



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**UTILIDAD DE LA HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA
PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO FÉRRICO EN
DONANTES DE SANGRE**

**UTILITY OF RETICULOCYTE HEMOGLOBIN FOR THE
ASSESSMENT OF THE FERRIC STATUS IN BLOOD
DONORS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
HEMOTERAPIA Y BANCO DE SANGRE**

AUTORA:

VILMA DORIS MERCADO TUNQUE

ASESOR:

BILLY JOEL SÁNCHEZ JACINTO

LIMA - PERÚ

2023

ASESOR DE TRABAJO ACADÉMICO

Lic. Billy Joel Sánchez Jacinto

ORCID: 0000-0001-7106-4114

DEDICATORIA.

Dedico este trabajo a mi familia porque todo lo que realizo es para dejar legado en ella.

AGRADECIMIENTO.

Agradecimiento a Dios, el autor de mi vida que me da la fuerza para continuar, a mi esposo y mis hijos por su apoyo a alcanzar mi meta.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Declaro que esta monografía es original y se ha reconocido el uso del trabajo de otros autores donde corresponda.

Se ha seguido los lineamientos respectivos para respetar la ética en investigación y que el mismo será utilizado para obtener un Título de Segunda Especialidad.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

UTILIDAD DE LA HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA PARA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO FÉRRICO EN DONANTES DE SANGRE

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|----------|---------------------------------------------------|----------------|
| 1 | docs.bvsalud.org Fuente de Internet | 9 % |
| 2 | www.elsevier.es Fuente de Internet | 4 % |
| 3 | www.scielo.org.co Fuente de Internet | 2 % |
| 4 | www.rbac.org.br Fuente de Internet | 1 % |
| 5 | bioline.org.br Fuente de Internet | 1 % |
| 6 | www.scielo.org.pe Fuente de Internet | 1 % |
| 7 | es.scribd.com Fuente de Internet | <1 % |
| 8 | pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet | <1 % |
| 9 | worldwidescience.org Fuente de Internet | |

TABLA DE CONTENIDOS

| | Pág. |
|-------------------------------------------|-------------|
| Carátula | |
| Asesores | |
| Dedicatoria y agradecimiento | |
| Declaración del autor | |
| Tabla de contenidos | |
| Resumen | |
| Introducción | 1 |
| Objetivos | 4 |
| Cuerpo | 5 |
| 1. Metabolismo del hierro | 5 |
| 1.1. Absorción de hierro | 6 |
| 1.2. Transporte de hierro | 7 |
| 1.3. Almacenamiento y reciclaje de hierro | 8 |
| 2. Deficiencia de hierro | 9 |
| 2.1. Déficit absoluto de hierro. | 9 |
| 2.2. Deficiencia de hierro funcional | 10 |
| 3. Determinación del estado férrico | 10 |
| 3.1. Métodos directos | 10 |
| 3.2. Métodos indirectos | 12 |
| 4. Hemoglobina reticulocitaria | 15 |
| 4.1. Definición | 15 |

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2. Determinación de la hemoglobina reticulocitaria | 16 |
| 4.3. Utilidad clínica de la hemoglobina reticulocitaria | 18 |
| 5. Utilidad de la hemoglobina reticulocitaria en banco de sangre | 18 |
| Conclusiones | 21 |
| Referencia bibliográfica | 22 |
| Anexos | |

RESUMEN

La hemoglobina reticulocitaria (Hb-ret) es un nuevo parámetro hematológico muy útil en el diagnóstico precoz de anemia por deficiencia de hierro que puede usarse de manera rutinaria en los donantes de sangre. Es importante detectar la deficiencia férrica en donantes de sangre para prevenir el desarrollo de un cuadro de anemia ferropénica. Sin embargo, la detección temprana es difícil utilizando parámetros hematológicos y bioquímicos convencionales.

La presente revisión bibliográfica tiene por objetivo proporcionar información general sobre la utilidad de la Hb-ret para la evaluación del estado férrico de donantes de sangre.

La revisión de información monográfica se basó en la recopilación de publicaciones de carácter científico-técnico de artículos de revistas, libros, tesis, simposios, referidos a la temática de la monografía.

La monografía parte de los procesos básicos involucrados en el metabolismo de hierro, para posteriormente tratar acerca del significado clínico de la deficiencia de hierro y de las magnitudes laboratoriales para la exploración de la ferropenia y; por último, abarca el tema central que es la utilidad de la hemoglobina reticulocitaria en la evaluación del estado férrico en donantes de sangre.

La hemoglobina reticulocitaria se establece como un instrumento útil para el manejo de la deficiencia de hierro y anemia ferropénica en donantes de sangre; adicionalmente, nos indica su estatus férrico después de una donación y la

reposición de sus depósitos de hierro, lo que podría servir además para hacer un seguimiento a los donantes a repetición.

Palabras claves: Anemia ferropénica, donante de sangre, hemoglobina.

ABSTRACT

Reticulocyte hemoglobin (Hb-ret) is a new hematological parameter very useful in the early diagnosis of iron deficiency anemia that can be used routinely in blood donors. It is important to detect iron deficiency in blood donors to prevent the development of iron deficiency anemia. However, early detection is difficult using conventional hematological and biochemical parameters.

The purpose of this bibliographical review is to provide general information on the utility of Hb-ret for the evaluation of the iron status of blood donors.

The review of monographic information was based on the compilation of scientific-technical publications of journal articles, books, theses, symposiums, referring to the theme of the monograph.

The monograph starts from the basic processes involved in iron metabolism, to later deal with the clinical significance of iron deficiency and the laboratory magnitudes for the exploration of iron deficiency and; Lastly, it covers the central theme, which is the usefulness of reticulocyte hemoglobin in the evaluation of iron status in blood donors.

Reticulocyte hemoglobin is established as a useful instrument for the management of iron deficiency and iron deficiency anemia in blood donors; Additionally, it indicates their iron status after a donation and the replacement of their iron stores, which could also be used to monitor repeat donors.

Keywords: iron deficiency anemia, blood donor, hemoglobin.

INTRODUCCION

La anemia ferropénica es el tipo de anemia más común a nivel mundial. En esta existe restricción de hierro, la cual puede surgir de una deficiencia absoluta de hierro, una deficiencia funcional o por secuestro de hierro en procesos inflamatorios (1).

La deficiencia de hierro o ferropenia es una condición clínica en la cual se presenta una disminución de hierro corporal que de manera progresiva puede desencadenar anemia ferropénica. Estas repercusiones sistémicas podrían llegar a ser irreversibles. La anemia se produce por una reducción de los valores de hemoglobina ocasionando baja perfusión de oxigenación hacia los tejidos. Los síntomas incluyen fatiga, palidez, dificultad para respirar, confusión, mareos y taquicardia (2).

La prueba hematológica de laboratorio que evalúa a los individuos con ferropenia se denomina hemograma, que contiene los parámetros más significativos: El valor de la hemoglobina, hematocrito, el conteo de eritrocitos, la medición de la hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio y la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE). Adicionalmente, existen los marcadores bioquímicos: Hierro sérico, la ferritina y transferrina (3).

Actualmente, con la evolución de la tecnología, algunos autoanalizadores hematológicos incluyen nuevos parámetros al hemograma. Uno de ellos es la hemoglobina reticulocitaria, que ha demostrado ser más eficaz en detectar las etapas

iniciales de la ferropenia en comparación con los índices hematológicos y pruebas bioquímicas tradicionales (4).

La hemoglobina reticulocitaria (Hb-ret) es una medida celular directa de la incorporación del hierro en la hemoglobina de los reticulocitos (eritrocitos en desarrollo) y evidencia la producción de la hemoglobina en los precursores eritroides, además de proveer una estimación actual de la acción de la médula ósea reflejando el balance entre el hierro corporal y la eritropoyesis (4).

Estudios analíticos y revisiones sistemáticas evidencian que la Hb-ret es un instrumento útil para el manejo de la ferropenia y la anemia ferropénica incluso antes de presentarse variaciones en la morfología de los glóbulos rojos (3,5,6).

La Hb-ret se constituye como un parámetro directo muy útil para el diagnóstico temprano de la deficiencia de hierro a comparación de otros marcadores tradicionales utilizados para el estudio del estado férrico corporal como la biopsia ósea o los marcadores bioquímicos. La determinación de Hb-ret es menos invasiva que el examen de hierro en médula ósea; además, no está influenciado por factores como estados inflamatorios, variación diurna o la disminución de la función hepática; su determinación se obtiene de manera práctica dado que es un componente disponible en el hemograma convencional de los actuales equipos automatizados (7).

Para la evaluación del estado férrico de posibles donantes de sangre se emplean los marcadores tradicionales hematocrito y hemoglobina; sin embargo, estos parámetros no evalúan en tiempo real la actividad de la médula ósea y no evidencian el equilibrio entre el hierro y la eritropoyesis, además de tener baja sensibilidad para

detectar deficiencia de hierro en etapas tempranas. La determinación de la Hb-ret es muy importante para la evaluación de donantes de primera vez, ya que es posible hallar valores aceptables de hemoglobina/hematocrito para la donación de sangre con depósitos de hierro disminuidos, que podrían ser detectados con la determinación de la Hb-ret. Así mismo, en donantes repetitivos, el uso de la Hb-ret constituye una herramienta valiosa para monitorear el estado férrico del donante y evitar posibles complicaciones. La determinación de Hb-ret nos indica el estatus férrico del donante de sangre antes de una donación y el periodo de reposición de sus depósitos férricos, lo que ayuda a realizar un seguimiento en sus donaciones futuras (5,6).

Objetivo

Describir la utilidad de la hemoglobina reticulocitaria como método para la evaluación del estado férrico en donantes de sangre.

Cuerpo

1.-Metabolismo del hierro

El hierro es un metal esencial para los seres vivos, cumple diversos roles metabólicos, como elemento activo en la cadena transportadora de electrones en el desarrollo de respiración celular, interviene en la formación de ácidos nucleicos y participa en el transporte y suministro de oxígeno a los tejidos, así mismo, el hierro es un cofactor inorgánico de enzimas como las oxidasas, peroxidasas, catalasas e hidroxilasas, también es un constituyente esencial de proteínas transportadoras como la transferrina, la hemoglobina y mioglobina (1,9,12).

El contenido de hierro total en hombres es de 4 a 5 gramos, mientras que en las mujeres el contenido de hierro se mantiene entre 3,5 a 4 gramos. El hierro funcional ubicado esencialmente en la hemoglobina de los hematíes circulantes en la médula ósea específicamente en los precursores eritroides y en la mioglobina, abarcan aproximadamente el 60 a 70 % del contenido de hierro total, mientras que el 30 a 40% restante es depositado en las células del hígado y en el sistema reticuloendotelial (SRE) bajo la forma de ferritina y hemosiderina. Solo el 0,1 al 0,2% circula en el plasma unido a la transferrina (1,12).

Cuando el organismo no tiene la capacidad de mantener constante la concentración de hierro a consecuencia de pérdidas incrementadas, en caso de insuficiente ingreso por la dieta o al haber una disminución del uso del hierro periférico que se absorbe a nivel intestinal, se dan diferentes trastornos clínicos que afectan la salud de los individuos (2,12).

El hierro tiene la propiedad de donar o aceptar un electrón, lo que resulta que este puede encontrarse en dos estados oxidativos: La forma férrica (hierro III) y la forma

ferrosa (hierro II). Cuando existe una sobrecarga de hierro y este no se encuentra unido a proteínas, se produce una gran cantidad de radicales hidroxilos que oxidan los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de las células. Esto se puede traducir en un estrés oxidativo y muerte celular, es por ello, que su balance debe estar estrictamente regulado por circuitos homeostáticos muy precisos. Uno de los principales reguladores del metabolismo del hierro es la acción de una proteína pequeña de 25 aminoácidos denominada hepcidina, que es sintetizada por los hepatocitos. La síntesis de esta proteína está relacionada al estado del hierro en el organismo: Un aumento de este aumenta la síntesis de hepcidina y en el caso de una disminución de hierro, ocurre el caso contrario, es decir, la síntesis de hepcidina es nula o muy baja. Esto se da debido a que la hepcidina da respuesta a las modificaciones de la situación basal de hierro y evita así su sobrecarga y toxicidad (8,9).

1.1.Absorción de hierro

La cantidad de hierro absorbida diariamente por los enterocitos duodenales a través de una dieta estándar es de 1 a 2 mg. Existen dos formas en la que el hierro se puede presentar en los alimentos: el hierro que se encuentra asociado al grupo químico hemo (hierro hemínico) y el hierro libre con sus dos estados de oxidación +2 y +3 (hierro no hemínico). En el caso del hierro hemínico, se plantea que su absorción o internalización se realiza a través de la membrana apical del enterocito mediada por una proteína transportadora del hemo para que, posteriormente, el grupo hemo sea hidrolizado por una enzima, la hemoxigenasa 1 y así liberar el hierro ferroso (+2) de la estructura tetrapirrólica. En el caso del hierro no hemínico, al inicio el hierro férrico cambia a hierro ferroso por acción de otra enzima, la reductasa citocromo B

duodenal. El hierro ferroso originado es llevado al interior del enterocito por el transportador de metales divalentes 1. Una vez que el hierro se encuentra en el interior del enterocito, dependiendo de las exigencias de hierro corporal, puede ser almacenado (en forma de ferritina o hemosiderina) o también puede pasar a la circulación sanguínea por intermedio de una proteína transportadora situada en la membrana basolateral de los enterocitos o macrófagos, denominada ferroportina. En el último paso del proceso de absorción, se requiere la acción de una oxidasa homóloga a la ceruplasmina: La hefestina, la cual oxida el hierro ferroso a hierro férrico. La forma férrica (+3) se une a la apotransferrina circulante proveniente del hígado, convirtiéndose en transferrina circulante y, de esta forma, el hierro es transportado a los tejidos periféricos por medio de la interacción con los receptores de transferrina celular (9,10).

El transporte del hierro por la membrana basolateral del enterocito por intermedio de la ferroportina es regulado por la acción de la hepcidina. Esta hormona se une a la ferroportina produciendo la internalización del receptor a través de una vesícula. Finalmente, dicho complejo es degradado por acción lisosomal, de esta manera, el hierro queda anclado en el espacio intracelular del enterocito. En conclusión, la acción de la hepcidina consiste en inhibir el transporte de hierro a la circulación sanguínea e impedir la absorción por los enterocitos duodenales (1,10).

1.2. Transporte de hierro

El hierro en su estado férrico, transportado por la transferrina, se enlaza con los receptores propios de la transferrina que se localizan en la mayoría de células. Su mejor expresión ocurre en las células precursoras hemáticas de la médula ósea y en tejidos con una actividad de división aumentada como en el caso de las células

placentarias y tejidos neoplásicos. Posteriormente, el complejo receptor de transferrina y transferrina-hierro férrico, por un proceso de endocitosis, es introducido al interior de la célula. El hierro es liberado gracias al pH ácido de la endosoma y luego es reducido a hierro ferroso por acción de la ferroreductasa STEAP 3. El hierro en su estado ferroso es enviado al citoplasma celular gracias a la acción del transportador de metales divalentes 1. El hierro citoplasmático se reserva en forma de ferritina o es utilizado en la formación de grupos hierro-hemo y de las agrupaciones proteicas de hierro-azufre en las mitocondrias de la célula (11,12).

1.3.Almacenamiento y reciclaje de hierro

Dependiendo de los requerimientos de hierro corporal, este puede ser acumulado bajo la forma de ferritina o hemosiderina en los principales tejidos de reservorio férrico como el hígado, bazo y medula ósea, y luego puede ser liberado a la circulación sanguínea por el trabajo conjunto de la ferroportina y ceruloplasmina (12).

Cuando los glóbulos rojos cumplen su tiempo de vida media, estos son degradados por el sistema fagocítico mononuclear y algunos de sus componentes son reciclados como es el caso del grupo Hemo-Fe. Una vez liberado el hierro por medio de la acción de la hemoxigenasa 1, este se reserva por la ferritina o hemosiderina; o caso contrario, ser cedidos a los eritroblastos para la creación de nuevas moléculas de hemoglobina (1,12).

2.- Deficiencia de hierro

La causa más frecuente de anemia es la restricción del hierro de la eritropoyesis que se puede producir por déficit absoluto, funcional o la denominada anemia inflamatoria generada en los cuadros de enfermedades crónicas (2,13).

A continuación, describimos los tipos de déficit de hierro o ferropenia.

2.1. Déficit absoluto de hierro.

Este tipo de déficit está relacionado con procesos de absorción deficiente, requerimientos de hierro aumentado y pérdidas de sangre. Si bien es cierto que la deficiencia absoluta de hierro es un continuo proceso, esta puede secuenciarse en tres etapas:

Reducción del hierro de depósito: Descenso progresivo de los depósitos de hierro lo que está relacionado a niveles bajos de ferritina sérica.

Eritropoyesis con restricción de hierro: En esta etapa, la tasa de eritropoyesis disminuye en relación a la deficiencia del hierro de reserva, se puede observar disminución de hierro con un aumento de los niveles de transferrina, acompañado de un índice de transferrina bajo, además de un aumento del receptor soluble de transferrina, no obstante, los niveles de hemoglobina en sangre son normales (1,14).

Anemia ferropénica: En esta etapa ya se consumió el hierro de depósito; además, la concentración de hemoglobina sanguínea se encuentra disminuida en el hemograma y es característico observar disminución del volumen corpuscular medio de los hematíes (microcitosis) y hematíes hipocrómicos (14).

2.2. Deficiencia de hierro funcional

Este tipo de deficiencia se caracteriza por un deficiente suministro de hierro al proceso de eritropoyesis a pesar de que los depósitos de hierro se encuentran en cantidades normales. Este déficit se puede presentar cuando existe una estimulación intensa con la eritropoyetina endógena como respuesta a la anemia, a la flebotomía o a enfermedades crónicas con componentes inflamatorios (como sería en el caso de las enfermedades autoinmunes, procesos infecciosos o neoplásicos). En estos procesos crónicos, sucede el denominado secuestro de hierro o el bloqueo de la salida de hierro de los macrófagos, del SRE, de las células intestinales y de hepatocitos, de tal manera que el abastecimiento de hierro disminuye significativamente. Todo este evento está impulsado por la producción excesiva de citocinas proinflamatorias que estimulan el secuestro del hierro, inhiben la proliferación de los progenitores hematopoyéticos, inducen la apoptosis; además, inhiben la acción de la eritropoyetina, disminuyen la vida media de los glóbulos rojos, y aumentan la expresión de hepcidina, lo que se relaciona con la disminución de la absorción duodenal de hierro (15).

3.- Determinación del estado férrico: Biomarcadores para determinar deficiencia de hierro

Las pruebas para determinar el contenido de hierro son clasificados en base a su actividad específica en métodos directos e indirectos.

3.1.-Metodos directos

3.1.1.-Biopsia de medula ósea con tinción de Azul de Prusia

El hierro liberado como producto de la degradación de la hemoglobina, mioglobina y citocromos, si no se utiliza inmediatamente para una nueva síntesis, se almacena

en la médula ósea en forma de hemosiderina o ferritina y estas pueden ser detectadas por estudios citoquímicos mediante la tinción de Perls. En esta reacción, el hierro depositado se libera por la acción de un ácido fuerte como el ácido clorhídrico. Una vez que el hierro se ha liberado, este reacciona con el ferrocianuro potásico para dar como resultado un complejo de ferrocianuro férrico. Este procedimiento identifica la presencia de masas insolubles de hierro por la formación de un precipitado color azul, relacionado a la cantidad de hierro depositado en la médula ósea. Esta técnica requiere de un procedimiento invasivo, que es una biopsia de hueso, donde se extrae una pequeña muestra, en la cual se identifica el hierro por la tinción mencionada. En conclusión, esta técnica es muy específica, sin embargo, representa un procedimiento invasivo e incómodo al paciente (16).

3.2.-Metodos indirectos

Los métodos indirectos son los más accesibles para realizar la evaluación del estado férrico y son los de mayor uso en el laboratorio clínico.

Entre las pruebas indirectas usadas en laboratorio para la evaluación del estado del hierro, se destacan:

3.2.1- Ferritina

Es la prueba de mayor uso en el análisis de las reacciones metabólicas del hierro.

La ferritina es una molécula proteica sérica que tiene la función de almacenar el átomo de hierro en las células, primordialmente en la organela celular retículo endotelial, y concuerda con el hierro sobrante no usado en el metabolismo normal.

El nivel de ferritina sérica es proporcional a los niveles de hierro de los depósitos en tejidos, así que, esto indica un estado de la reserva férrica; un microgramo de ferritina es equiparable a 10 miligramos de hierro de reserva (1,3,13).

La medición de ferritina es usada para el diagnóstico y tratamiento de la eritropoyesis carente de hierro y en el caso del déficit absoluto de hierro solo cuando no haya comorbilidad. La ferritina se considera como un reactante de fase aguda, de modo que, si un paciente presenta ferropenia, la ferritina podría estar en niveles normales o elevados si a su vez tiene una enfermedad inflamatoria o infecciosa. La concentración de ferritina puede afectarse por cambios circadianos y la variabilidad biológica (13).

3.2.2- Hierro sérico

El hierro sérico concierne a la forma que circula por la sangre unida a la transferrina, por lo cual, se debe inducir la liberación de esta para la medición analítica. Niveles bajos de hierro sérico se pueden presentar en la deficiencia de hierro y en la anemia por inflamación, aun cuando los niveles de hierro de reserva son normales o aumentados. Por lo tanto, el hierro sérico no debe utilizarse como marcador biológico únicamente, sino debe estar asociado a otros parámetros para el estudio de la ferropenia. Al igual que la ferritina, el hierro sérico varía con respecto al ciclo circadiano y a la dieta del paciente previo a la extracción de muestra, además de la variabilidad biológica del propio constituyente (3).

3.2.3- La transferrina

Es una glicoproteína que consta de una parte proteica compuesta de 679 aminoácidos y una parte glucídica, que posee dos cadenas de oligosacáridos ramificados con un residuo de ácido siálico terminal en cada una de ellas. Presenta una forma estructural elipsoidal de 79,6 KDa de masa molecular (1).

La transferrina tiene la función principal de transportar el hierro derivado ya sea de la absorción intestinal, de la degradación de la hemoglobina o de las reservas de

hierro en tejidos, hacia los reticulocitos y a los eritrocitos inmaduros para la producción de la hemoglobina o para la reserva en el hígado, mediante la interrelación con algunos receptores. Además, la transferrina cumple un rol de protección porque al estar unido al hierro evita los impactos negativos de la toxicidad de este metal.

Los niveles de transferrina se elevan en el cuadro de ferropenia, embarazo y durante el tratamiento con estrógenos (1).

3.2.4- La capacidad total de fijación de hierro

Este biomarcador mide de manera indirecta la transferrina sérica, por lo tanto, este refleja la totalidad de hierro que transita en plasma inclusive el hierro unido a la transferrina. En un cuadro de anemia ferropénica este marcador se encuentra elevado (1,3).

3.2.5- Receptor soluble de la transferrina (sTfR)

Este biomarcador ha captado interés recientemente (3). La molécula de transferrina posee un receptor propio de la membrana, el cual tiene la función de controlar la incorporación del hierro que circula en el plasma hacia los precursores eritroides. La producción del receptor de transferrina depende directamente del nivel de hierro; es así que, si el nivel de hierro en el organismo disminuye, se inicia la producción del receptor y cuando el nivel de hierro es el óptimo, este deja de producirse (11).

3.2.6- Saturación de la transferrina

Es una correlación entre el hierro plasmático o sérico y la total capacidad de fijación del hierro que es expresado en porcentaje. Los valores normales varían entre 20%

y 50%. En un cuadro de deficiencia absoluta de hierro, el valor de saturación de la transferrina disminuye por debajo del 20% (12).

3.2.7- **Hepcidina**

Es un péptido sintetizado por el hígado que tiene un rol regulador de la homeostasia del hierro en el organismo. Regula la absorción intestinal del hierro ejerciendo un control negativo del nivel de hierro en circulación. Cuando se eleva la concentración de hierro, se libera hepcidina para bloquear la absorción del metal en el intestino, además de fosforilar y degradar la ferroportina impidiendo que el hierro salga de la célula. En contraparte, cuando el hierro está disminuido, se detiene la liberación de hepcidina y esto facilita la absorción y salida del hierro intracelular permitiendo la biodisponibilidad (8,12).

3.2.8- **Hemoglobina**

La hemoglobina es una molécula proteica localizada en los glóbulos rojos y su estructura consta de 4 subunidades y cada subunidad posee un grupo hemo. El hierro forma parte del grupo hemo y cuando los niveles de hierro están reducidos, la síntesis de hemoglobina también disminuye, lo que se denomina una eritropoyesis deficiente de hierro (17).

La hemoglobina cumple funciones importantes, como el de ser transductor de energía a través del proceso de oxigenación y desoxigenación. Además, es modulador del ciclo de vida del eritrocito (se oxida como señal de inicio del envejecimiento del eritrocito), entre otros (17).

Para la generación de ATP mediante el metabolismo aerobio de las células es imprescindible la presencia de oxígeno, el cual es transportado por la hemoglobina. La disposición de oxígeno disminuido o hipoxia se puede originar como

consecuencia de la pérdida de capacidad de la hemoglobina para cumplir dicha función, como se da en los casos de anemia (17). Según la OMS, la definición de anemia se basa en los niveles de hemoglobina en sangre con intervalos de referencia según la edad y sexo, teniendo la salvedad que valores de hemoglobina dentro de los rangos referenciales no excluyen una deficiencia de hierro (1,2).

Una variable relacionada a la hemoglobina es el hematocrito, que indica la cantidad de los glóbulos rojos en relación al volumen total de la sangre y esta influenciado por el número y tamaño de los eritrocitos. Los valores disminuidos de esta variable pueden advertir un cuadro progresivo de una anemia. La anemia ferropénica produce hematíes de tamaño pequeño (microcitosis) y con cantidad de hemoglobina disminuida (hipocromía) (12,17).

4.- Hemoglobina reticulocitaria

A partir de la innovación de los equipos hematológicos automatizados, se adicionaron nuevos parámetros al hemograma que hacen posible una mejor determinación de la etiología de la anemia. Dentro de los parámetros reticulocitarios incluidos tenemos la hemoglobina reticulocitaria que es considerado una herramienta muy útil para el estudio de la anemia ferropénica (18,19,20).

4.1.- Definición

La hemoglobina reticulocitaria es la hemoglobina que se encuentra en los reticulocitos, los cuales son liberados de la medula ósea hacia la sangre, circulando durante uno o dos días antes de convertirse en eritrocitos maduros. La vida más corta de los reticulocitos, con respecto a los eritrocitos, hace que la hemoglobina

reticulocitaria sea un marcador precoz para reflejar el estado del hierro. Por tanto, la Hb-ret corresponde a la síntesis de hemoglobina de los reticulocitos de las últimas 48 a 72 horas y la medida de la Hb-ret refleja la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis que, de acuerdo a varios estudios, es un marcador eficaz de la síntesis de hemoglobina en tiempo real (18,21,22).

Durante los últimos años, varios estudios sobre la Hb-ret hace que se vislumbre como un instrumento útil en el diagnóstico y tratamiento de la eritropoyesis deficiente en hierro en las distintas presentaciones: El déficit absoluto de hierro, el déficit funcional de hierro y la incautación de hierro. Siempre que haya un cuadro de eritropoyesis deficiente de hierro, es el primer indicador encontrado en el hemograma; además, es el primero que se normaliza cuando el tratamiento administrado ha sido el adecuado. En las fases tempranas de la deficiencia de hierro, el menor aporte de hierro a la médula ósea conlleva a la liberación de reticulocitos con menor contenido de hemoglobina (7,18).

4.2.-Determinación de la hemoglobina reticulocitaria

La hemoglobina contenida en el reticulocito se obtiene midiendo el volumen y la concentración de hemoglobina de cada reticulocito, de esta forma representara el valor medio de la masa de hemoglobina en cada célula (22).

Los analizadores hematológicos actuales tienen la capacidad de determinar diferentes marcadores hematológicos dependiendo de la versión o modelo del equipo, para el caso específico del parámetro de Hb-ret, solo algunos analizadores tienen la propiedad de medir dicho parámetro (3). El principio de estos equipos está basado en la tecnología de citometría de flujo (18). Para la determinación la Hb-ret es necesario fijar un volumen globular referencial en los glóbulos rojos y en los

reticulocitos. A través de la medida de la luz frontal dispersada se dispone una señal que correlaciona al tamaño de los glóbulos rojos y otra al tamaño de los reticulocitos (3). Para realizar el cálculo del tamaño de los reticulocitos estas son inducidas a que adopten una forma esférica y después se obtiene una lectura de la luz dispersada en dos ángulos distintos, uno alto entre 5° a 20°, que evidencia lecturas de la refracción celular, y otro bajo entre 2° a 3°, proporcional al volumen celular y así por medio de estas dos medidas, se realiza el cálculo del volumen celular de los reticulocitos en femtolitros (18). Usando este parámetro de referencia y la coloración del ARN presente en los reticulocitos y ausente en los eritrocitos, se puede separar las dos poblaciones y calcular el promedio de la hemoglobina de los reticulocitos expresada en picogramos (3).

La hemoglobina reticulocitaria puede ser determinada por distintos analizadores hematológicos y se expresa en distintas denominaciones. El autoanalizador Advia 120 y 2120 (Siemens, Tarrytown, NY) lo informa como CHr (contenido de hemoglobina reticulocitaria); el equipo Sysmex XE y XN (Sysmex, Lincolnshire, IL) lo expresa como Ret-He (equivalente de hemoglobina reticulocitaria); el analizador Cell-Dyns Sapphire (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, EUA) en la forma de HCMr (hemoglobina corpuscular media de los reticulocitos) y el ABX Pentra XLR (Horiba Medical, Montpellier, Francia) como CHRc (contenido de hemoglobina reticulocitaria calculado) (22,24). Aunque el mismo parámetro se puede expresar con distintos nombres, todos determinan la hemoglobina contenida en el reticulocito. Los métodos para su determinación pueden tener variaciones según el analizador hematológico, en la mayoría de los casos, son por tinciones de colorantes con características fluorescentes que ante la incidencia de luz láser

emiten fluorescencia a una longitud de onda menor que la longitud de onda de luz incidente. Hay distintos colorantes de acuerdo al principio que utiliza el contador hematológico: naranja de thiazola, polimetina, oxacina, etc. Por ejemplo, para el analizador Sismex se utiliza el colorante polimetina mientras que el analizador Advia utiliza la oxacina. Actualmente existe una correlación idónea entre valores obtenidos en los distintos analizadores (25).

4.3.- Utilidad clínica de la hemoglobina reticulocitaria

En los últimos años muchos investigadores han evidenciado la utilidad de la hemoglobina reticulocitaria como un instrumento para evidenciar la deficiencia de hierro permitiendo su detección en las primeras etapas (21), debido a que no es un reactante de fase aguda no se ve afectada por otro factor que no sea el que participe en el metabolismo del hierro, a menos que haya una anomalía en la síntesis de hemoglobina.

También se utiliza como indicador temprano de la respuesta a la terapia con hierro, aumentando rápidamente cuando se administra, esto permitiría evidenciar el cuadro de pacientes que no responden a la terapia oral con hierro y que requieren terapia endovenosa (22).

5.-Utilidad de la Hb-ret en banco de sangre

Detectar la disminución de los depósitos de hierro en los donantes de sangre de manera temprana, puede ser de utilidad para disminuir un problema de salud pública y a su vez favorecer la transición del donante de primera vez a uno repetitivo sin causarle daño a su organismo.

Según la guía técnica para la selección del donante de sangre humana y hemocomponentes del MINSA, uno de los parámetros de aceptación como límite inferior es la hemoglobina de 13.5 g/dL o hematocrito de 40% en el caso de varones y una hemoglobina de 12.5 g/dL o hematocrito de 38% para el caso de mujeres, con un hematocrito máximo de 51% para ambos casos (26). A pesar de que este parámetro se utiliza como un nivel de referencia en muchos países, existen reportes que afirman que presenta baja sensibilidad en la detección temprana de la depleción de hierro (5).

Los donantes de sangre pueden mostrar valores aceptables de hemoglobina y hematocrito en ausencia de signos de depleción de hierro. Puesto que en la donación de sangre se produce una depleción de hierro de aproximadamente de 250 mg en cada donación, esto va a generar movilización de reservas del hierro corporal. Por esta razón sería necesario evaluar el estado férrico antes de la donación de sangre, para así evitar desarrollar un inminente cuadro de anemia por deficiencia de hierro (5).

Salam y col. en un estudio de corte trasversal, realizado el año 2020 en Burkina Faso en África Occidental, evaluaron la utilidad de la hemoglobina reticulocitaria equivalente, en el diagnóstico de deficiencia de hierro en 125 donantes de sangre, encontrando 21 con presencia de anemia, lo que representó el 16.8% del total. Solo los que presentaron anemia por deficiencia de hierro correspondieron al 5.6% del total y los que presentaron anemia sin deficiencia de hierro fueron el 11.2% de los donantes. El estudio concluyó que la hemoglobina reticulocitaria equivalente podría ser un instrumento confiable para el diagnóstico temprano de ferropenia en donantes de sangre (5).

Tiwary y col., en un estudio longitudinal prospectivo realizado en el año 2018, evaluaron la deficiencia de hierro latente en los donantes de sangre mediante el uso de hemoglobina reticulocitaria equivalente. La población de estudio incluyó 501 donantes de sangre del Departamento de Medicina Transfusional de la India. Usando el receptor de transferrina soluble (sTfR) como patrón de referencia, se encontró que el Ret-He tenía una sensibilidad de 91.2% y una especificidad de 97.2%. Llegaron a la conclusión de que la Hb-ret equivalente puede ser usado como una prueba de rutina para detectar la deficiencia de hierro latente en donantes de sangre (6).

CONCLUSIONES

- La Hb-ret es un parámetro incluido en el reporte de hemograma de muchos equipos automatizados, sin embargo, su uso en nuestro medio aún no está muy difundido en la práctica clínica.
- La Hb-ret se instituye como una herramienta útil para el manejo de la ferropenia y la anemia ferropénica porque evalúa en tiempo real el estado férrico y además evidencia el balance entre el hierro corporal y la eritropoyesis.
- A comparación de otros marcadores convencionales, la determinación de Hb-ret es menos invasiva que el examen de hierro en medula ósea, además no es un reactante en fase aguda, es decir, no está influenciada por procesos inflamatorios.
- La hemoglobina y el hematocrito son los parámetros convencionales usados para aceptación de donante de sangre, sin embargo, estos parámetros tienen baja sensibilidad para detectar la depleción de hierro en comparación con la Hb-ret que detecta de manera temprana el déficit de hierro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez D; Gella A; Cruz E; Hermoso S; Urrechaga E; Alcaide M.J; Merino. Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico. *Rev del Lab Clínico* [Internet]. 2019;12(4):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2015.01.002> (acceso julio 2021).
2. Abril Flórez AL, Alvarez Avellaneda SL, Romero Tabares ED, Romero Tovar AL, Sabogal Benavides MD SML. Anemia por deficiencia de hierro, una breve mirada. *Biociencias*. 2017;2(2):1–8.
3. Márquez-Benítez Y, Cruz-Rubio SG, Vargas-Acevedo DM. Hemoglobina de reticulocito y su importancia en el diagnóstico temprano de anemia ferropénica. *Univ y Salud*. 2018;20(3):292.
4. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(12):1939–45.
5. Salam S, Hassane B, Jérôme K, Koumpingnin N, Eléonore K. Added-Value of Reticulocyte Haemoglobin Equivalent in the Early Diagnosis of Iron Deficiency States among Blood Donors : A Pilot Study in Burkina Faso Added-Value of Reticulocyte Haemoglobin Equivalent in the Early Diagnosis of Iron Deficiency States amon. *Heal Sci Dis*. 2020;21(10):1–8.
6. Tiwari AK, 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):639–46.
7. Cai J, Wu M, Ren J, Du Y, Long Z, Li G, et al. Evaluation of the efficiency of the reticulocyte hemoglobin content on diagnosis for iron deficiency anemia in Chinese adults. *Nutrients*. 2017;9(5): 1-9.
 8. Nucifora E. Hecpidina: la llave del metabolismo del hierro. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2017;51(3):375–83.
 9. Chiappe GEM. Sobrecarga de hierro. *Hematología*. 2017;21:191–204.
 10. Fernández-Mellado P. *Factores que favorecen e impiden la absorción del hierro. Hemocromatosis*. Tesis fin de pregrado. Universidad Complutense; 2018.
 11. Almirón M, Luna N, Raff C, Oyhamburu J, Barrera L. Determinación del receptor soluble de transferrina: su utilidad en el diagnóstico de anemias Soluble transferrin receptor assay: its usefulness in the diagnosis of anemia. *Hematología* [Internet]. 2018;22(2):211–3. Available from: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol22/n2/14-Determinacion_receptor_soluble_transferrina-su_utilidad_diagnostico_anemias.pdf (acceso julio 2021).
 12. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):690–8.
 13. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018; 2018:

- 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/9394060> (acceso julio 2021).
14. López D, Arteaga-Erazo C, González-Hilamo I, Montero-Carvajal J. Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico. *Arch Med*. 2021; 21(1):165-81.
15. Cardoso M, Morales L. Tratamiento de la anemia inflamatoria. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2021; 22(1):9–17. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2021/re2111b.pdf> (acceso julio 2021).
16. Crudo C, Sueldo E, Arias M. Tinción de hierro medular. Coloración de Perls. *Lab En Hematol* [Internet]. 2016;20(2):243–6. Available from: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/14 vol 20 N2 2016.pdf> (acceso julio 2021).
17. Vásquez-Velásquez C, Aguilar-Cruces L, López-Cuba JL, Paredes-Quiliche T, Guevara-Ríos E, Rubín-de-Celis-Massa V, et al. ¿La medición de hemoglobina es más costo-efectiva que el uso del hemograma automatizado? *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2019;8(2):46–71.
18. Fiorentini L, Paoletti M, García A, Ferreras R, Cerviño F, García D. Consideraciones para el uso del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en la práctica diaria. *Hematología*. 2020;24(0):40–9.
19. 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.
20. Khan N, Altaf C, Malik HS, Zunera S, Khurshid A, Khadim MT. Diagnostic

- accuracy of reticulocyte haemoglobin equivalent (Ret-He) in detecting iron deficiency anaemia keeping serum ferritin as gold standard. *Pakistan Armed Forces Med J.* 2019;69(5):1010–4.
21. Eremina YO, Magalhães C. Reticulocyte haemoglobin content: 2020 update. *IP Pavlov Russ Med Biol Her.* 2020;28(4):605–12.
22. Oliveira CC, Batista TR, Rios DRA. Avaliação do conteúdo de hemoglobina do reticulócito em pacientes anêmicos sob tratamento dialítico. *Rev Bras Análises Clínicas.* 2020;52(1):11–7.
23. Zhang H, Cai J, Wu M, Ren J, Du YL, Long ZB, et al. Verification of the Cut-off Value of the Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency. *Biomed Environ Sci.* 2020;33(7):543–6.
24. Sala MC, Díaz LA. Nuevos marcadores bioquímicos para el estudio de pacientes con anemia. *Hematología* [Internet]. 2017;21(1):126–36. Available from: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/20-vol21-extra_noviembre.pdf (acceso julio 2021).
25. Wirawan R, Tedja AT, Henrika F, Lydia A. Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis. *Acta Med Indones.* 2017;49(1):34–40.
26. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N°241-2018-MINSA. Página Web del Gobierno del Perú, 22 de marzo del 2018.1-53. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/187938/187434_R.M_241-2018-MINSA.PDF20180823-24725-5rltsx.PDF (acceso julio 2021).

ANEXOS

Anexo 1: Principio de medición de la hemoglobina reticulocitaria (Ret-He), en el analizador Sysmex XN 1000.

El canal de reticulocitos

Los parámetros reportados a partir del canal de reticulocitos proporcionan a los médicos información celular completa acerca de la eritropoyesis. Estas mediciones se realizan de forma automática en los analizadores de la serie XN:

- Sin preparación externa de la muestra
- Sin reactivos adicionales

Los eritrocitos circulantes en sangre periférica se clasifican y diferencian basados en su tamaño y estado de maduración. Esto proporciona información cuantitativa y cualitativa, y es una medición celular directa de la eritropoyesis. Esta información es útil en la diferenciación de la anemia y el monitoreo de la terapia con hierro cuando se usa en conjunto con información clínica adicional disponible.

Tecnología:

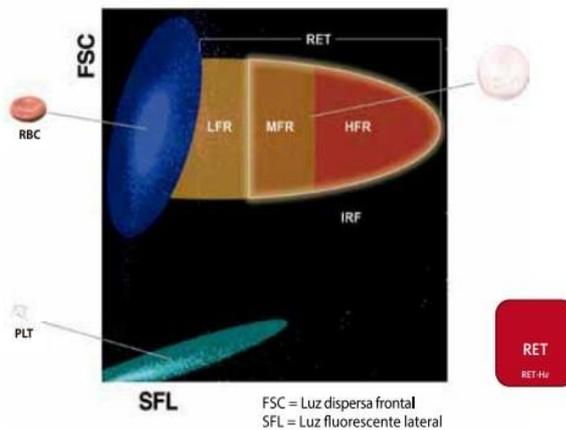
Dispersión frontal y fluorescencia lateral

Parámetros reportables:

RET#, RET%, IRF (fracción de reticulocitos inmaduros) y RET-He (hemoglobina del reticulocito)

Reactivos:

CELLPACK® DFL, Fluorocell® RET



FSC = Luz dispersa frontal
SFL = Luz fluorescente lateral

LFR = Reticulocitos de baja fluorescencia
MFR = Reticulocitos de mediana fluorescencia
HFR = Reticulocitos de alta fluorescencia
IRF = Fracción de reticulocitos inmaduros = MFR + HFR

Anexo 2: Valores referenciales de la hemoglobina reticulocitaria equivalente (Ret-He) en donantes de sangre según los estudios considerados en la monografía.

| Primer autor | Año | Ciudad | Analizador | Diseño | Grupo de pacientes | Valores de referencia Ret- He | Sensibilidad | Especificidad |
|---------------------|------------|---------------|-------------------|---------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Salam et al (5) | 2020 | Burkina Faso | Sysmex XN 1000 | Transversal | Donantes de sangre (n=125) | 32 pg | 0,77 | 0,75 |
| Tiwari et al (6) | 2018 | India | Sysmex XE 2100 | Prospectivo | Donantes de sangre (n=501) | 28 pg | 0,76 | 0,81 |