Utilidad clínica del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en niños en hemodiálisis

Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis

Dra. Diana Di Pinto^a, Dr. Marcos Paz^a, Dra. Marta Adragna^a y Dra. Laura López^a

RESUMEN

Introducción. La anemia por deficiencia de hierro en hemodiálisis es frecuente. Para su detección se utiliza la ferritina sérica y la saturación de transferrina (ST). El equivalente de hemoglobina reticulocitaria (RET-He) es un análisis que no se modifica en estados inflamatorios y refleja directamente el hierro disponible en médula ósea.

Objetivo. Explorar la capacidad diagnóstica de deficiencia absoluta de hierro del RET-He y evaluar su correlación con marcadores tradicionales de ferropenia.

Población y métodos. Estudio retrospectivo que comparó RET-He con ferritina y ST en niños en hemodiálisis atendidos en el Hospital Garrahan entre julio de 2016 y julio de 2019.

Resultados. En 164 observaciones realizadas en 40 niños, se encontró correlación positiva débil entre hemoglobina y RET-He ($r\ 0,35$, $p < 0,001$), positiva significativa entre ST y RET-He ($r\ 0,52$, $p < 0,001$), negativa baja entre hemoglobina y ferritina ($r\ -0,19$, $p\ 0,02$) y ausencia de correlación entre hemoglobina y ST ($r\ 0,05$, $p\ 0,5$). El 50 % presentaba anemia; la ferropénica fue por marcadores tradicionales en el 13 % y por RET-He en el 44 %. El RET-He mostró sensibilidad del 90,9 % (IC 95: 57,1-99,5 %), especificidad del 74,5 % (IC 95: 66,7-81 %), valor predictivo negativo del 99,1 % (IC 95: 94,5-99,9 %) y positivo del 20,4 % (IC 95: 10,7-34,7 %) para detectar anemia ferropénica con valor de corte de 29 picogramos.

Conclusiones. Pese a su capacidad limitada, el RET-He como biomarcador de deficiencia de hierro aumenta la detección de anemia ferropénica en niños en hemodiálisis.

Palabras clave: anemia, equivalente de hemoglobina reticulocitaria, hemodiálisis, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.411>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.411>

a. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Diana Di Pinto:
dianadipinto@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-1-2020
Aceptado: 3-7-2020

INTRODUCCIÓN

La anemia es frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y atribuible a múltiples factores: inadecuada producción de eritropoyetina, deficiencia de hierro, vitamina B12 y/o ácido fólico, inflamación, pérdida de sangre, hiperparatiroidismo, entre otros.¹ Es una de las principales complicaciones de los niños en hemodiálisis y está asociada a un aumento de la morbimortalidad y menor calidad de vida.²⁻⁴

Después de la insuficiencia de eritropoyetina, la deficiencia de hierro es su principal causa en esta población.² Los pacientes en hemodiálisis tienen deficiencia absoluta de hierro debido a restricciones dietéticas y a la reducción del apetito, a la disminución de la absorción intestinal por el uso de inhibidores del ácido gástrico y quelantes de fósforo, y a la pérdida de sangre por el circuito extracorpóreo.^{2,3} El estado de inflamación crónica asociado a la diálisis induce un aumento de la hepcidina, la cual reduce aún más la absorción intestinal de hierro e inhibe la liberación desde las reservas reticuloendoteliales, lo que limita la disponibilidad para la eritropoyesis.²⁻⁴ Tanto la deficiencia absoluta como funcional de hierro limitan la efectividad del tratamiento con eritropoyetina, lo que resulta en un aumento de la dosis y, por lo tanto, de los costos.^{2,5}

El patrón de oro durante muchos años para evaluar el metabolismo del hierro en pacientes con anemia renal ha sido la combinación de ferritina sérica y la saturación de la transferrina (ST); sin embargo, estas

Cómo citar: Di Pinto D, Paz M, Adragna M, López L. Utilidad clínica del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en niños en hemodiálisis. Arch Argent Pediatr 2020;118(6):411-417.

determinaciones presentan limitaciones.^{2,5-7} La ferritina sérica refleja los depósitos totales de hierro corporal, pero también es un reactante de fase aguda que puede aumentar en estados de inflamación crónica, lo que dificulta su interpretación en pacientes con ERC.^{1,2,8} En tanto que los niveles de transferrina, proteína sérica que transporta el hierro desde el plasma a los tejidos, presentan fluctuación diurna y, además, pueden elevarse falsamente en el contexto de desnutrición o enfermedad crónica.^{1,2,6,9}

En cambio, el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (RET-He), que estima la cantidad de hemoglobina presente en los reticulocitos que refleja el índice de eritropoyesis de los últimos 2-3 días (predictor temprano), no se modifica en estados inflamatorios y provee información en tiempo real sobre el hierro disponible que hay en la médula ósea para su incorporación dentro de los reticulocitos.^{2,5,6,10} Por estas propiedades, en los últimos años, las guías internacionales han incorporado el RET-He como marcador de ferropenia, considerando > 29 picogramos (pg) como valor de corte.^{5,7,8,11,12}

Dado que existe escasa experiencia sobre

su utilidad en pediatría, se realizó este estudio retrospectivo con el objetivo de explorar la capacidad diagnóstica de deficiencia absoluta de hierro del RET-He en niños en hemodiálisis atendidos en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Adicionalmente, se evaluó la correlación entre RET-He y los marcadores tradicionales de ferropenia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de precisión diagnóstica realizado en el Sector de Hemodiálisis de nuestra Institución entre julio de 2016 y julio de 2019. Criterios de inclusión: pacientes menores de 18 años que estuvieran durante más de 3 meses en hemodiálisis en nuestro Centro y que tuvieran realizada, al menos una vez, las cuatro mediciones bioquímicas para evaluar la deficiencia de hierro (hemoglobina, RET-He, ferritina y ST). Criterios de exclusión: discrasias sanguíneas, conocidas como hemoglobinopatías, anemias hemolíticas y trastornos hemorrágicos, mielofibrosis diagnosticada por biopsia de médula ósea, haber recibido transfusión de glóbulos rojos o presentado sangrado activo en el último mes.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de 40 niños en hemodiálisis

Características	n (%)
Varones	23 (57)
Trasplante renal previo	13 (32)
Causa de enfermedad renal	
Glomerulopatías	14 (35)
Malformaciones renales y de la vía urinaria	11 (28)
Vejiga neurogénica	8 (20)
Síndrome urémico hemolítico atípico	2 (5)
Otras	5 (12)
Edad al inicio de diálisis	
De 1 a 6 años	8 (20)
De 6 a 12 años	15 (37)
De 12 a 18 años	17 (43)
Edad al momento de incorporarse al estudio	
De 1 a 6 años	6 (15)
De 6 a 12 años	13 (32)
De 12 a 18 años	21 (53)
Salida de hemodiálisis	27 (67)
Trasplante renal	8 (20)
Cambio de centro de diálisis	11 (27)
Cambio de modalidad dialítica (diálisis peritoneal)	3 (8)
Fallecimiento	4 (10)
Recuperación de la función renal	1 (2)
Tiempo en diálisis en meses (mediana y rango intercuartilo)	17,25 (11,21-34,60)
Tiempo de seguimiento en meses (mediana y rango intercuartilo)	15,83 (4,92-16,93)
Tratamiento con eritropoyetina	40 (100)

%; por ciento.

Los datos clínicos evaluables fueron variables demográficas, causas de ERC, antecedente de trasplante renal previo, salida de diálisis, administración de eritropoyetina y tiempo en diálisis y tiempo de seguimiento. Los datos de laboratorio consignados fueron hemoglobina, RET-He, ferritina sérica y ST. La información se obtuvo de la historia clínica informatizada, en forma retrospectiva.

Se definió lo siguiente:

- Anemia: hemoglobina menor de 10 gramos por decilitro (g/dl) en menores de 2 años.
- Deficiencia de hierro absoluta: ferritina sérica menor de 100 microgramos por litro (ug/l) combinada con ST menor del 20 %.^{4,7,12}

En nuestro trabajo, se empleó el autoanalizador Sysmex XN-1000 (Roche) para medir el RET-He y la hemoglobina. La ST se obtuvo a partir del cálculo de la ferremia y la capacidad total de fijación del hierro, las cuales fueron medidas usando el analizador Cobas 500 (Roche), mientras que la ferritina se midió con el analizador Architect i2000 (Abbot).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron resumidas en frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas, en mediana (rango intercuartilo –RIQ–) al presentar distribución asimétrica (test de Kolmogorov-Smirnov). Se utilizó el coeficiente de Pearson para estimar la correlación entre hemoglobina, RET-He y los marcadores tradicionales de deficiencia de hierro (ferritina

y ST). La habilidad del valor de corte comunicado en la bibliografía^{5,7,11,12} del RET-He ≤ 29 pg para diagnosticar deficiencia de hierro se evaluó mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con sus correspondientes intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %), usando como patrón de oro la combinación de ferritina sérica menor de 100 ug/l con ST menor del 20 %. Se consideró como nivel de significación un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se efectuaron utilizando SPSS 25. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Garrahan.

RESULTADOS

De los 46 pacientes en hemodiálisis durante el período de estudio, 40 reunieron los criterios de inclusión. Los 6 restantes se excluyeron por ser mayores de 18 años o no tener las cuatro mediciones bioquímicas.

Sus características demográficas y clínicas se resumen en la *Tabla 1*. Las principales causas de ERC fueron glomerulopatías (el 35 %) y malformaciones congénitas del riñón y las vías urinarias (el 28 %). Veintitrés eran varones (el 57 %). Veintiún niños (el 53 %) tenían entre 12 y 18 años al inicio del estudio y ninguno era menor de dos. Trece niños (el 32 %) recibieron un trasplante renal previo. La mediana del tiempo en diálisis fue 17,25 meses (RIQ: 11,21-34,60) y del tiempo de seguimiento, 15,83 meses (RIQ: 4,92-16,93). Todos los pacientes recibieron eritropoyetina.

TABLA 2. Niveles de hemoglobina, equivalente de hemoglobina reticulocitaria, ferritina y saturación de transferrina de 40 niños en hemodiálisis

Características	Número de observaciones	Nivel (mediana y rango intercuartil)
Hemoglobina (g/dl)	164	10,9 (9,4-12,2)
De 1 a 6 años	22	10,1 (8,2-11,3)
De 6 a 12 años	52	10,5 (9,1-11,9)
De 12 a 18 años	90	11,3 (9,9-12,5)
Hemoglobina < 11 g/dl	82 (50 %)	9,5 (8,6-10,4)
+ ferritina < 100 ug/l y ST < 20 %	11 (13 %)	
+ RET-He < 29 pg	36 (44 %)	
RET-He (pg)	164	31,3 (28,1-33,4)
Ferritina (ug/l)	164	229 (123-424)
< 100	31 (19 %)	
100-499	99 (60 %)	
≥ 500	34 (21 %)	
ST (%)	164	26 (18-38)
< 20	45 (27 %)	
≥ 20	119 (73 %)	

RET-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; ST: saturación de transferrina; g/dl: gramos por decilitro; ug/l: microgramos por litro; pg: picogramos; %: por ciento.

Se analizaron 164 observaciones. Se detectó anemia en la mitad de los casos, y su causa fue la deficiencia de hierro absoluta utilizando los marcadores tradicionales en el 13 % (11 observaciones) y utilizando el RET-He en el

44 % (36 observaciones) (Tabla 2).

Las medianas y RIQ de los niveles de hemoglobina, RET-He, ferritina y ST se observan en la Tabla 2. En el análisis de regresión lineal, se encontró una correlación positiva débil entre

FIGURA 1. Correlación entre los niveles de hemoglobina y el equivalente de hemoglobina reticulocitaria de 40 niños en hemodiálisis

RET-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; g/dl: gramos por decilitro; pg: picogramos.

FIGURA 2. Correlación entre los niveles de equivalente de hemoglobina reticulocitaria y la saturación de transferrina de 40 niños en hemodiálisis

RET-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; ST: saturación de transferrina; %: por ciento; pg: picogramos.

hemoglobina y RET-He ($r\ 0,35$, $p < 0,001$) y significativa entre ST y RET-He ($r\ 0,52$, $p < 0,001$), como se observa en las Figuras 1 y 2, respectivamente. La correlación negativa entre hemoglobina y ferritina fue baja ($r\ -0,19$, $p\ 0,02$) y no se encontró correlación entre hemoglobina y ST ($r\ 0,05$, $p\ 0,5$) (Figuras 3 y 4). Utilizando el valor

de corte de 29 pg, la prueba diagnóstica mostró una sensibilidad del 90,9 % (IC 95: 57,1-99,5 %), una especificidad del 74,5 % (IC 95: 66,7-81 %), un valor predictivo negativo del 99,1 % (IC 95: 94,5-99,9 %) y positivo del 20,4 % (IC 95: 10,7-34,7 %) para detectar deficiencia absoluta de hierro.

FIGURA 3. Correlación entre los niveles de hemoglobina y la ferritina sérica de 40 niños en hemodiálisis

g/dl: gramos por decilitro; ug/l: microgramos por litro.

FIGURA 4. Correlación entre los niveles de hemoglobina y la saturación de transferrina de 40 niños en hemodiálisis

ST: saturación de transferrina; g/dl: gramos por decilitro; %: por ciento.

DISCUSIÓN

La anemia es frecuente en la ERC, especialmente, en pacientes en hemodiálisis.^{2,6} Según el "Reporte Anual del Estudio Colaborativo de Diálisis y Trasplante Renal Pediátrico de Norteamérica 2006" (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies Annual Reports, NAPRTCS*), la prevalencia de anemia en niños en diálisis tratados con eritropoyetina es mayor del 40%.^{13,14} En el estudio de Davidkova *et al.*, el 45 % de 593 observaciones estudiadas en 45 niños mayores de 6 meses en hemodiálisis y diálisis peritoneal mostraban anemia.² Nuestro estudio mostró una prevalencia del 50 %, con una mediana de hemoglobina de 9,5 g/dl.

Antes de corregir la anemia, se requiere medir en forma precisa el estado del hierro para evitar el suplemento innecesario.² Los marcadores actualmente aceptados para realizar dicha medición en la ERC son la ST y la ferritina sérica, aunque se sabe que tienen una confiabilidad limitada en la evaluación de la disponibilidad de hierro en pacientes en diálisis.^{1,2,4,5,11,12} Nuestro estudio mostró que, utilizando la combinación de nivel de ferritina sérica < 100 ug/l y ST < 20 %, el 13 % (11 observaciones) de los pacientes con anemia presentaban deficiencia absoluta de hierro, mayor que lo observado en otros estudios, como el de Davidkova *et al.* realizado en niños en diálisis, que mostró un valor del 3 % (7 observaciones).²

A partir de la introducción de los autoanalizadores de cuarta generación, no solo se mejoró la precisión de los resultados del hemograma, sino que se comenzó a medir un nuevo parámetro, la hemoglobina reticulocitaria.¹⁰ Esta última, como ya fue mencionado, es útil como indicador de ferropenia; sin embargo, hay escasos trabajos realizados en la población pediátrica.^{5,6,11}

Utilizando el valor de corte más aceptado en la bibliografía (29 pg), la prevalencia de anemia ferropénica aumentó al 44 % (36 observaciones).^{5,7,11,12} En el estudio de Davidkova *et al.*, la prevalencia fue del 38 % (84 observaciones), utilizando como valor de corte 28,9.²

Nuestros resultados, al igual que otros estudios, confirmaron una muy débil correlación negativa entre hemoglobina y ferritina.² Los niveles de ferritina, en lugar de actuar como marcadores de disponibilidad de hierro en pacientes en hemodiálisis, probablemente, hayan

reflejado el grado de inflamación crónica a lo largo del tiempo, lo que explicaría la correlación negativa entre ambas. El uso de una variable correlacionada negativamente en los algoritmos de toma de decisiones para el manejo del hierro en la diálisis es cuestionable y carece de evidencia. Además, hubo una modesta correlación positiva entre hemoglobina y RET-He, que demostró ser más fuerte frente a la no correlación entre hemoglobina y ST, y más útil como biomarcador, al igual que lo demostrado por Davidkova *et al.*² La buena correlación entre RET-He y ST de nuestro estudio, al igual que los trabajos realizados en la población en hemodiálisis, fortalecen la hipótesis de que esta combinación de biomarcadores justifica una mayor exploración independiente de la ferritina.^{2,5,6}

El punto de corte del RET-He para diagnosticar anemia por deficiencia absoluta de hierro en hemodiálisis varía entre 27,2 y 33 pg según los diferentes estudios, y se acepta como mejor valor de corte el de 29.^{2,6,11,15} En nuestro estudio de 40 niños en hemodiálisis, que utilizó 29 pg/ml como valor de corte del RET-He, la prueba diagnóstica mostró una capacidad limitada para detectar deficiencia absoluta de hierro.

Si bien no existen datos locales en la población pediátrica sobre la utilidad de este parámetro, merece mencionarse como debilidad de este estudio su falta de potencia adecuada debido al número limitado de determinaciones analizadas. Por consiguiente, estudios con mayor número de pacientes serán necesarios para obtener conclusiones definitivas. Además, la falta de una prueba diagnóstica confiable como patrón de oro genera dificultades para evaluar la utilidad de los nuevos biomarcadores en el diagnóstico de la deficiencia de hierro.

CONCLUSIONES

A pesar de su capacidad limitada, la utilización del RET-He como biomarcador de deficiencia de hierro aumenta la detección de anemia ferropénica en niños en hemodiálisis. ■

REFERENCIAS

1. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(2):227-38.
2. Davidkova S, Prestidge TD, Reed PW, Kara T, et al. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(5):819-26.
3. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):1017-23.
4. Gaftner-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency

- Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;(1):44-50.
5. Miwa N, Akiba T, Kimata N, Hamaguchi Y, et al. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(2):248-55.
 6. Dalimunthe NN, Lubis AR. Usefulness of Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Management of Regular Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia. *Rom J Intern Med.* 2016;54(1):31-6.
 7. KDOQI; National Kidney Foundation. III Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney Disease in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S86-108.
 8. Gaweda AE. Markers of Iron Status in Chronic Kidney Disease. *Hemodial Int.* 2017;3:21(Suppl 1):S21-7.
 9. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(5):802-8.
 10. Campuzzano-Maya G, Guevara-Arysmendi NM. Hemoglobina reticulocitaria: un nuevo parámetro del hemograma de gran valor en el diagnóstico y manejo de la eritropoyesis deficiente de hierro. La clínica y el laboratorio. *Medicina & Laboratorio.* 2015;21(1-2):11-42.
 11. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(6):949-54.
 12. Guidance NICE. Chronic kidney disease: managing anaemia. London: NICE; 2015. [Consulta: 19 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>.
 13. United States Renal Data System. Clinical indicators and preventive care. In USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018. [Consulta: 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.usrds.org/2018/view/v2_02.aspx.
 14. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1699-706.
 15. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta.* 2020;504:138-45.