

Hemoglobina reticulocitaria: evaluación funcional del hierro a partir del estudio hematológico automatizado.

Reticulocyte hemoglobin: functional assessment of iron based on automated hematology testing.

Pagliaro, María Eugenia .

¹ Laboratorio de Hematología y Hemostasia; CEMIC. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

mepagliaro@gmail.com

Fecha recepción: 2/7/2026
Fecha aprobación: 20/7/2026



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 95-101
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: Hemoglobina reticulocitaria;
metabolismo del hierro;
hematología automatizada.

Keywords: Reticulocyte hemoglobin;
iron metabolism;
automated hematology.

Resumen

La automatización del laboratorio hematológico ha evolucionado considerablemente durante las últimas décadas, permitiendo incorporar parámetros celulares avanzados que aportan información diagnóstica adicional más allá del hemograma convencional. Dentro de estos biomarcadores, la hemoglobina reticulocitaria, reportada como CHr (Content Hemoglobin Reticulocyte), RET-He (Reticulocyte Hemoglobin Equivalent), MCHr (Mean Cellular Hemoglobin of Reticulocytes) o RHE (Reticulocyte Hemoglobin Expression) según la plataforma analítica empleada, se ha consolidado como un indicador útil para evaluar la disponibilidad funcional de hierro durante la eritropoyesis reciente. A diferencia de los marcadores bioquímicos tradicionales, este parámetro refleja la cantidad efectiva de hierro incorporada a la síntesis de hemoglobina en médula ósea durante los días previos al análisis. Su utilidad clínica incluye la detección precoz de ferropenia, la identificación de deficiencia funcional de hierro y el mo-

nitoreo temprano de respuesta terapéutica. En esta ficha técnica se revisan sus fundamentos biológicos y analíticos, las principales variables preanalíticas, diferencias metodológicas entre plataformas disponibles, valores de referencia y aplicaciones prácticas.

Introducción

La deficiencia de hierro representa la causa más frecuente de anemia a nivel mundial y continúa siendo uno de los motivos de consulta más habituales en hematología clínica. Desde el laboratorio, la evaluación del metabolismo del hierro se basó tradicionalmente en la determinación de ferritina sérica, hierro sérico, saturación de transferrina y capacidad total de fijación del hierro, parámetros que continúan siendo pilares fundamentales dentro del estudio diagnóstico. Sin embargo, la interpretación de estos biomarcadores presenta limitaciones conocidas. La ferritina sérica, considerada el principal indicador de reservas corporales de hierro, aumenta en múltiples procesos inflamatorios y puede encontrarse

elevada aún en presencia de déficit funcional. Del mismo modo, el hierro sérico presenta importante variabilidad biológica, fluctuaciones circadianas y elevada susceptibilidad frente a variables preanalíticas, lo que reduce su especificidad diagnóstica cuando se analiza de manera aislada^(1,2). Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de nuevos biomarcadores capaces de aportar información más directamente relacionada con la disponibilidad real de hierro para eritropoyesis. En este contexto, la evolución tecnológica de los analizadores hematológicos permitió incorporar parámetros celulares avanzados que amplían considerablemente el aporte diagnóstico del hemograma automatizado. Entre ellos, la hemoglobina reticulocitaria se ha posicionado como uno de los indicadores más útiles para evaluar disponibilidad funcional de hierro, aportando información que complementa y en determinadas situaciones, mejora la interpretación obtenida a partir de estudios bioquímicos convencionales⁽³⁻⁵⁾.

Fundamento biológico del parámetro

Los reticulocitos representan el estadio final de maduración eritroide, inmediatamente previo al eritrocito maduro. Tras abandonar médula ósea, permanecen aproximadamente entre 24 y 48 horas en circulación periférica conservando restos de ARN ribosomal citoplasmático que permiten su identificación mediante tinción supravital o métodos fluorescentes automatizados⁽⁵⁾. La cantidad de hemoglobina contenida en estas células refleja directamente la disponibilidad de hierro existente durante los últimos días de eritropoyesis medular previos a su liberación hacia sangre periférica. Mientras que los eritrocitos maduros reflejan el estado eritropoyético de los últimos 120 días aproximadamente, los reticulocitos permiten evaluar la disponibilidad de hierro en los 2- 4 días previos a la obtención de la muestra^(3,4). Esta diferencia temporal posee enorme relevancia diagnóstica. Una disminución aguda de disponibilidad de hierro produce reducción rápida del contenido hemoglobínico reticulocitario varios días antes de generar modificaciones detectables en parámetros hematológicos convencionales como hemoglobina, volumen corpuscular medio o hemoglobina corpuscular media. De esta forma, pueden identificarse estadios iniciales de eritropoyesis restringida por hierro antes de la aparición de anemia clínicamente evidente^(6,7).

Fundamento analítico del ensayo

La determinación de hemoglobina reticulocitaria se basa en cuantificar el contenido hemoglobínico presente en reticulocitos individuales detectados durante el procesamiento hematológico automatizado. La identificación celular depende del reconocimiento del ARN residual citoplasmático mediante fluorocromos específicos o tinciones supravitales, dependiendo de la metodología implementada por cada fabricante. Posteriormente, los analizadores aplican diferentes sistemas ópticos capaces de evaluar simultáneamente volumen celular, dispersión de luz, intensidad fluorescente y concentración intracelular de hemoglobina^(8,5). A partir de estos datos, algoritmos matemáticos propios de cada plataforma calculan el contenido promedio de hemoglobina presente en la población reticulocitaria circulante.

A diferencia de parámetros bioquímicos como la ferritina sérica o la saturación de transferrina, este biomarcador no evalúa reservas corporales ni hierro plasmático circulante, sino el resultado funcional final del proceso eritropoyético: la cantidad efectiva de hierro incorporada a la síntesis de hemoglobina durante los días previos al análisis⁽⁴⁾. Desde el punto de vista fisiopatológico, representa uno de los indicadores más directos actualmente disponibles para evaluar disponibilidad funcional de hierro.

Variables preanalíticas

Una ventaja operativa importante radica en que la determinación no requiere condiciones preanalíticas diferentes a las utilizadas habitualmente para un hemograma automatizado convencional. La muestra recomendada corresponde a sangre entera anticoagulada con EDTA K2 o K3, obtenida mediante venopunción estándar. La determinación se obtiene durante el análisis hematológico automatizado cuando el estudio incluye evaluación reticulocitaria, utilizando la misma muestra de sangre periférica y sin requerir una extracción adicional del paciente ni determinaciones bioquímicas complementarias específicas. Diversos estudios evaluaron la estabilidad preanalítica demostrando adecuada conservación del parámetro durante períodos aproximados de 24 a 48 horas posteriores a la extracción. Sin embargo, los tiempos prolongados de almacenamiento pueden modificar progresivamente la población reticulocitaria debido a procesos de maduración celular ex vivo. Al igual que otros parámetros reticulocitarios,

el procesamiento temprano continúa siendo la condición ideal para preservar la estabilidad celular y minimizar potenciales interferencias analíticas posteriores⁽⁹⁾.

Características analíticas y comparación entre plataformas

La incorporación de parámetros equivalentes a hemoglobina reticulocitaria no se produjo de manera simultánea entre fabricantes, por lo que actualmente diferentes analizadores reportan biomarcadores conceptualmente comparables, aunque obtenidos mediante metodologías analíticas distintas. Esta falta de estandarización constituye una de las principales limitaciones actuales para la armonización interplataforma y obliga a interpretar cuidadosamente valores absolutos reportados por distintos analizadores⁽⁸⁾. Ver Tabla 1.

Plataforma Siemens ADVIA: CHr

Los sistemas ADVIA 120, 2120 y 2120i fueron las primeras plataformas ampliamente utilizadas en estudios clínicos iniciales relacionados con este biomarcador. Su metodología combina tinción supravital con análisis óptico mediante dispersión láser multiparamétrica. A partir de la medición individual del volumen reticulocitario y de la concentración intracelular de hemoglobina, el analizador calcula el parámetro **CHr (Content Hemoglobin Reticulocyte)**. Gran parte de la evidencia clínica fundacional relacionada con utilidad diagnóstica de hemoglobina reticulocitaria fue desarrollada originalmente utilizando sistemas ADVIA, particularmente en los trabajos pioneros publicados por Brugnara y colaboradores^(3,6).

Plataforma Sysmex: RET-He

Los analizadores de las series XE y XN de Sysmex utilizan tecnología basada en citometría de flujo fluorescente. La muestra es incubada con fluorocromos capaces de unirse al ARN residual presente en reticulocitos inmaduros. Posteriormente, el sistema analiza simultáneamente señales de fluorescencia y dispersión frontal de luz, permitiendo identificar la población reticulocitaria y calcular el contenido hemoglobínico promedio individual. El parámetro se reporta como **RET-He (Reticulocyte Hemoglobin Equivalent)** y actualmente representa uno de los indicadores más difundidos en hematología automatizada⁽⁹⁾. Una ventaja adicional de esta plataforma es la integración con otros parámetros eritrocitarios avanzados como Delta-He, porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%Hypo-He), MicroR y MacroR, ampliando significativamente la información diagnóstica aportada por el hemograma automatizado⁽¹⁰⁾.

Plataforma Abbott: MCHr

Abbott incorporó este biomarcador en sus analizadores Alinity hq mediante el parámetro **MCHr (Mean Cellular Hemoglobin of Reticulocytes)**. La tecnología empleada corresponde al sistema MAPSS (Multi-Angle Polarized Scatter Separation), basado en análisis multiparamétrico de dispersión polarizada de luz en diferentes ángulos combinado con evaluación óptica celular individual. El objetivo analítico continúa siendo equivalente: estimar el contenido promedio de hemoglobina presente en reticulocitos recientemente liberados a circulación periférica⁽⁵⁾.

Plataforma Mindray: RHE

Mindray incorporó este parámetro en analizadores

Tabla 1: Comparación metodológica entre plataformas

Fabricante	Parámetro	Tecnología analítica	Principio de medición	Rango orientativo
Sysmex	RET-He	Citometría fluorescente	Fluorescencia ARN + dispersión óptica	30–37 pg
Siemens ADVIA	CHr	Dispersión láser	Volumen celular + concentración Hb	29–35 pg
Abbott	MCHr	MAPSS	Dispersión polarizada multiángulo	30–36 pg
Mindray	RHE	Citometría fluorescente	Fluorescencia + dispersión multiparamétrica	30–37 pg
Beckman Coulter	RetHb	Óptica multiparamétrica	Evaluación celular individual	30–36 pg

de las series BC-6800, BC-6200 y sistemas integrados CAL 8000. La metodología utiliza citometría de flujo fluorescente con tinción específica del ARN reticulocitario, combinando señales de fluorescencia y dispersión óptica multiparamétrica. El resultado se reporta como **RHE (Reticulocyte Hemoglobin Expression)**. Si bien la evidencia clínica publicada continúa siendo menor en comparación con otras plataformas más extensamente estudiadas, los trabajos iniciales muestran correlación adecuada con parámetros equivalentes previamente validados⁽⁷⁾.

Plataforma Beckman Coulter

Algunas plataformas recientes de Beckman Coulter incorporan parámetros equivalentes relacionados con contenido hemoglobínico reticulocitario, frecuentemente reportados como **RetHb** o nomenclaturas similares. Estos sistemas combinan tecnologías ópticas multiparamétricas y análisis celular individual automatizado. Sin embargo, la experiencia clínica publicada continúa siendo comparativamente menor respecto a otros fabricantes previamente consolidados.

Aunque estos parámetros comparten el mismo objetivo fisiológico, las diferencias metodológicas, algoritmos de cálculo y estrategias internas de procesamiento generan pequeñas variaciones sistemáticas entre plataformas. Por este motivo, los puntos de corte publicados deben interpretarse siempre en función del analizador utilizado y no extrapolarse automáticamente entre fabricantes distintos^(8,4).

Valores de referencia e interpretación analítica

Diversos estudios realizados en población adulta sana reportan rangos relativamente consistentes, aunque con pequeñas diferencias metodológicas dependientes de plataforma^(11,4). En un estudio argentino realizado por Fiorentini y colaboradores, un valor de RET-He menor a 28.45 pg mostró sensibilidad de 87% y especificidad de 89% para deficiencia de hierro⁽¹²⁾. En la tabla 2 se sugieren rangos en el valor de Hb reticulocitaria para interpretar el estado férrico.

La interpretación aislada basada exclusivamente en un punto de corte único no resulta recomendable. La integración con otros parámetros hematológicos, estudios bioquímicos y contexto clínico continúa siendo fundamental para una adecuada valoración diagnóstica.

Desempeño analítico, control de calidad y validación local

Desde el punto de vista analítico, la hemoglobina reticulocitaria presenta ventajas importantes frente a diversos biomarcadores bioquímicos utilizados habitualmente en la evaluación del metabolismo del hierro. Diversos estudios reportan coeficientes de variación analítica generalmente inferiores al 3%, reflejando excelente precisión intra-corrida e inter-corrida para un parámetro hematológico automatizado⁽⁹⁾. Esta baja variabilidad intraindividual permite considerar una potencial aplicación futura de índices de cambio de referencia (Reference Change Value, RCV) para interpretar modificaciones seriadas clínicamente significativas. Sin embargo, no todos los materiales comerciales de control hematológico incluyen validación específica para parámetros reticulocitarios avanzados, situación que obliga frecuentemente a verificar de manera independiente la estabilidad de estos biomarcadores dentro de los esquemas rutinarios de control interno. Debe considerarse además que los intervalos de referencia deben verificarse localmente y que la comparabilidad entre distintos analizadores continúa siendo limitada. De forma similar, los programas externos de evaluación de calidad específicos para hemoglobina reticulocitaria continúan siendo considerablemente menos frecuentes que aquellos disponibles para parámetros hematológicos convencionales.

Comparación con biomarcadores bioquímicos convencionales

La principal fortaleza diagnóstica de la hemoglobina reticulocitaria radica en que evalúa directamente el resultado funcional final del metabolismo del hierro: la cantidad efectivamente disponible para síntesis reciente de hemoglobina durante la eritropoyesis.

Tabla 2: Valores de interpretación orientativos

>30 pg	Asociado a eritropoyesis con adecuada disponibilidad de hierro
28-30 pg	Significado diagnóstico no definitivo; requieren integración clínica y bioquímica
<28-29 pg	Asociado a restricción funcional o deficiencia de hierro

Los biomarcadores bioquímicos tradicionalmente utilizados continúan siendo fundamentales en el estudio del metabolismo férrico, aunque cada uno presenta limitaciones analíticas o biológicas que condicionan su interpretación en determinados contextos clínicos. Ver Tabla 3.

La ferritina sérica continúa siendo el parámetro más utilizado para estimar reservas corporales. Sin embargo, su comportamiento como reactante de fase aguda constituye una limitación bien conocida, particularmente en pacientes con inflamación crónica, enfermedades autoinmunes, neoplasias o infecciones persistentes⁽⁸⁾. El hierro sérico y la saturación de transferrina presentan elevada variabilidad biológica y son particularmente sensibles a factores preanalíticos como horario de extracción, ayuno, suplementación reciente y variabilidad intra-individual fisiológica, lo que reduce su especificidad diagnóstica en determinadas situaciones clínicas^(4,8). En contraste, la hemoglobina reticulocitaria aporta información directamente vinculada con utilización efectiva del hierro por parte de la médula ósea. En este sentido, no reemplaza a los estudios bioquímicos convencionales, sino que complementa significativamente la interpretación diagnóstica aportada por el laboratorio.

Aplicaciones clínicas y aporte diagnóstico del laboratorio

Detección precoz de deficiencia de hierro

La aplicación más estudiada corresponde a la detección temprana de estadios iniciales de ferropenia. La disminución progresiva de disponibilidad de hierro afecta inicialmente la síntesis hemoglobínica celular antes de producir alteraciones detectables en hemoglobina total o índices eritrocitarios convencionales. Diversos estudios demostraron que disminuciones de CHr o RET-He pueden observarse varios días o

semanas antes de que aparezcan modificaciones significativas en hemoglobina, volumen corpuscular medio o hemoglobina corpuscular media^(6,7). Esto permite detectar pacientes en fases iniciales de eritropoyesis restringida por hierro incluso cuando el hemograma convencional aún permanece dentro de rangos aparentemente normales.

Deficiencia funcional de hierro

La deficiencia funcional representa uno de los escenarios clínicos donde este biomarcador adquiere mayor relevancia. En estos pacientes existen reservas corporales conservadas pero el hierro no se encuentra disponible para eritropoyesis debido al aumento de hepcidina y bloqueo de liberación mediado por ferroportina. Este fenómeno es particularmente frecuente en: enfermedad renal, artritis reumatoidea, enfermedades inflamatorias crónicas, insuficiencia cardíaca, procesos neoplásicos e infecciones persistentes. En estos escenarios, la ferritina frecuentemente permanece normal o elevada, dificultando considerablemente la interpretación bioquímica convencional^(1,13). La disminución de hemoglobina reticulocitaria permite evidenciar que, independientemente del nivel de reservas corporales, el hierro no está siendo efectivamente utilizado durante la eritropoyesis.

Enfermedad renal crónica y hemodiálisis

La utilidad diagnóstica de CHr y RET-He ha sido extensamente validada en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis. En estos pacientes, la monitorización de hierro resulta particularmente compleja debido a inflamación crónica persistente y administración frecuente de agentes estimulantes de eritropoyesis. Diversos estudios demostraron que constituye un marcador sensible para identificar déficit funcional de hierro y optimizar la

Tabla 3: Utilidad de biomarcadores convencionales

Parámetro	Información aportada	Principales limitaciones
Ferritina sérica	Reservas corporales de hierro	Reactante de fase aguda
Hierro sérico	Hierro circulante plasmático	Variabilidad circadiana elevada
Saturación de transferrina	Disponibilidad inmediata de hierro	Variabilidad intraindividual
Capacidad fijación hierro	Capacidad de transporte	Baja especificidad
Hemoglobina reticulocitaria	Hierro funcional utilizado en eritropoyesis	Dependencia metodológica según plataforma

administración de hierro intravenoso en pacientes bajo tratamiento renal sustitutivo^(14,13).

Monitorización de respuesta terapéutica

Otra ventaja particularmente relevante es la rapidez con la cual el parámetro permite detectar respuesta al tratamiento. Tras administración de hierro oral o intravenoso, el incremento de hemoglobina reticulocitaria puede observarse dentro de las primeras 48-96 horas, reflejando la recuperación temprana de la síntesis hemoglobínica medular. En contraste, la hemoglobina total requiere varios días o semanas adicionales para mostrar cambios significativos detectables^(6,7).

Otras poblaciones de interés

Aplicaciones adicionales incluyen poblaciones donde la detección precoz de ferropenia resulta especialmente relevante. En pediatría, permite identificar estadios iniciales de déficit férrico antes de la aparición de anemia establecida. En mujeres embarazadas, constituye una herramienta útil debido al incremento fisiológico de requerimientos durante la gestación. En donantes frecuentes de sangre, la disminución progresiva del parámetro permite detectar agotamiento de reservas antes de observar caída significativa de hemoglobina total. Los pacientes oncológicos representan otro grupo particularmente interesante debido a la frecuente coexistencia de inflamación, anemia multifactorial y alteraciones complejas del metabolismo del hierro⁽⁴⁾.

Discusión y conclusiones

La hemoglobina reticulocitaria se ha consolidado en los últimos años como uno de los parámetros más

útiles incorporados a la hematología automatizada para evaluar la disponibilidad funcional de hierro durante la eritropoyesis, sin incrementar significativamente los costos operativos.

En nuestro laboratorio, este parámetro fue incorporado al informe hematológico como parte del reporte rutinario asociado a la determinación automatizada de reticulocitos. Esta decisión surgió a partir de considerar el valor potencial que puede aportar a la interpretación integral del estudio de anemia, particularmente en escenarios donde los biomarcadores bioquímicos convencionales presentan limitaciones conocidas.

Si bien su utilización clínica todavía no se encuentra completamente extendida, en parte debido a la falta de armonización metodológica entre fabricantes y a la necesidad de mayor experiencia acumulada en su interpretación, consideramos que la disponibilidad sistemática de este parámetro dentro del informe favorece progresivamente su incorporación a la práctica médica y aporta una herramienta adicional para la evaluación de pacientes con sospecha de ferropenia, restricción funcional de hierro o monitoreo temprano de respuesta terapéutica.

Desde nuestra perspectiva, incorporar este tipo de parámetros no implica únicamente sumar un nuevo dato analítico, sino ampliar activamente el aporte del laboratorio al proceso diagnóstico. En un contexto de creciente automatización, el desafío actual no consiste solo en producir resultados técnicamente confiables, sino también en identificar información potencialmente útil y ponerla a disposición del médico tratante para optimizar la evaluación integral del paciente.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48(7):1066-76.
2. Jiménez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(4):241-50.
3. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2003;49(10):1573-8.
4. Löfving M, Lundgren CR. Implementing reticulocyte hemoglobin into current hematology algorithms. *Am J Clin Pathol.* 2022;158(5):574-83.
5. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015;35(1):133-63.
6. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood.* 1994;83(10):3100-1.
7. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 2002;99(4):1489-91.

8. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006;28(5):303-8.
9. Schapkaitz E. Stability of new erythrocyte and reticulocyte parameters in testing for anemia on the Sysmex XN-9000. *Lab Med.* 2018;49(3):219-25.
10. E Urrechaga I, L Borque, J F Escanero The role of automated measurement of red cell subpopulations on the Sysmex XE 5000 analyzer in the differential diagnosis of microcytic anemia. *Int J Lab Hematol.* 2011 Feb;33(1):30-6.
11. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol.* 2017;106(1):116-25.
12. Fiorentini L, Paoletti M, García A, García A, Ferreras R, Cerviño F, et al. Consideraciones para el uso del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en la práctica diaria. *Hematología.* 2020;24(1):40-48.
13. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, Cantaro S, Oliosi F, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(6):949-54.
14. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60(6):2406-11.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.