

Rendimiento diagnóstico del factor de anemia microcítica en la evaluación de la deficiencia de hierro funcional en la enfermedad renal diabética

Diagnostic performance of microcytic anemia factor in the evaluation of functional iron deficiency in diabetic kidney disease

Pedro Aro¹, Christian Lezama², Dayana Solano², José Castillo², Billy Sánchez Jacinto², Rodrigo Paredes³, Max Acosta⁴, Helard Manrique⁴

RESUMEN

Introducción: la medición del factor de anemia microcítica (Maf@) es rápida y rentable. Diversos estudios demuestran su utilidad en el estudio del metabolismo del hierro, sin embargo, su desempeño en el diagnóstico de la deficiencia del hierro funcional (DHF) es limitado.

Objetivos: evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf@ y establecer el punto de corte para la detección temprana de la DHF en personas con enfermedad renal diabética (ERD).

Materiales y métodos: estudio transversal. Se incluyeron 160 personas con diagnóstico de ERD que acudieron al Centro de Investigación en Diabetes Obesidad y Nutrición (CIDON) en Lima (Perú) durante 2022-2023. Se estableció como criterio diagnóstico de la DHF un valor del equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) <29 pg. El Maf@ se calculó por la fórmula: $Maf@ = ([Hb \times VCM] / 100)$. Se utilizó la curva de la característica operativa del receptor (receiver operating characteristic, ROC) con el área bajo la curva (area under the curve, AUC) para predecir la DHF.

Resultados: la frecuencia de la DHF fue del 89,4%. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el Maf@ y la DHF ($p=0,005$). El análisis de la curva ROC para Maf@ mostró un AUC de 0,706 ($p=0,001$), con un punto de corte de 10,85 (sensibilidad del 70,59% y especificidad del 69,93%) para la detección de la DHF en personas con ERD.

Conclusiones: el Maf@ presenta un desempeño moderado en la identificación de la DHF, pudiendo ser una potencial herramienta en el cribado de pacientes con ERD.

Palabras clave: enfermedad renal diabética; anemia; diabetes mellitus tipo 2; trastornos del metabolismo del hierro.

ABSTRACT

Introduction: measurement of microcytic anemia factor (Maf@) is rapid and cost-effective. Studies demonstrate its usefulness in the study of iron metabolism, however its performance in the diagnosis of functional iron deficiency (FID) is limited.

Objectives: to evaluate the diagnostic performance of Maf@ and to establish the cut-off point for early detection of DHF in diabetic kidney disease (DKD).

Materials and methods: cross-sectional study. We included 160 people with a diagnosis of DKD who attended the Diabetes, Obesity and Nutrition Research Center (CIDON) in Lima (Peru) during 2022-2023. A reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) value <29 pg was established as a diagnostic criterion for FID. The Maf@ was calculated by the formula: $Maf@ = ([Hb \times VCM] / 100)$. The receiver operating characteristic curve (ROC) with the area under the curve (AUC) was used to predict FID.

Results: the frequency of FID was 89.4%. A statistically significant relationship was found between Maf@ and FID ($p=0.005$). ROC curve analysis for Maf@ showed an AUC of 0.706 ($p=0.001$) with a cutoff point of 10.85 (sensitivity 70.59% and specificity of 69.93%) for the detection of DHF in people with DKD.

Conclusions: Maf@ has a moderate performance in the identification of FID and could be a potential tool in the screening of patients with DKD.

Key words: diabetic kidney disease; anemia; type 2 diabetes mellitus; iron metabolism disorders.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (125-131)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (125-131)

¹ Médico General, Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON), Lima, Perú

² Tecnólogo Médico, especialista en Laboratorio Clínico, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

³ Médico General, Internal Medicine Unit, Mount Sinai Beth Israel Hospital, Nueva York, Estados Unidos

⁴ Médico especialista en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Clínica Delgado AUNA, Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON), Lima, Perú

Contacto del autor: Pedro Aro

E-mail: pedro.aro.g@upch.pe

Fecha de trabajo recibido: 31/5/2024

Fecha de trabajo aceptado: 17/7/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología caracterizada por un deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG <60 ml/min/1,73)¹, que constituye un problema de salud pública debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad que genera², teniendo una prevalencia de aproximadamente el 10%³. La causa más frecuente de ERC se debe principalmente a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) entre un 30% y 50%, seguida de la hipertensión arterial con un 27,2%^{1,4}. En nuestro país, cerca del 11% padece esta enfermedad⁵, y la DM2 es la causa más frecuente⁶.

La anemia es una complicación común en los pacientes con ERC que puede ocurrir en el 50% de los casos que no se dializan, incrementándose a medida que progresa la enfermedad⁷. Pueden provocarla diferentes factores⁸, entre ellos, la insuficiente producción de eritropoyetina y la deficiencia de hierro (DH)⁹; esta última se encuentra hasta un 77,9% de los casos¹⁰, 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 son adecuadas, pero su disponibilidad está alterada y no se puede incorporar a los precursores eritroides, siendo influenciado por la elevación de los niveles de hepcidina y la inflamación, impidiendo la hemoglobinización normal del eritrocito^{11,12}. 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, por lo que es importante su monitoreo y manejo oportuno¹⁴.

El metabolismo del hierro en la ERC se valora principalmente por la ferritina y la saturación de la transferrina, pero su principal limitación es que pueden verse afectados por el estado inflamatorio¹⁵. En los últimos años, la hemoglobina en los reticulocitos se ha constituido como una herramienta valiosa para el diagnóstico de la DH en sus diferentes estadios^{16,17}. Su utilidad también se encontró en el diagnóstico de DHF en pacientes con procesos inflamatorios. Jamian et al.¹⁸ demostraron que el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) tenía una buena *performance* para valorar el estado del hierro, incluso siendo superior a la ferritina, pero tiene como limitación que solo puede realizarse en algunos analizadores hematológicos.

Los analizadores hematológicos de Beckman Coulter incluyen el factor de anemia microcítica (Maf®) como uno de sus parámetros, determinado por fórmulas matemáticas a partir de valores del

hemograma¹⁹, y demostraron utilidad como marcador de DH, tanto en atletas sanos como en casos de enfermedad cardíaca congénita²⁰. En niños con fiebre mediterránea familiar se comprobó su uso para diferenciar anemia por DHF y DHA²¹. Urrechaga et al.²² mencionan que el Maf® puede ser una herramienta confiable para detectar el estado de eritropoyesis de hierro en ciertas patologías inflamatorias; a pesar de esto, la literatura es limitada en personas con enfermedad renal diabética (ERD).

Los pacientes con ERD presentan como complicación frecuente la DHF, siendo causa de morbilidad¹³. La dificultad en el uso de los diferentes marcadores existentes para su valoración genera la búsqueda de herramientas convenientes y rentables. Diversos estudios reportan que el Maf® podría ser una prueba rápida y factible para evaluar alteraciones en el metabolismo del hierro^{19,20}; sin embargo, su uso en el diagnóstico de la DHF con coexistencia de patologías inflamatorias crónicas es limitado. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf® y establecer el punto de corte para la detección temprana de la DHF en la ERD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal que incluyó pacientes con diagnóstico de ERD que acudieron al Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON) en Lima (Perú) de agosto de 2022 a enero de 2023.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ERD seleccionados aleatoriamente de las historias clínicas. Se excluyeron aquellos con un VCM > 100 fl en el hemograma, terapia de reemplazo renal, antecedentes de hemoglobinopatías, evidencia de sangrado, infección o transfusión sanguínea en los últimos 6 meses y/o uso de corticoesteroides.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño muestral se usó el *software* Open Epi versión 3.01 para comparar dos medias. Se utilizó una potencia del 80%, una razón de 1 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para Maf® se consideró una media de 11,4 y una desviación estándar (DE) de 1,5 para el grupo sin deficiencia de hierro, mientras que para el grupo con deficiencia de hierro se usó 10,7 y 1,5

como media DE respectivamente según el estudio de Gezgin et al.²¹, obteniendo un tamaño muestral de 146 participantes. Además, se consideró una tasa de rechazo del 10% por lo que se estableció usar una muestra de 160 personas. Debido a la heterogeneidad en la cantidad de pacientes con DH, se determinó realizar una potencia estadística de la muestra dando una potencia del 84%.

Recopilación de datos y variables

Los datos demográficos básicos (edad y sexo), los antecedentes de importancia (uso de medicamentos, uso de agentes estimulantes de eritropoyetina y estadio de la ERC) y los resultados de laboratorio de los últimos 3 meses (TFG, creatinina, glucosa basal y HbA1c) se recolectaron de las historias clínicas. El conteo de células sanguíneas y el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) se obtuvieron del hemograma (para esto a los participantes no se les pidió un ayuno previo ni se modificó la terapia antidiabética ya que no fue posible un seguimiento estrecho).

Se tomó una muestra de 3 ml de sangre venosa en un tubo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3). La muestra se procesó 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 (%), volumen corpuscular medio (VCM) (fl), hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL) y Ret-He (pg). Los resultados se validan con controles de calidad interno en tres niveles. El Ret-He en dicho equipo tiene un valor de $\geq 0,9$ y una precisión con un coeficiente de variación del 5% o menos, según el manual del equipo. El valor de Maf[®] se calculó con la siguiente fórmula: $Maf^{\circledast} = [(Hb \times VCM) / 100]$.

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables con 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 DE, mientras que aquellas variables que no tuvieron distribución normal se mostraron como mediana y percentiles (p25-p75).

En el análisis bivariado se comparó la distribución de las variables del estudio con la DHF (categoriza-

da utilizando un punto de corte 29 pg para Ret-He)²³ empleando 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 usaron la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. El valor de Maf[®] se calculó en el programa *Microsoft Excel* para Windows versión 10.

Se utilizó el análisis de la curva característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*, ROC) para evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf[®] para estudiar la DHF tomando a la Ret-He como parámetro de medida; se obtuvieron los puntos de corte en función de la combinación óptima de la sensibilidad y la especificidad. Las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró un nivel de significancia del 5%. Para el análisis estadístico se usó el programa estadístico STATA versión 17 para Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Los gráficos se realizaron en el programa *Med Cal software* versión 22.020.

Aspectos éticos

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia de Lima, Perú, previo a su ejecución, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Luego de informar detalladamente a todos los participantes sobre el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con ERD

En el estudio se incluyeron 160 personas con diagnóstico de ERD. Cerca de la mitad de los participantes pertenecía al sexo femenino (53,1%). La media (\pm DE) de edad fue de $68 \pm 10,1$. El 62,5% usaba al menos un medicamento antidiabético como parte de su tratamiento. El estadio de ERC más frecuente fue el G3a (48,8%). La DHF se halló en el 89,4% de los pacientes (Tabla 1).

Relación entre la DHF con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con ERD

En la Tabla 2 se observa una relación estadísticamente significativa entre la DHF con la TFG ($p=0,013$) y los estadios de la ERC ($p=0,027$). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la DHF y las constantes corpusculares VCM y HCM ($p=0,009$ y $p=0,003$ respectivamente).

te). La mediana (p25-p75) del Maf® fue menor en los pacientes con DHF (p=0,005).

Evaluación del rendimiento diagnóstico del Maf® como marcador de DHF en ERD

Se realizó la curva ROC para Maf® para evaluar su rendimiento diagnóstico como marcador de DHF cuando el valor de Ret-He era <29 pg. El área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) fue de 0,706 (IC 95%: 0,629-0,775; p=0,001), con un punto de corte de 10,85 para diferenciar pacientes con DHF, con una sensibilidad del 70,89% y una especificidad del 69,93% (Figura).

Características	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 (1-1,8)
TGF (ml/min/1,73 m²) †	43,9 (32,6-52,6)
Estadio de ERC	
Estadio G3a	78 (48,8)
Estadio G3b	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†	4,0 (3,7-4,4)
Hemoglobina*	11,4±1,9
Hematocrito*	34,9±5,7
VCM†	88,9 (85,6-92)
HCM†	29,4 (27,9-30,4)
CHCM†	32,9 (32,2-33,5)
Ret-He	27,2(26,2-28,3)
Maf®†	10,3 (8,8-11,4)
Deficiencia de hierro funcional	
Sí	143 (89,4)
No	17 (10,6)

* Los parámetros que cumplieron con criterios de normalidad se muestran como media ± desviación estándar. † Los parámetros que no tuvieron una distribución normal se muestran como mediana (p25-p75).

ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicada; 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; Maf®: factor de anemia microcítica; TGF: tasa de filtración glomerular.

Tabla 1: Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con enfermedad renal diabética.

Característica	Deficiencia de hierro funcional		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	
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
TGF (ml/min/1,73 m²)†	42,0 (30,5-52,1)	51,8 (47,3-55,3)	0,013
Estadio de ERC			0,027
Estadio G3a	65 (45,4)	13 (76,5)	
Estadio G3b	45 (31,5)	4 (23,5)	
Estadio G4	33 (23,1)	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†	4,0 (3,7-4,3)	4,3 (3,6-4,5)	0,337
Hemoglobina*	11,3±1,9	12,3±1,7	0,036
Hematocrito*	34,5±5,5	38,0±6,4	0,017
VCM†	88,5 (84,6-91,8)	91,7 (89,9-94,7)	0,009
HCM†	29,2 (27,7-30,2)	30,3 (29,4-32,4)	0,003
CHCM†	32,9 (32,1-33,5)	33,0 (32,5-33,7)	0,189
Maf®†	10,1 (8,6-11,1)	11,4 (11,0,4-12,0)	0,005

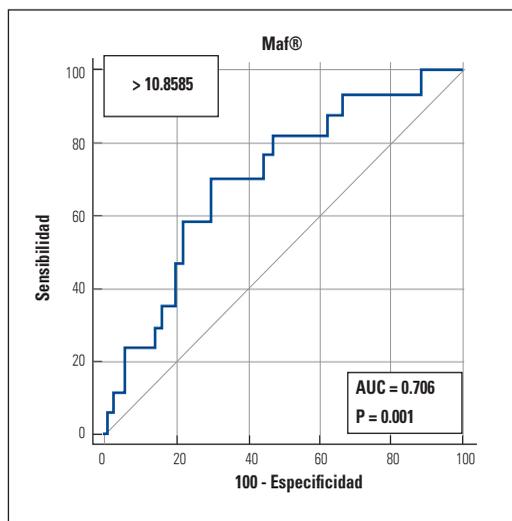
* Los parámetros que cumplieron con criterios de normalidad se muestran como media ± desviación estándar. † Los parámetros que no tuvieron una distribución normal se muestran como mediana (p25-p75).

ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicada; 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; Maf®: factor de anemia microcítica; TGF: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2: Relación entre la deficiencia de hierro funcional con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en personas con enfermedad renal diabética.

Área bajo la curva ROC (AUC)	0,706
Error estándar	0,0644
IC 95%	0,629 a 0,775
Intervalo de confianza de Bootstrap del 95%	0,545 a 0,807
Estadístico Z	3,200
Nivel de significancia de P (Área=0.5)	0,0014

Índice J de Youden	0,4052
IC 95%	0,1683 a 0,5677
Criterio asociado	>10,8585
Intervalo de confianza del 95%	>9,2321 a >11,5125
Sensibilidad	70,59
Especificidad	69,93



ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve Maf@: AUC= 0,7064; p=0,001; punto de corte: 10,85; sensibilidad: 70,59%; especificidad: 69,93%.

Figura Curva de la característica operativa del receptor (ROC) de Maf@ con Ret-He para la predicción de deficiencia de hierro funcional en personas con enfermedad renal diabética (n=160).

DISCUSIÓN

Este estudio evaluó el rendimiento diagnóstico del Maf@ como prueba de detección de la DHF en una población de personas con ERD. Los análisis demostraron una elevada frecuencia de DHF en esta población, además dan evidencia que la medida del Maf@ puede ser potencialmente una herramienta diagnóstica e identificó que un valor mayor de 10,85 proporcionaría información sobre el riesgo de presentar DHF.

La necesidad de evaluar la DFH en personas con ERD tiene como propósito su identificación temprana, ya que afecta negativamente la función cardiovascular y genera un mayor deterioro de la función renal²⁴. Es llamativa la elevada frecuencia de la DHF encontrada en nuestro estudio. Awan et al.¹⁴ y Platina et al.¹³ reportaron frecuencias del 19% y 36,9% respectivamente, utilizando como marcadores de diagnóstico ferritina y saturación de transferrina; sin embargo, algunos estudios demostraron su poca idoneidad como indicadores de estado del hierro en pacientes con ERC, principalmente debido a su alteración en procesos inflamatorios^{25,26}. La elevada frecuencia encontrada podría deberse a que se utilizó como marcador diagnóstico de la DHF a la Ret-He, la cual se informó que es superior a los parámetros mencionados anteriormente para la detección temprana de alteraciones en el metabolismo de hierro en esta población^{2,27}; incluso su asociación con la DM2

podría ser otro factor asociado a este incremento ya que la elevación de las citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, disminuye la sensibilidad de los progenitores eritroides a la eritropoyetina y promueve la apoptosis de los eritrocitos inmaduros²⁸.

Los valores de Maf@ eran más bajos en aquellos que presentaban DHF. Estudios en población sana reportaron la relación de este parámetro para la valoración de la DH. Karagülle et al.²⁹ informaron una correlación fuerte entre Maf@ y ferritina (r=0,781; p<0,001); en contraste, Dopsaj et al.²⁰ mencionaron una correlación moderada (r=0,414; p<0,001) en deportistas sanos. Capel-Casbas et al.³⁰ encontraron una relación entre este marcador y la DHF en mujeres (p=0,02). En sujetos con ERC también se ha detectado una asociación significativa (p<0,001) entre los valores de Maf@ y eritropoyesis con DH²². Esto podría explicarse por mecanismos fisiológicos ya que el estado del hierro se asocia a niveles adecuados de hierro sérico con un aumento en la ferritina, haciéndose más disponible para la eritropoyesis dando como resultado un aumento de la hemoglobina y del VCM, esto a su vez incrementaría los valores del Maf@ ya que en su cálculo se utilizan estos dos parámetros³¹.

Algunos estudios mencionan la utilidad diagnóstica del Maf@ como indicador de alteraciones en el metabolismo del hierro, pero la mayoría se ha realizado en poblaciones aparentemente sanas. Karagülle et al.²⁹, en una población solo de mujeres, determinaron que este parámetro podría usarse para el diagnóstico de DH con un punto de corte de 10,14 (96,5% de sensibilidad y 97,6% de especificidad), asimismo Dopsaj et al.²⁰ determinaron su utilidad clínica en atletas como indicar de depleción de hierro con un punto de corte de 13,03 (AUC: 0,690 [IC 95% 0,607-0,765; p<0,001]). Su utilidad en patologías inflamatorias es aún más limitada. Urrechaga et al.²², utilizando la hemoglobina reticulocitaria como marcador de eritropoyesis deficiente de hierro (con un valor ≤ 28 pg) en sujetos con ERC, determinaron un AUC de 0,938 [IC 95% 0,902-0,969; p< 0,001] con un punto de corte para Maf@ de 9,6 (sensibilidad del 92,5% y especificidad del 79%). Nuestro estudio determinó que valores mayores de 10,85 podrían predecir la DHF en pacientes con ERD. La variabilidad en los puntos de corte observados con respecto a nuestros resultados podría deberse a la población estudiada, pero creemos que son válidos y podrían

ser una herramienta potencial para estratificar personas con ERD con riesgo de DHF.

Los analizadores hematológicos Beckman Coulter han propuesto al Maf® como herramienta para la detección de alteraciones en el metabolismo del hierro^{19,20}; el Maf® se obtiene de la hemoglobina y el VCM, permitiendo valorar modalidades anormales de glóbulos²⁹. Nuestro estudio utilizó la Ret-He; este parámetro sirve para valorar la hemoglobinización tanto en la medula ósea como en los glóbulos rojos maduros²¹, por lo que podríamos inferir que Maf® podría detectar trastornos del metabolismo del hierro de manera temprana y sin ser afectado por procesos inflamatorios, como es el caso de la población estudiada.

Este trabajo presenta limitaciones. En primer lugar, como parte del estudio, no se realizó una categorización de la DHA, solo nos basamos en los criterios de Ret-He para DHF. En segundo lugar, no incluimos pacientes en diálisis por el grado de compromiso renal y el aumento de mayores complicaciones pudiendo generar posibles alteraciones en el cálculo del Maf®. En tercer lugar, a pesar del diagnóstico de ERD, otras complicaciones crónicas por diabetes no reportadas en la historia clínica podrían haber limitado el análisis.

No obstante, las fortalezas de este estudio radican en que, hasta donde conocemos, es el primer estudio que se realiza en sujetos con ERD para valorar el rendimiento diagnóstico del Maf® como prueba diagnóstica para la detección de la DHF, y es uno de los pocos que se ha realizado con este marcador para evaluar patologías inflamatorias.

CONCLUSIONES

En conclusión, se encuentra una asociación significativa entre el Maf® y la DHF. Además, este parámetro podría ser un marcador potencial para descartar la DHF en personas con ERD, teniendo una herramienta de fácil acceso, sencilla y rentable que pueda usarse como cribado en la estratificación de riesgos en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-24. doi: 10.1038/nrdp.2017.88.
- Shalahuddin MS, Mulyaningrum U. Correlation between hemoglobin reticulocytes and ferritin in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis at Pku Bantul Hospital. *Berkala Kedokteran* 2021;17(2):133-142. doi:10.20527/jbk.v18i1.12843.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento; 2022. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542:2015-opsoms-.
- Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen SC, McCullough PA, Kosiborod MN, et al. 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:S12-S23. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.005.
- Plataforma digital única del Estado Peruano. Ministerio de Salud. Perú: Gobierno del Perú; 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/589662>.
- Herrera-Añazco P, TaypeRondan A, Lazo-Porras ME, Quintanilla A, Ortiz-Soriano M, Hernández A. Prevalence of chronic kidney disease in Peruvian primary care setting. *BMC Nephrology* 2017;18:246. doi: 10.1186/s12882-017-0655-x.
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014;9(1):e8494. doi: 10.1371/journal.pone.0084943.
- Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;71(3):423-435. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.026.
- Dinh NH, Cheanh Beaupha SM, Tran LT. 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. doi: 10.1186/s12882-020-01796-8.
- 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):1396-1400. doi: 10.47391/JPMA.4507.
- Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol* 2019;142(1):44-50. doi: 10.1159/000496492.
- Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy C, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease. Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(3):456-468. doi: 10.1681/ASN.2019020213.
- Plastina JCR, Obara VY, Barbosa DS, Morimoto HK, Reiche EMV, Graciano A, et al. Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *J Bras Nefrol* 2019;41(4):472-480. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0092.
- Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(1):129-136. doi: 10.1093/ndt/gfz192.
- Bahrainwala J, Berns J. Diagnosis of iron-deficiency anemia in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2016;36(2):94-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.002.
- 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;106:116-125. doi: 10.1007/s12185-017-2212-6.
- 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;43:1193-1202. doi: 10.1515/CCLM.2005.207.
- Jamian E, Sanip Z, Ramli M, Mohd 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 Biomed Clin Sci* 2018;3(2):29-34.

19. Singh A, Chaudhary R, Pandey HC, 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. doi: 10.4103/ajts.AJTS_30_17.
20. 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;36:37-44. doi: 10.1111/ijlh.12115.
21. 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. doi:10.1111/ijlh.12971.
22. Urrechaga E, et al. Microcytic anemia factor (Maf) in the study of iron metabolism. Conference: International Society for Laboratory Hematology XXIII Congress At: Brighton UK 2010. doi:10.13140/RG.2.2.28543.00167.
23. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMr1401038.
24. Hung SC, Tarng DC. Bone marrow iron in CKD: correlation with functional iron deficiency. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;55(4):617-621. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.027
25. Diebold M, Kistler AD. Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric carboxymaltose dosing. *BMC Nephrol* 2019;20(1):76. doi: 10.1186/s12882-019-1263-8.
26. Wish JB. Positive iron balance in chronic kidney disease. How much is too much and how to tell? *Am J Nephrol* 2018;47(2):72-83. doi: 10.1159/000486968.
27. Nguyen Trung K, Ta Viet H, Nguyen Thi Hien H, Nguyen Khanh V, Thai Danh T, Le 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. doi: 10.5812/numonthly-121289.
28. Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009;32(7):1320-6. doi: 10.2337/dc08-0779.
29. Karagülle M, Aksu Y, Vetem I, Akay O. Clinical significance of the new Beckman-Coulter parameters in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Eskisehir Med J* 2022; 3(3):292-296 doi: 10.48176/esmj.2022.88.
30. Capel-Casbas M, Diaz J, Duran J, Ruiz G, Símón R, Rodríguez F, et al. Latent iron metabolism disturbances in fertile women and its detection with the automated hematology instrument LH750®. *Blood* 2005;106(11):3707. doi: 10.1182/blood.V106.11.3707.3707.
31. Bart AM, Balvers MG, Hopman MT, Eijsvogels TM, Gunnewiek JM, van Kampen CA. Reticulocyte hemoglobin content in a large sample of the general Dutch population and its relation to conventional iron status parameters. *Clinica Chimica Acta* 2018;483:20-24. doi: 10.1016/j.cca.2018.04.018.