡]	32.9 (32.2 - 33.5)
Ret-He (pg) [‡]	27.2 (26.2 - 28.3)
%LHD (%) [‡]	7.3 (4.3 - 13.7)
Maf [®] [‡]	10.3 (8.8 - 11.4)
Deficiencia de hierro funcional	
Sí	143 (89.4)
No	17 (10.6)

RBC: conteo de glóbulos rojos. VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; %LHD: hemoglobina de densidad baja; Maf[®]: factor de anemia microcítica; TFG: tasa de filtración glomerular; HbA1c: hemoglobina glicada; ERC: enfermedad renal crónica. * Los parámetros que cumplieron con criterios de normalidad se muestran como media \pm desviación estándar. ϕ Los parámetros que no tuvieron una distribución normal se muestran como Mediana (p25-p75).

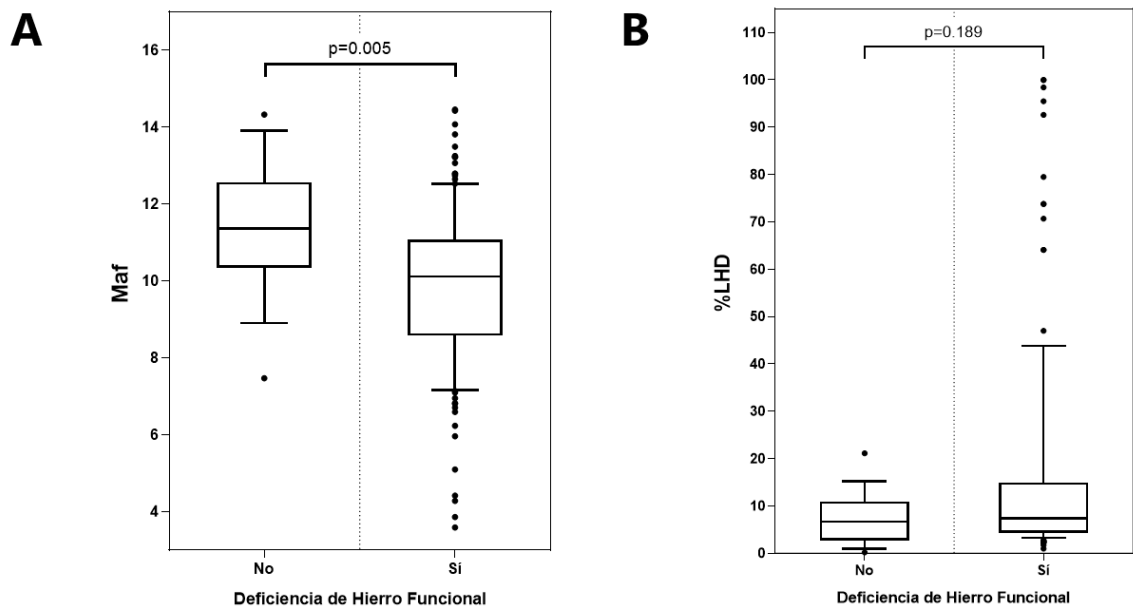


Figura 1. Evaluación de los parámetros de Beckman Coulter y deficiencia de hierro funcional en pacientes con DM2 y ERC. (A) relación entre Maf[®] y deficiencia de hierro funcional. (B) relación entre %LHD y deficiencia de hierro funcional.

Tabla 2. Relación entre deficiencia de hierro funcional con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con DM2 y ERC.

Característica	Estado del hierro		Valor de p
	Ret-He < 29 pg	Ret-He ≥ 29 pg	
Sexo			0.987
Femenino	76 (53.1)	9 (52.9)	
Masculino	67 (46.9)	8 (47.1)	
Edad (años)*	67.9 ± 10.2	69.4 ± 9.0	0.582
Medicación			0.330
No toma	10 (7.0)	0 (0.0)	
1 medicamento	90 (62.9)	10 (58.8)	
2 medicamentos	41 (28.7)	6 (35.3)	
3 medicamentos	2 (1.4)	1 (5.9)	
Glucosa basal (mg/dL) [‡]	131 (109 - 183)	176 (117 - 195)	0.151
Creatinina (mg/dL) [‡]	1.4 (1.0 - 1.8)	1.3 (0.9 - 1.5)	0.304
TFG (ml/min/1.73 m ²) [‡]	42.0 (30.5 - 52.1)	51.8 (47.3 - 55.3)	0.013
Estadio de ERC			0.027
Estadio G3.1	65 (45.4)	13 (76.5)	
Estadio G3.2	45 (31.5)	4 (23.5)	
Estadio G4	33 (23.1)	0 (0.0)	
Agentes estimulantes de eritropoyesis			0.887
Sí	48(33.6)	6 (35.3)	
No	95(56.4)	11(64.7)	
HbA1c (%) [‡]	7.2 (6.5 - 9.0)	7.6 (6.8 - 8.4)	0.614
RBC (10 ⁶ /uL) [‡]	4.0 (3.7 - 4.3)	4.3 (3.6 - 4.5)	0.337
Hemoglobina (g/dL)*	11.3 ± 1.9	12.3 ± 1.7	0.036
Hematocrito (%)*	34.5 ± 5.5	38.0 ± 6.4	0.017
VCM (fL) [‡]	88.5 (84.6 - 91.8)	91.7 (89.9 - 94.7)	0.009
HCM (pg) [‡]	29.2 (27.7 - 30.2)	30.3 (29.4 - 32.4)	0.003
CHCM (g/dL) [‡]	32.9 (32.1 - 33.5)	33.0 (32.5 - 33.7)	0.189
%LHD (%) [‡]	7.3 (4.3 - 14.9)	6.7 (3.6 - 10.5)	0.189
Maf [®] [‡]	10.1 (8.6 - 11.1)	11.4 (10.4 - 12.0)	0.005

RBC: conteo de glóbulos rojos. VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; %LHD: hemoglobina de densidad baja; Maf[®]: factor de anemia

microcítica; TFG: tasa de filtración glomerular; HbA1c: hemoglobina glicada; ERC: enfermedad renal crónica. * Los parámetros que cumplieron con criterios de normalidad se muestran como media \pm desviación estándar. \dagger Los parámetros que no tuvieron una distribución normal se muestran como Mediana (p25-p75).

ANEXOS

ANEXO 1: TAMAÑO DE LA MUESTRA PARA COMPARAR DOS MEDIAS (OpenEpi 3.01)

Tamaño muestral para la variable Maf[®]:

Tamaño de la muestra para comparar dos medias

Información de entrada			
Intervalo de confianza (2 lados)	95%		
Potencia	80%		
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)	1		
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	11.4	10.7	0.7
Desviación estándar	1.5	1.5	
Varianza	2.25	2.25	
Tamaño de muestra del grupo 1	73		
Tamaño de muestra del grupo 2	73		
Tamaño total de la muestra	146		

Diferencia entre medias

Tamaño muestral para la variable %LHD:

Tamaño de la muestra para comparar dos medias

Información de entrada			
Intervalo de confianza (2 lados)	95%		
Potencia	80%		
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)	1		
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	5.1	3.2	1.9
Desviación estándar	2.3	0.4	
Varianza	5.29	0.16	
Tamaño de muestra del grupo 1	12		
Tamaño de muestra del grupo 2	12		
Tamaño total de la muestra	24		

Diferencia entre medias

Cálculo de la potencia de la muestra para la variable Maf[®]:

Potencia para comparar dos medias

Información de entrada

Intervalo de confianza del 95% de dos colas			
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	9.9	11.3	-1.4
Tamaño de la muestra	143	17	
Desviación estándar	2.1	1.7	
Varianza	4.41	2.89	

Power = 87.78%
por el método de aproximación normal

* diferencia de Medias= (Media Grupo 1) - (Media del grupo 2)

Cálculo de la potencia de la muestra para la variable %LHD:

Potencia para comparar dos medias

Información de entrada

Intervalo de confianza del 95% de dos colas			
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia *
Media	15.7	7.5	8.2
Tamaño de la muestra	143	17	
Desviación estándar	21.8	5.6	
Varianza	475.24	31.36	

Power = 95.02%
por el método de aproximación normal

* diferencia de Medias= (Media Grupo 1) - (Media del grupo 2)

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Versión (4) - (14 de noviembre del 2021)

Código

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD: SEXO: FEMENINO MASCULINO

ANTECEDENTES EN LA HISTORIA CLÍNICA

Glucosa: _____ TFG: _____

ANTECEDENTES	SÍ	NO
Enfermedades hematológicas		
Tasa de Filtración Glomerular (TFG) < 15 mL/min/1.73 m ²		
Diálisis		
Trasplante de riñón		
Uso de corticoesteroides e inmunosupresores		
Gestantes y/o estén dando de lactar		
Cáncer		
Enfermedades inmunológicas		
Volumen medio corpuscular (VMC) > 100 fL		

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

RBC: _____

HMC: _____

Hcto: _____

CHMC: _____

Hb: _____

CHr: _____

VMC: _____

ANEXO 3: CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables dependientes e independiente				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo y escala de medición
Factor de anemia microcítica (Maf [®]) – Variable dependiente	Parámetro que mide la microcitosis de los eritrocitos	Se halla mediante el cálculo de la siguiente fórmula $\text{Maf}^{\text{®}} = \frac{(\text{Hb} \times \text{VCM})}{100}$ Empleando el valor de Hb y VCM en el hemograma	El valor no expresa unidades	Numérica De razón
Densidad baja de hemoglobina (%LHD) – Variable dependiente	Parámetro que mide la hipocromía de los eritrocitos	Hallada mediante el cálculo de la siguiente fórmula, $\% \text{LHD} = 100 \times \sqrt{1 - \frac{1}{1 + e^{(1.8(30 - \text{CHCM}))}}}$ Empleando el valor de CHCM en el hemograma	Porcentaje (%)	Numérica De razón
Deficiencia de hierro funcional – Variable independiente	Disminución de los niveles de hierro en el organismo que se mide mediante el dosaje de hemoglobina reticulocitaria	Este parámetro será determinado por el equipo hematológico Sysmex XN 1000 utilizando una metodología de dispersión frontal y fluorescencia lateral. El punto de corte es 29 pg, a valores por debajo de este se considera deficiencia de hierro funcional y	Sí No	Categórica Nominal

		a valores superiores o iguales se considera que no hay deficiencia de hierro funcional		
--	--	--	--	--

Otras co-variables				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Tipo y escala de medición
Sexo	Condición biológica con la que un sujeto nace	Datos consignados en su historia clínica	Mujer Hombre	Categórica Nominal
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente	Datos consignados en su historia clínica	Años cumplidos	Numérica de Razón
Glucosa	Carbohidrato obtenido mediante la alimentación y procesos metabólicos internos, como fuente principal de energía. Puede ser medido en suero.	Datos consignados en su historia clínica	mg/dL	Numérica de Razón
TFG	Prueba realizada que emplea orina de 24 horas, para evaluar la funcionalidad del riñón.	Datos consignados en su historia clínica	mL/min/1.73 m ²	Numérica de razón

RBC	Parámetro que mide la cantidad de eritrocitos	Corriente directa y enfoque hidrodinámico (Sysmex XN 1000)	mm ³	Numérica de Razón
Hemoglobina (Hb)	Hemoproteína encontrada dentro de los eritrocitos encargada de captar el hierro y transportarlo a todos los tejidos del cuerpo	Método SLS libre de cianuro (Sysmex XN 1000)	g/dL	Numérica de Razón
Hematocrito (Hcto)	Parámetro que mide el porcentaje que representa el volumen de glóbulos rojos con relación a la sangre total	Valor porcentual del volumen de eritrocitos con relación al total de la sangre	Porcentaje (%)	Numérica de Razón
VCM	Parámetro que mide el tamaño promedio de los eritrocitos	Parámetro calculado en el Sysmex XN 1000 por medio de la siguiente fórmula: VCM = (Hcto/RBC) x 10	fL	Numérica de Razón
HCM	Parámetro que mide la cantidad de hemoglobina por hematíe	Parámetro calculado en el Sysmex XN 1000 por medio de la siguiente fórmula:	pg	Numérica de Razón

		$\text{HCM} = \frac{(\text{Hb}/\text{RBC}) \times 10}{10}$		
CHCM	<p>Parámetro que mide la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño del eritrocito</p>	<p>Parámetro calculado en el Sysmex XN 1000 por medio de la siguiente fórmula:</p> $\text{CHCM} = \frac{(\text{Hb}/\text{Hcto}) \times 100}{100}$	g/dL	Numérica de Razón
Hemoglobina reticulocitaria	<p>Parámetro que mide el contenido de hemoglobina en los reticulocitos que sirve para detectar deficiencia de hierro de manera temprana</p>	<p>Parámetro calculado por citometría de flujo fluorescente en el equipo Sysmex XN 1000</p>	pg	Numérica de Razón