

# Comportamiento de la hemoglobina reticulocitaria y su utilidad para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría

Reticulocytic hemoglobin behavior and its usefulness in differentiating thalassemia syndromes from iron deficiency in pediatrics.

Bartolomé K<sup>ORCID</sup>; Sosa G<sup>ORCID</sup>; Moscetta L<sup>ORCID</sup>.

<sup>1</sup> Servicio Hematología, Dpto. de Bioquímica, Hospital Notti. Mendoza, Argentina.

karinabartolome90@gmail.com

Fecha recepción: 27/2/2026

Fecha aprobación: 18/3/2026



ARTÍCULO  
ORIGINAL  
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 30 n° 1: 56-62  
Enero - Abril 2026

**Palabras claves:** hemoglobina, reticulocitos, ferropenia, talasemia, pediatría.

**Keywords:** hemoglobin, reticulocytes, iron deficiency, thalassemia, pediatrics.

## Resumen

**Introducción.** La anemia ferropénica y los síndromes talasémicos representan las principales causas de anemia microcítica hipocrómica en pediatría y comparten características hematimétricas que dificultan su diferenciación diagnóstica inicial. La hemoglobina reticulocitaria (RET-He) permite evaluar la hemoglobinización de la eritropoyesis reciente. Este estudio tiene como objetivo evaluar la utilidad de la RET-He para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría y establecer un punto de corte óptimo.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio observacional retrospectivo, transversal y analítico en pacientes de 1 a 15 años entre 2019 y 2024. Se analizaron parámetros hematológicos, estudios del metabolismo del hierro, electroforesis de hemoglobina

y estudios moleculares para alfa talasemia. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos: anemia ferropénica, ferropenia sin anemia, beta talasemia y alfa talasemia. Se aplicaron pruebas no paramétricas y análisis de curvas ROC.

**Resultados.** La RET-He mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con beta talasemia y los demás grupos ( $p < 0,05$ ). El análisis ROC identificó un punto de corte  $\leq 22,8$  pg con sensibilidad del 100% y especificidad del 100% para discriminar beta talasemia de alfa talasemia y ferropenia sin anemia, y una especificidad del 61% frente a anemia ferropénica.

**Discusión.** La RET-He es un parámetro útil para diferenciar beta talasemia de otros cuadros microcíticos, especialmente con un alto valor predictivo negativo.

## Abstract

**Introduction.** Iron deficiency anemia and thalassemic syndromes represent the main causes of microcytic hypochromic anemia in pediatrics and share hematimetric features that make their initial diagnostic differentiation difficult. Reticulocyte hemoglobin content (RET-He) allows evaluation of hemoglobinization in recent erythropoiesis. This study has as its objective to assess the usefulness of RET-He in differentiating thalassemic syndromes from iron deficiency in pediatrics and to establish an optimal cutoff value.

**Materials and methods.** A retrospective, cross-sectional, analytical observational study was conducted in patients aged 1 to 15 years between 2019 and 2024. Hematological parameters, iron metabolism studies, hemoglobin electrophoresis, and molecular studies for alpha thalassemia were analyzed. Patients were classified into four groups: iron deficiency anemia, iron deficiency without anemia, beta thalassemia and alpha thalassemia. Non-parametric tests and ROC curve analysis were performed.

**Results.** RET-He showed statistically significant differences between the beta thalassemia group and the other groups ( $p < 0.05$ ). ROC analysis identified a cutoff value of  $\leq 22.8$  pg, with 100% sensitivity and 100% specificity for discriminating beta thalassemia from alpha thalassemia and iron deficiency without anemia, and a specificity of 61% when compared with iron deficiency anemia.

**Discussion.** RET-He is a useful parameter for differentiating beta thalassemia from other microcytic conditions, particularly with a high negative predictive value.

## Introducción

La anemia constituye el trastorno hematológico más frecuente en pediatría, siendo la anemia ferropénica responsable de aproximadamente el 50% de los casos<sup>(1)</sup>. Desde el punto de vista morfológico, se caracteriza por la disminución del volumen corpuscular medio (VCM) y de la hemoglobina corpuscular media (HCM), es decir microcítica hipocrómica<sup>(2)</sup>. Su elevada prevalencia se asocia a deficiencias nutricionales, condiciones socioeconómicas desfavorables y a las mayores demandas de hierro durante el crecimiento<sup>(1,2)</sup>.

Las talasemias son trastornos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina y, al igual que la anemia

ferropénica, cursan con microcitosis e hipocromía. Según la cadena afectada, se clasifican en  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ -talasemia, siendo las  $\alpha$  y  $\beta$  talasemias las de mayor relevancia clínica<sup>(2)</sup>. En la beta talasemia, los genotipos heterocigota, homocigota o doble heterocigota determinan manifestaciones clínicas que van desde formas leves hasta cuadros severos<sup>(3)</sup>. En la alfa talasemia, la expresión clínica depende del número de genes afectados, pudiendo variar desde portadores asintomáticos hasta formas incompatibles con la vida<sup>(3)</sup>. La similitud de los índices hematimétricos clásicos dificulta la diferenciación inicial entre anemia ferropénica y talasemias. Los algoritmos diagnósticos actuales incorporan parámetros como el RBC (recuento eritrocitario) y el RDW (amplitud de distribución eritrocitaria). Sin embargo, el diagnóstico definitivo suele requerir estudios del metabolismo del hierro, electroforesis de hemoglobina y estudios moleculares, los cuales no siempre se encuentran disponibles en la práctica cotidiana<sup>(2)</sup>.

El contenido de hemoglobina de los reticulocitos (CHr) o su equivalente (Ret-He) surge como un parámetro adicional medido por los nuevos analizadores hematológicos. Permite evaluar de forma directa la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis reciente y detectar deficiencia de hierro en estadios tempranos<sup>(4,5)</sup>. No obstante, en los síndromes talasémicos también se observa una hemoglobinización deficiente de los reticulocitos, lo que podría influir en los valores de este parámetro<sup>(6)</sup>. En este contexto, resulta de interés evaluar el comportamiento de la RET-He en diferentes entidades microcíticas en población pediátrica.

El objetivo principal es valorar la utilidad de la hemoglobina reticulocitaria (RET-He) como marcador hematológico para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría. Como objetivos secundarios se destacan: comparar los valores de RET-He y otros índices hematimétricos entre los distintos grupos diagnósticos y determinar un punto de corte óptimo de RET-He para discriminar beta talasemia de ferropenia y alfa talasemia.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes de 1 a 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Humberto Notti entre 2019 y 2024, con solicitud de estudios del metabolismo del hierro y electroforesis

de hemoglobina y, en algunos casos, estudio molecular para alfa talasemia.

Se excluyeron pacientes con estudios normales para metabolismo del hierro, electroforesis de hemoglobina y estudio molecular para alfa talasemia en el caso de contar con el mismo, coexistencia de ferropenia y talasemia, o anemia por otras causas. Las variables analizadas incluyeron: recuento de eritrocitos (RBC), hematocrito (HTO), hemoglobina (HB), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), amplitud de distribución (RDW), % reticulocitos, RET-HE, ferremia, TIBC, % saturación de transferrina, transferrinemia, ferritinemia, % HbA2 y resultado de estudio molecular para alfa talasemias. Las técnicas utilizadas fueron: contador hematológico Sysmex XN 1000, cobas c501, cobas e411, equipo de electroforesis capilar Sebia, protocolos para el estudio molecular de alfa talasemias ( $\alpha$  3.7;  $\alpha$ -4.2;  $\alpha$ -20,5;  $\alpha$ MED;  $\alpha$ Hph;  $\alpha$  Nco).

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos diagnósticos: anemia ferropénica, ferropenia sin anemia, beta talasemia y alfa talasemia, según criterios bioquímicos, hematológicos y genéticos definidos: 1) Anemia ferropénica (AF): pacientes que presentaban Hb menor a 11.5 g/dl, % de saturación de transferrina menos del 16% y electroforesis de Hb normal; 2) Ferropenia sin anemia (FSA): los que presentaron Hb mayor o igual a 11.5g/dl, % de saturación de transferrina menor de 16% y electroforesis de Hb normal; 3) Beta talasemia (BT) los que presentaron % de saturación de transferrina mayor a 16% y una electroforesis de Hb con % HbA2 > 3.5% y 4) Alfa talasemia (AT) los que presentaron % de saturación de transferrina mayor a 16%, electroforesis de Hb normal y con estudios moleculares de alfa talasemia positivos.

El análisis estadístico incluyó pruebas de normalidad, prueba de Kruskal-Wallis con comparaciones por pares ajustadas por Bonferroni y análisis de curvas ROC. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional y no requirió consentimiento informado por su carácter retrospectivo.

## Resultados

Se incluyeron 107 pacientes: 28 con anemia ferropénica (AF), 28 con ferropenia sin anemia (FSA), 42 con beta talasemia (BT) y 9 con alfa talasemia (AT).

Todos los pacientes con alfa talasemia presentaron mutación de un solo gen alfa.

En la tabla 1 se pueden observar la media, mediana y DE de todos los índices hematimétricos estudiados según cada uno de los grupos.

Según la prueba de Kolmogorov Smirnov la variable RET-HE no presentó una distribución normal ( $p$  0.007), por lo cual se aplicó la Prueba de Kruskal-Wallis (figura 2) para muestras independientes. La misma demostró que había diferencia de medianas entre al menos 2 grupos ( $p$  0.000) con una comparación por pareja ajustada por Bonferroni estableciendo las diferencias entre: BT y AF ( $p$  0.047), BT y FSA ( $p$  0.000), BT y AT ( $p$  0.003), AF y FSA (0.000), no se observó diferencia significativa entre AF y AT ( $p$  0.601), AT y FSA ( $p$  0.907) (Tabla 2).

Se realizó análisis de curva ROC para evaluar la capacidad de discriminación de RET-HE entre BT vs FSA, BT vs. AT, y BT vs. AF.

La curva ROC de RET-HE para discriminar BT de AF presentó un AUC 0.677 (0.512-0.842) con un rendimiento que no es constante a lo largo del rango de valores, pero con una sensibilidad de 100% y especificidad 61% para el punto de corte de 22.8 pg. (Figura 3 y Tabla 3).

La curva ROC de RET-HE para discriminar BT de AT presentó un AUC 1,00 (1.00-1.00) con una sensibilidad de 100% y especificidad 100% para el punto de corte de 22.8 pg (Figura 4 y Tabla 4)

La curva ROC de RE-HE para discriminar BT de FSA presentó un AUC 1,00 (1.00-1.00) con una sensibilidad de 100% y especificidad 100% para el punto de corte de 22.8 pg (Figura 5 y Tabla 5).

El análisis de curvas ROC identificó un punto de corte de RET-He  $\leq$  22,8 pg con excelente capacidad discriminativa para beta talasemia frente a alfa talasemia y ferropenia sin anemia (AUC 1,00), y un rendimiento moderado frente a anemia ferropénica (AUC 0,677). El mismo punto de corte presentó un VPP de 100% frente a pacientes con AT, 100% frente a FSA y del 79% frente a AF, y un VPN de 100% frente a AT, 100% frente a FSA y 100% frente a AF.

## Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que la RET-He es significativamente menor en pacientes con beta talasemia en comparación con otros cuadros microcíticos, en concordancia con estudios previos que describen una hemoglobinización re-

Figura 1. Distribución por grupos

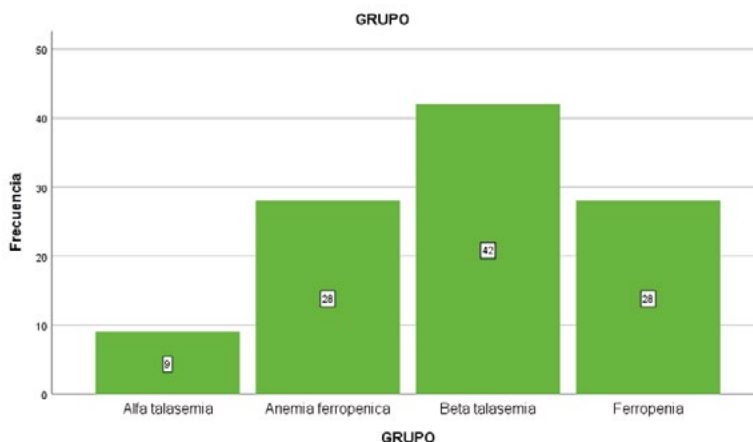


Tabla 1. Estadísticos de las variables por grupo

Variable	Alfa talasemia			Anemia ferropénica			Beta talasemia			FSA		
	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana
RBC	5,5	0,37	5,48	4,74	0,6	4,64	5,81	0,5	5,84	4,89	0,4	4,93
HTO	41,02	4	40	33,3	2,8	33,5	35,7	2,8	36	38,12	2,3	38
HB	12,84	1,43	12,9	10,1	1,2	10,5	10,9	0,9	11,05	12,43	0,7	12,35
VCM	72,81	4,99	73,7	70,7	7,9	69,8	60,2	2,7	59,8	77,2	5	76,65
HCM	23,34	2,19	24,3	21,7	3,9	21,75	18,7	1,1	18,6	25,56	2	25,5
CHCM	32,03	1,4	31,5	30,5	2,5	30,9	31,2	0,9	31,3	33,1	0,9	33,1
RDW	14,23	1,6	13,9	16,7	2,9	16,05	17,8	1,9	17,55	14,43	2,6	13,4
RET	1,03	0,17	1,04	1,24	0,5	1,17	1,72	0,6	1,58	1,31	0,5	1,4
RETHE	26,36	2,04	26,4	23,5	5,2	25,35	20,5	1,5	20,75	29,01	2,3	29,55

Figura 2. Prueba de Kruskal-Wallis para RET-HE

Resumen de prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes

N total	107
Estadístico de prueba	58,998 <sup>a</sup>
Grado de libertad	3
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,000

a. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

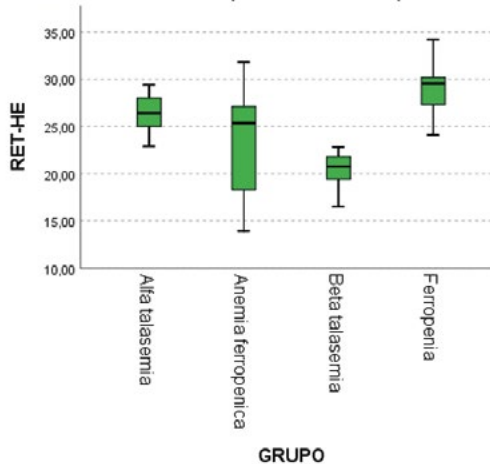


Tabla 2. Comparación por parejas de GRUPO

Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada <sup>a</sup>
Beta talasemia-Anemia ferropénica	20,131	7,570	2,659	,008	,047
Beta talasemia-Alfa talasemia	39,675	11,397	3,481	,000	,003
Beta talasemia-Ferropenia	-56,738	7,570	-7,495	,000	,000
Anemia ferropénica-Alfa talasemia	19,544	11,889	1,644	,100	,601
Anemia ferropénica-Ferropenia	-36,607	8,293	-4,414	,000	,000
Alfa talasemia-Ferropenia	-17,063	11,889	-1,435	,151	,907

Figura 3. Curva ROC BT vs. AF

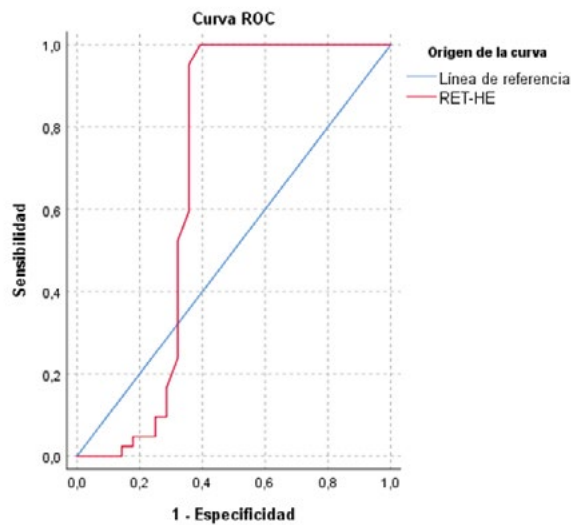


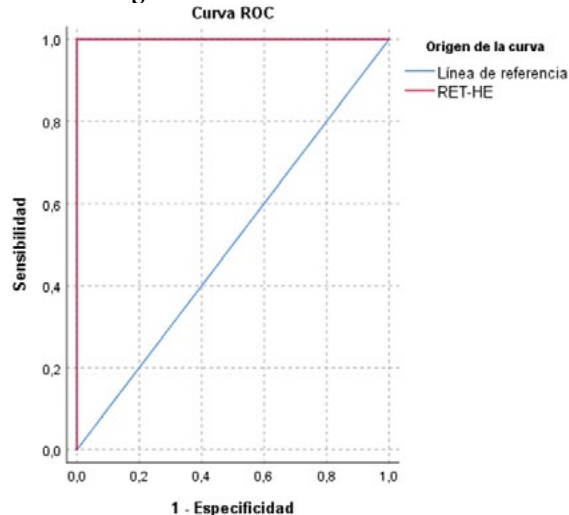
Tabla 3. Análisis ROC BT vs. AF

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Sig. ajustada <sup>a</sup> Límite superior
RET-HE	,677	,084	,036	,512	,842

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 4. Curva ROC BT vs. AT

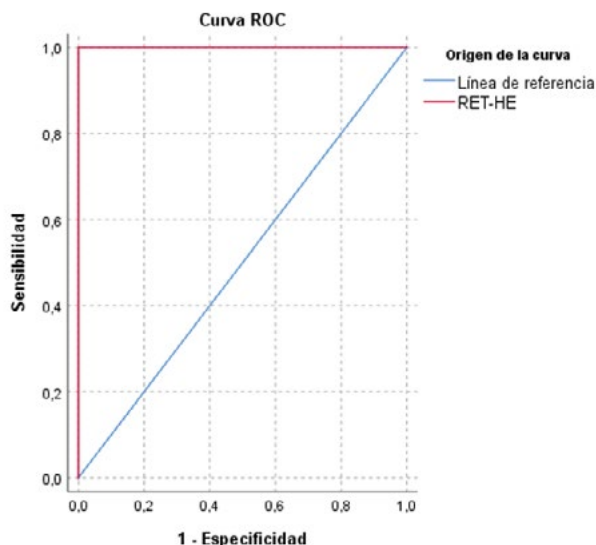


**Tabla 4.** Análisis ROC BT vs. AT

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Sig. ajustada <sup>a</sup> Límite superior
RET-HE	1,000	,000	,000	1,000	1,000

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

**Figura 5.** Curva ROC BT vs. FSA



**Tabla 5.** Análisis ROC BT vs. FSA

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Sig. ajustada <sup>a</sup> Límite superior
RET-HE	1,000	,000	,000	1,000	1,000

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
- b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

ticulocitaria deficiente en esta entidad. La elevada sensibilidad y el alto valor predictivo negativo observados respaldan su utilidad como herramienta de descarte en el abordaje diagnóstico inicial.

La ausencia de diferencias significativas entre anemia ferropénica y alfa talasemia podría explicarse por el hecho de que todos los casos de alfa talasemia incluidos correspondieron a mutaciones de un solo gen. Entre las principales limitaciones del estudio se destacan el tamaño muestral reducido del grupo de alfa talasemia y su diseño retrospectivo.

Como conclusión final podemos decir que la hemoglobina reticulocitaria es un parámetro útil para diferenciar beta talasemia de alfa talasemia y ferropenia sin anemia en pediatría. Un valor de RET-He > 22,8 pg permite descartar beta talasemia con alto valor predictivo negativo. La RET-He no debe emplearse de forma aislada, sino integrada con otros índices hematimétricos y la evaluación morfológica del frotis sanguíneo. Se requieren estudios futuros que incluyan otras variantes genéticas de alfa talasemia y poblaciones más amplias.

**Contribución de los autores:** todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

**Declaración de conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos.

### Bibliografía

1. Donato H, Piazza N, Rapetti MC, De Grandis S, Bacciedoni V, Fabero M et al. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. Guideline for Prevention, Diagnosis and Treatment. Arch Argent Pediatr. 2017 Aug 1;115(4):s68-82.
2. Eandi Eberle S, Tisi Baña F, Ávalos M, Basack N, Chiappe G et al. Eritropatías. In: Guías de Diagnóstico y Tratamiento-Sociedad Argentina de Hematología. 2023.
3. Donato H, Rapetti MC, Feliu Torres A, Bacciedoni V, Eandi Eberle S, Cedola A et al. Hypochromic microcytic anemias: Guideline for diagnosis. Arch Argent Pediatr. 2017 Oct 1;115(5):S83-90.
4. Auerbach M, Staffa SJ, Brugnara C. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy. Mayo Clin Proc. 2021;96(6):1510-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.042>
5. Di Pinto D, Paz M, Adragna M, López L. Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis. Arch Argent Pediatr. 2020;118(6):411-7.
6. Sudmann ÅA, Piehler A, Urdal P. Reticulocyte hemoglobin equivalent to detect thalassemia and thalassaemic hemoglobin variants. Int J Lab Hematol. 2012;34(6):605-13.



**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.