

¿LA MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA ES MÁS COSTO-EFECTIVA QUE EL USO DEL HEMOGRAMA AUTOMATIZADO?

Cintha Vásquez-Velásquez^{1,2}, Luis Aguilar Cruces³, José Luis López Cuba³, Tania Paredes Quiliche³, Enrique Guevara Ríos³, Verónica Rubín de Celis Massa⁴, Mariana Rubín de Celis Rodríguez⁵, Gustavo Gonzales Rengifo^{1,2}

RESUMEN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay 802 millones de personas entre niños en edad pre-escolar, y mujeres en edad reproductiva que son diagnosticadas de anemia. Estas cifras muestran un panorama poco alentador para los gobiernos, puesto que vemos el gran énfasis en los programas de suplementación de hierro, con distribución a nivel nacional. Sin embargo, los valores reportados en las encuestas y las grandes bases de datos que se utilizan para la elaboración de estadísticas nacionales se basa en la medición de la hemoglobina mediante el equipo HemoCue®, que presenta variantes entre los equipos y que reportan valores que no permiten determinar la causa de la anemia, basando la intervención solo en la suplementación de hierro, cuando a nivel mundial se ha determinado que solo el 50% de casos de anemia se deben a deficiencia de hierro, 42% a causas inflamatorias y 8% a otras causas. En el reporte de 2016, la OMS recomendó como primera prioridad la evaluación del hemograma completo para definir anemia, y cuando no exista esta facilidad usar la medición de la hemoglobina. En la presente revisión narrativa se hará un análisis de cada metodología y la utilidad tanto para la práctica clínica como para el uso poblacional en el diagnóstico de la anemia gestacional.

Palabras claves: anemia, hemoglobina, hemoglobímetro, parámetros corpusculares, hemograma automatizado (Fuente: DeCS BIREME).

IS HEMOGLOBIN MEASUREMENT MORE COST-EFFECTIVE THAN THE USE OF AUTOMATED HEMOGRAM?

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), 802 million people, among children in preschool age, and women in reproductive age are diagnosed with anemia. These figures show an uninspiring scenario for the government, since we see the great emphasis on iron supplementation programs, which is distributed at a national level. However, the values reported in the surveys and the several data-bases used for the statistical analysis is based on the Hemoglobin results obtained by the HemoCue®, nonetheless, it has been showed that there are variation between HemoCue equipments, therefore, the obtained values are not necessarily correct, being able to overestimate or underestimate the statistics.

In addition, other physiological variables must be included for measurements of iron status, and for the taking and implementation of national policies. In the present review, an analysis is made to compare each of the methods and its usefulness for both clinical practice and diagnosis of gestational anemia.

Key words: anemia, hemoglobin, hemoglobinometer, corpuscular parameters, automated blood count (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la OMS, en 2016, al inicio de la era de los objetivos del desarrollo sostenible (ODS), la morbilidad y mortalidad prevenible relacionado al embarazo permanece en cifras inaceptablemente altos¹. Uno de los problemas que aparecen con una alta predominancia en el mundo entero es la anemia. De acuerdo a las estadísticas de OMS, 802 millones entre niños en edad pre-escolar, y mujeres en edad reproductiva son diagnosticados de anemia. A pesar de los intensos esfuerzos de los diferentes gobiernos en el mundo, la respuesta en término

de reducción de la anemia frente a las intervenciones con suplemento de hierro o fortificación de alimentos con hierro ha sido modesta.

La anemia se define como la reducción de eritrocitos circulantes a nivel sérico por debajo del rango normal, trayendo como consecuencia la disminución del transporte de oxígeno a las células, siendo el sexo femenino más afectado que el masculino².

Entre las causas de anemia la más común es por deficiencia de hierro, seguido de las causas inflamatorias debido a

¹ Instituto de Investigaciones de la Altura y Departamento de Ciencias Biológicas y Fisiológicas, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Laboratorio de Endocrinología y Reproducción. Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

³ Instituto Nacional Materno Perinatal. Ministerio de Salud. Lima-Perú.

⁴ Laboratorio de Genómica y Biología Molecular Evolutiva, Instituto de Ciencia y Tecnología, Universidad Ricardo Palma.

⁵ Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres.

Citar como: Vásquez-Velásquez C, Aguilar L, López JL, Paredes T, Guevara E, Rubín de Celis V, Rubín de Celis M, Gonzales GF. ¿La medición e hemoglobina es más costo-efectiva que el uso del hemograma automatizado? Rev Peru Investig Matern Perinat 2019; 8(2):27-39.

DOI: <https://doi.org/10.33421/inmp.2019151>

infecciones (paludismo, anquilostomiasis, nematodos) y enfermedades crónicas (ej. VIH)³. En ámbitos con alta prevalencia de anemia significativa durante el embarazo (es decir, al menos el 40 % de las embarazadas tienen una concentración de hemoglobina [Hb] en la sangre inferior a 11 g/dl), se prefiere una dosis diaria de 60 mg de hierro elemental en lugar de una dosis más baja. Si a una mujer se le diagnostica anemia durante el embarazo, la dosis diaria de hierro elemental debe aumentarse a 120 mg hasta que la concentración de Hb alcance niveles normales (11 g/dl o más)¹.

La OMS recomienda para las mujeres embarazadas, con la finalidad de prevenir la anemia materna, la sepsis puerperal, bajo peso al nacer y parto pretérmino, la suplementación diaria por vía oral con 30 a 60 mg de hierro elemental y 400 µg (0.4 mg) de ácido fólico¹.

En base a una reunión de expertos en 1959 y en 1968, la Organización Mundial de la Salud recomienda que el diagnóstico de anemia se realice en base a la medición de la hemoglobina o del hematocrito. Aunque ellos indican que la mejor medición para el diagnóstico de anemia es el conteo de glóbulos rojos y sus índices y valoración crónica, recomiendan el uso de la Hb por su facilidad de implementarse en diferentes lugares y en su ausencia se puede reemplazar por la valoración de hematocrito. Basan también su decisión en el hecho de que la evaluación del hemograma se hace más difícil estandarizar pues puede haber variaciones entre diferentes laboratorios y entre diferentes países y toma más tiempo para obtener los resultados⁴.

En el Reporte de OMS del 2016, recomendó el conteo de células sanguíneas como el mejor método para diagnosticar anemia en el embarazo. En lugares donde no es posible realizar el hemograma, se recomienda el uso de hemoglobímetro para medir hemoglobina por encima del uso de una escala colorimétrica para medir Hb para diagnosticar anemia en el embarazo¹.

En la presente revisión se hará un análisis de cada metodología y la utilidad tanto para la práctica clínica como para el uso poblacional en el diagnóstico de la anemia gestacional.

HEMOGLOBINA

La hemoglobina es una proteína de 64 kDa de peso molecular está formada por 4 subunidades y un grupo hemo en cada subunidad. Cada subunidad es una cadena de globina, y cada grupo hemo contiene un átomo de hierro (5). Cada molécula de Hb contiene 4 átomos de hierro. Un átomo de hierro es capaz de unirse de manera reversible a una molécula de oxígeno. La Hb postnatal es la Hb A (Hb adulta) y contiene dos subunidades de globina alfa y dos subunidades de globina beta. El grupo hemo se forma de la unión de un ion ferroso (Fe²⁺) con la protoporfirina IX. La protoporfirina IX está formada por

4 grupos pirrol. El grupo pirrol se forma de la unión de la succinil coenzima A con el amino ácido glicina.

La hemoglobina fetal (HbF) se produce de las células precursoras eritroides a las 10-12 semanas de gestación y continúa en todo el embarazo y se mantiene hasta los primeros 6 meses de vida post-natal. Contiene dos globinas alfa y dos globinas gamma⁶. La HbF tiene mayor afinidad al oxígeno que la HbA.

Entre las funciones clásicamente descritas de la hemoglobina se encuentran: (1) la de ser un transductor de calor a través de su ciclo de oxigenación-deoxigenación, (2) ser modulador del metabolismo del eritrocito, (3) su oxidación como el inicio del envejecimiento del eritrocito, (4) participar en la resistencia genética a la malaria a través de cambios polimórficos, (5) actividades enzimáticas de la hemoglobina y su interacción con drogas, y (6) el actuar como fuente de catabolitos fisiológicos activos⁷.

El oxígeno es transportado en todo el organismo por la Hb. El oxígeno también puede ser transportado disuelto en el plasma sanguíneo, aunque esta porción solo constituye una pequeña parte del oxígeno transportado en la sangre. Solo 2% del oxígeno del torrente sanguíneo es disuelto directamente en la sangre comparado al 98% unido a la hemoglobina⁸.

El oxígeno es esencial para la generación de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Por ello, debe ser liberada a todas las células metabólicamente activas en el organismo. En la hipoxia puede ocurrir un daño irreversible del tejido por lo cual se necesita evitar esta nefasta consecuencia. Se observa hipoxia cuando la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre a los tejidos está disminuida como es el caso de la anemia⁹, cuando hay disminución en la carga de oxígeno de la Hb a los tejidos blancos como es el caso de la intoxicación por monóxido de carbono (CO) o cuando hay una restricción en el suministro de sangre.

La sangre normalmente se satura con el oxígeno luego de pasar por los pulmones, que tienen una vasta área de superficie y una delgada capa epitelial que permite una rápida difusión de gases entre la sangre y el medio ambiente. La sangre oxigenada retorna al corazón y se distribuye en todo el cuerpo a través del sistema circulatorio. La liberación del oxígeno a los tejidos depende de varios factores entre ellos, la temperatura, pH y la concentración del 2,3 difosfoglicerato⁵. Los dos componentes más importantes que indican un transporte de oxígeno efectivo son la concentración de Hb y la saturación arterial de oxígeno. En la actualidad la saturación de oxígeno se mide por oximetría de pulso (Figura 5), un método no invasivo¹⁰.

Cuando la hemoglobina (Hb) está totalmente saturada contiene alrededor de 1.34 ml de oxígeno por gramo. Un adulto contiene alrededor de 600 g de hemoglobina, lo que le permite transportar 800 ml de oxígeno. El

contenido arterial de oxígeno (CaO_2) se calcula de la fórmula: concentración de hemoglobina*saturación de oxígeno*1.34/100 (mL/dL)¹¹.

REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO

La homeostasis del hierro se mantienen por múltiples mecanismos¹². El ser humano tiene de 3.5 a 4 gramos de hierro en el organismo, siendo mayor en hombres que en mujeres, y 2/3 partes de este hierro se encuentra secuestrado en los órganos hematopoyéticos, de tal manera que los glóbulos rojos contienen de ~2,400–2,500 mg de hierro. La mayoría del resto del hierro está en el hígado unida a la ferritina (~1,000 mg). Del hierro que se usa para la síntesis de Hb, 20–25 mg de hierro por día se reutiliza para la producción de glóbulos rojos en el bazo. La homeostasis sistémica del hierro es regulada por la hepcidina, una hormona de 25 aa producida en el hígado¹³.

La expresión de hepcidina aumenta en condiciones de sobre carga de hierro. La ferroportina (FPN1) es el único exportador del hierro en células de los mamíferos y se expresa en niveles altos en la membrana basolateral del intestino delgado. La hepcidina degrada a la ferroportina e inhibe la absorción de hierro del intestino. Los macrófagos en el sistema retículo endotelial recogen la hemoglobina y el hemo circulante y fagocitan eritrocitos envejecidos o en stress (eritrofagocitosis) para degradar hemo en biliverdina, monóxido de carbono y hierro vía actividad de la hemooxigenasa-1 (HO-1). El hierro liberado es almacenado con la ferritina o exportado vía FPN1 para ser utilizado por otras células. En particular, HO-1 y ferroportina expresados en macrófagos esplénicos regulan la reutilización de hierro de los glóbulos rojos envejecidos para la eritropoyesis de novo¹⁴.

MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA

La medición de la concentración de hemoglobina que la OMS recomienda es a través del método de la cianometahemoglobina que se mide por espectrofotometría. Este método tiene como fundamento convertir toda la hemoglobina en cianometahemoglobina (HiCN). En 1968, el patrón HiCN de referencia fue considerado como "Patrón de Referencia Internacional" por la OMS⁴.

Otro método, el de Sahli se basa en la hemólisis con una solución de ácido clorhídrico (HCl), que convierte a la hemoglobina en hematina. La solución obtenida se diluye hasta que su color se hace igual al de un cristal coloreado, cuya intensidad de color corresponde a una concentración conocida de hemoglobina, dada por un patrón colorimétrico. La lectura se obtiene directamente en gramos por litro, observando el valor en la escala graduada grabada sobre el tubo en el que se va realizando la dilución¹⁵.

El método de Sahli tiene una sensibilidad de 86% (IC95%: 75%-94%) y una especificidad de 83% (IC95%: 68%-93%), comparado con el HemoCue® que muestra en las mismas muestras una sensibilidad de 85% (IC95%: 79%-90%) y una especificidad de 80% (CI95%: 76%-83%)¹⁶.

El método de sulfato de cobre, otro método para medir hemoglobina tuvo mejor sensibilidad, con un valor de 97% (IC95%: 88%-100% y una especificidad de 71% (IC95%: 55%-85%)¹⁶. Además de ello, presenta un menor costo que el método de HemoCue®, ya que una prueba con Sahli cuesta aproximadamente 0.25USD frente a 4 USD de la medición con HemoCue®¹⁷.

En 1968 se establece el valor referencial de Hb para definir anemia durante la gestación. El punto de corte considerado de manera arbitraria fue de 11 g/dL para cada trimestre de gestación². Desde 2016, se recomendó que en el primer y tercer trimestre el punto de corte de la Hb para diagnosticar anemia es 11 g/dL; en cambio, en el segundo semestre se considera un punto de corte de la Hb de 10,5 g/dL¹. Con este cambio se deben reanalizar las estadísticas oficiales para determinar prevalencia de anemia en los distintos países.

Posteriormente se han ido implementando métodos que permiten el trabajo de campo como el sistema portátil HemoCue® (Figura 6) que pueden usar sangre venosa o sangre capilar. Existen diferencias entre los valores de Hb por sangre capilar y venosa. Se estima que en la sangre capilar hay un incremento de 0.2 a 0.5 g/dL (media \pm DS: 14.05 \pm 1.51 para sangre capilar y, 13.89 \pm 1.31 g/dL para sangre venosa) (18). Es importante debido a la existencia de diferentes métodos para medir la Hb que incluyen tanto métodos invasivos como no invasivos, que los métodos sean sensibles, específico, precisos y reproducibles¹⁹.

El método HemoCue® método espectrofotométrico portátil para cuantificar la concentración de hemoglobina de manera rápida en el lugar de atención al paciente. En un estudio el método HemoCue® mostró una sensibilidad de 96,77% y una especificidad de 97,30%, con un índice Kappa de 0,932 ($p < 0,001$) para el diagnóstico de anemia²⁰.

Las concentraciones de Hb capilar y venosa medidos por el HemoCue® Hb301 muestran pobre concordancia comparados con los resultados de los analizadores hematológicos automatizados, y con ello usando los diferentes métodos producen en una misma población diferencias significativas en las prevalencias de anemia²¹. En otro estudio, se ha observado que la medición de Hb capilar con el HemoCue® no dan resultados óptimos en infantes y en gestantes²².

Cuando se ha intentado comparar los dos tipos diferentes de HemoCue®, el 201+ y el 301 se encuentran diferencias en los resultados. El valor promedio de Hb en una población medido con HemoCue® 301 es significativamente mayor que con el HemoCue® 201+ en 3.04 g/L. (IC95%:-3.35 to 9.44 g/L)²³. Los valores más

altos de Hb generados con el Hb-301 pueden influenciar en la interpretación de la prevalencia de anemia en las encuestas demográficas de salud. El Hb-301 tuvieron mejores resultados en condiciones de alta humedad, mientras que el Hb-201+ da más flexibilidad cuando se retarda la lectura de la Hb ²⁴.

HEMATOCRITO

En lugares donde no es posible medir la concentración de hemoglobina se puede usar el hematocrito que resulta de la relación entre los cuerpos formes y el volumen plasmático. Este método es sencillo pues se basa en centrifugar un tubo o capilar donde se encuentra la muestra de sangre y se mide el porcentaje de cuerpos formes en relación al 100% de la muestra sanguínea. Dado que el mayor porcentaje de la masa forme corresponde a los glóbulos rojos se considera el hematocrito un valor relacionado al conteo de glóbulos rojos y a la concentración de hemoglobina²⁵.

El hematocrito se mide con el método del microhematocrito utilizando capilares heparinizados o no heparinizados y una microcentrífuga. El resultado se refiere al porcentaje de masa forme en relación al volumen total. En la Figura 1 se aprecia que la concentración de Hb correlaciona con el hematocrito en una población de infantes de Puno (3800 m) con un coeficiente de Pearson de $r=0,97$; $p<0,001$.

ESCALA DE COLOR DE LA HEMOGLOBINA DE OMS

La OMS ha desarrollado un método rápido y barato para la valoración de la hemoglobina en base a una escala de color²⁶. El método compara el color de una gota de sangre, dispuesta sobre papel absorbente, con una escala de color impresa donde se detallan diferentes valores. Usa un papel cromatográfico especial que permite la dispersión pareja de la muestra de sangre. La escala se encuentra impresa en diferentes colores que determinan diferentes valores de Hb. La tabla de referencia para comparar el resultado de coloración que toma la muestra de sangre en el papel contiene 10 niveles de Hb basados en diferentes colores (equivalentes a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 y 14 g/dl de hemoglobina)²⁶.

En una revisión sistemática de la literatura se ha tratado de evaluar la precisión de la escala de color de la Hb en centros primarios de salud y compararlos con la evaluación clínica.

En dicha revisión que incluye a 141 estudios, 14 fueron incluidos para el análisis sistemático. La sensibilidad global para diagnosticar anemia fue de 80% (IC95%: 68-88%) comparado con 52% para la evaluación clínica (IC95%: 36-67%; $p=0,008$). La especificidad fue similar entre la escala de color (80%) y la evaluación clínica (75%; $p=0,82$). Para el caso de anemia severa, la

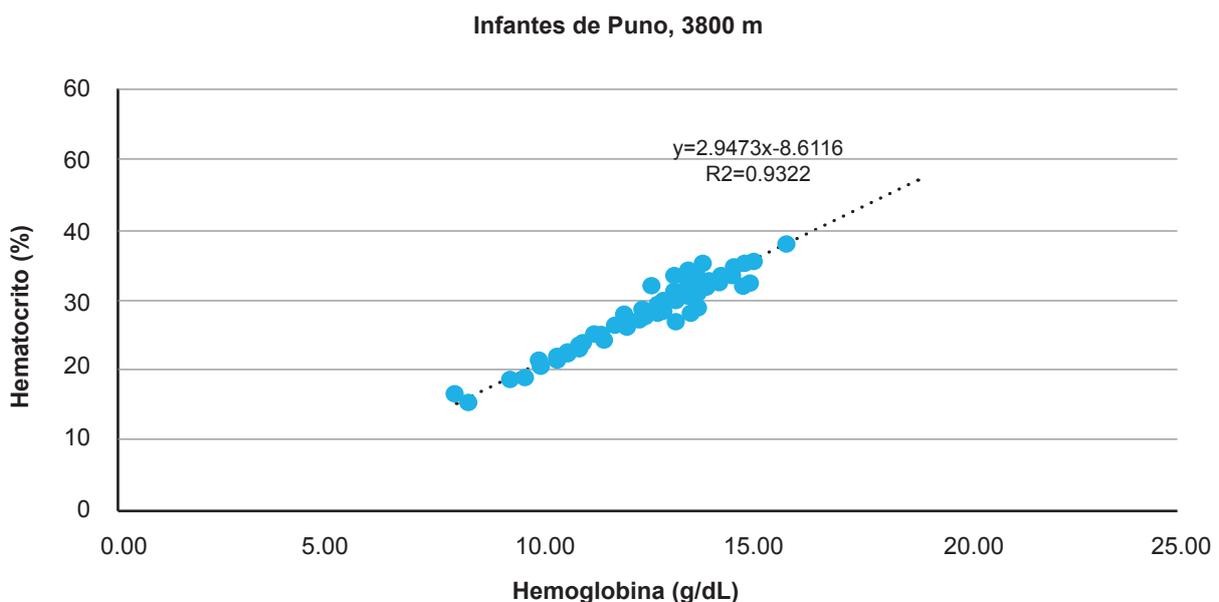


Figura 1. Correlación entre los niveles de hemoglobina (g/dL) y del hematocrito (%) en infantes de 6 a 24 meses nativos de Puno (3800 m). Coeficiente de Pearson = 0,97; $p<0,001$. Fuente²⁵.

precisión diagnóstica fue mayor para la escala de color ($p < 0,0001$). La combinación de evaluación clínica con la escala de color aumenta la sensibilidad para anemia (91%), y anemia severa (90%). Se indica cómo se refiere en muchos estudios sistemáticos, que los estudios individuales son altamente heterogéneos²⁷.

ANALIZADOR HEMATOLÓGICO AUTOMATIZADO

La medición de glóbulos rojos por el método automatizado data de 1949 cuando Wallace Coulter desarrolló su contador de partículas siguiendo el principio de la resistencia eléctrica o impedancia²⁸.

En 2016, la OMS recomendó en primer lugar el uso del hemograma completo como el método “*gold standard*” para el diagnóstico de anemia. En la actualidad, los laboratorios modernos de hematología usan los analizadores de hematología automatizados para realizar el conteo de células. Estos instrumentos dan exactitud, precisión, bajo costo y resultados en tiempo más corto²⁹.

En un reciente estudio se ha comparado el analizador automático BC-6800 con los resultados mostrados por el analizador Sysmex XE-2100 y con la microscopía manual. Este equipo muestra excelente linealidad para conteo de leucocitos y plaquetas ($r > 0,999$). El BC-6800 mostró muy buena correlación ($r > 0,97$) con el XE-2100 para conteo de células sanguíneas y para parámetros de células diferenciales (leucocitos). En la evaluación de células anormales y comparado con la microscopía manual (granulocitos inmaduros, blastos y linfocitos anormales) mostró la misma sensibilidad y especificidad para ambos analizadores automáticos (sensibilidad $> 90\%$, especificidad $> 78\%$)³⁰.

Otros estudios comparan el analizador CELL-DYN Ruby® con otros equipos. Este muestra un funcionamiento mucho más eficiente en comparación con Sysmex XT-2000i y Abbott CELL-DYN Ruby³¹.

En un estudio comparativo de muestras de sangre venosa y capilar de neonatos con diferentes métodos invasivos y los valores de Hb obtenidos por métodos no invasivos con el hemograma automatizado como *gold standard* muestra que el sesgo/límites de concordancia entre los métodos alternativos y el método de referencia fueron $-0,1/-1,2$ a $1,0$ g/dl (analizador de gases en sangre), $-0,4/-1,8$ a $1,1$ g/dl (método de HemoCue® en sangre venosa), $0,7/-1,9$ a $3,2$ g/dl (método de HemoCue® en sangre capilar) y $-1,2/-4,3$ a 2 g/dl (método no invasivo). El índice de perfusión, el peso corporal y la concentración de Hb fetal no afectaron la precisión de los métodos alternativos, y fueron aplicados de manera satisfactoria en infantes a término y a pretérmino. Sin embargo, las precisiones de los métodos no invasivo y la medición



Figura 2. Analizador automático CELL-DYN Ruby® que utiliza el Instituto Nacional Materno Perinatal Lima, Perú (2019).

de Hb capilar por HemoCue® carecen de suficiente concordancia con el método de referencia³².

Recientemente, PixCell Medical (Yokneam Ilit, Israel) introdujo al mercado el HemoScreen™, un nuevo analizador hematológico automatizado. Este instrumento usa cubetas de muestras simples y análisis de imágenes para glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos donde pueden hacer cinco conteos diferenciales. El HemoScreen™ es el primer instrumento portátil que usa análisis de imágenes. La técnica del HemoScreen™ muestra buena precisión, con coeficiente de variación de 1-2% para leucocitos y 3-5% para plaquetas. Las correlaciones de Deming entre el HemoScreen y el analizador de Sysmex XN: Leucocitos ($\text{Leucocitos}_{\text{HemoScreen}^{\text{TM}}} = 1,061 * \text{Leucocitos}_{\text{Sysmex}} - 0,644$; $r = 0,995$), eritrocitos ($\text{Eritrocitos}_{\text{HemoScreen}^{\text{TM}}} = 0,998 * \text{Eritrocitos}_{\text{Sysmex}} + 0,049$; $r = 0,993$) y plaquetas ($\text{Plaquetas}_{\text{HemoScreen}^{\text{TM}}} = 1,087 * \text{Plaquetas}_{\text{Sysmex}} - 14,80$; $r = 0,994$). El dispositivo HemoScreen™ produce resultados rápidos y exactos para evaluar las necesidades de transfusión de glóbulos rojos y de plaquetas³³.

El análisis automatizado de conteo de células sanguíneas puede reportar hasta 25 parámetros, la mayoría de los cuales no son tomados en cuenta en la práctica clínica diaria. El ancho de la distribución de los glóbulos rojos (RDW del inglés) es un parámetro que aparece entre los resultados del hemograma automatizado pero que poco se utiliza en la práctica clínica de la gestante en nuestro país. Este parámetro permite diagnosticar la anisocitosis. La anisocitosis se calcula como $\text{RDW} * 100 / \text{Desviación Standard de los volúmenes de los eritrocitos}$. La anisocitosis se ha asociado con la severidad y pronóstico de varias enfermedades agudas y crónicas³⁴.

En datos no publicados, obtenidos de 8591 hemogramas provenientes de mujeres embarazadas de los tres trimestres de gestación atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, se obtuvo que con el punto de

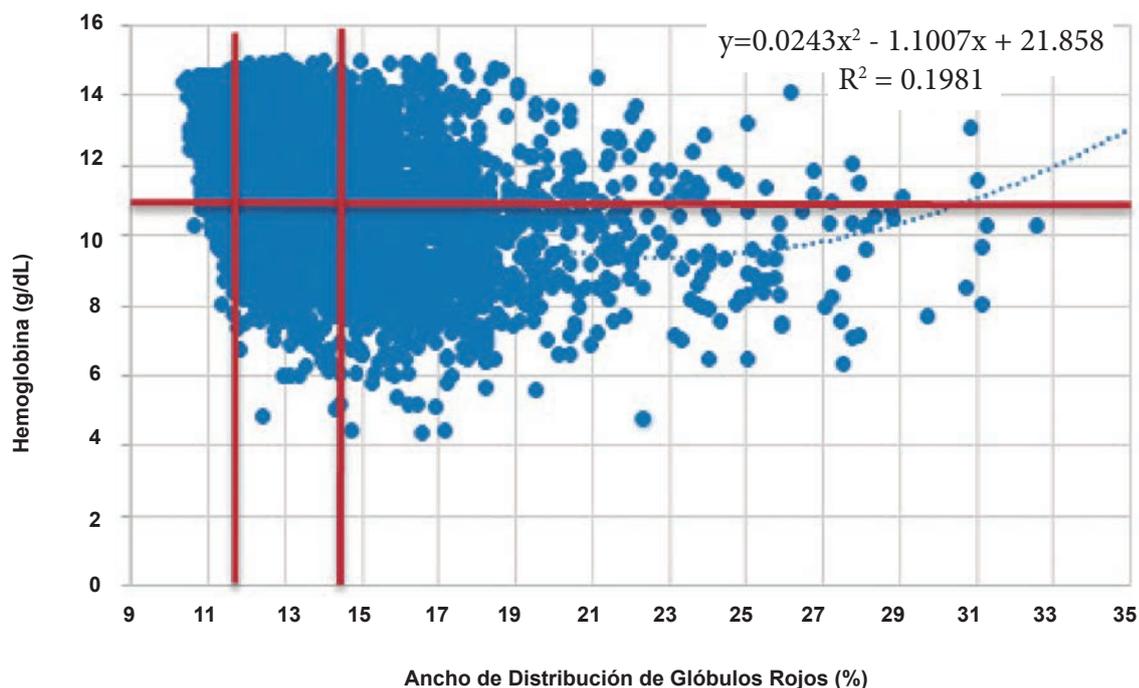


Figura 3. Correlación entre el Ancho de Distribución de los Glóbulos rojos (%) y la hemoglobina (g/dL) en gestantes que se atienden en el Instituto Nacional Materno Perinatal. Las líneas rojas indican valores normales.

corte de hemoglobina para el diagnóstico de anemia en gestantes ($Hb < 11$ g/dL), la sola medición de esta variable no considera otras alteraciones hematológicas que pueden precisar el diagnóstico de anemia o descartarlo, como macrocitosis, normocitosis, microcitosis o posible anisocitosis. En las figuras 3 y 4 podemos observar que valores normales de hemoglobina ($Hb \geq 11$ g/dL) presentan alteraciones en el volumen Corpuscular Medio (VCM) (< 80 fL y > 100 fL) y alteraciones en el RDW (< 11.6 % y > 14.6 %). Domínguez Ruiz de León y col³⁵ sugieren que una población urbana con macrocitosis (VCM elevado) pero sin anemia ($Hb \geq 11$ g/dL) sería el resultado de una inflamación sistémica.

Diversos estudios, han mostrado cambios fisiológicos del RDW durante el embarazo y demuestran asociaciones entre complicaciones del embarazo como anemia, preeclampsia, diabetes gestacional, y aborto recurrente, con cambios patológicos de RDW³⁶.

En 82,786 evaluaciones de hemogramas completos en analizador automatizado en 40,325 gestantes entre 6 y 41 semanas de gestación se observó un aumento de los leucocitos del primer al tercer trimestre con un mayor nivel en el periodo inicial posde la gestación de la acción de un proceso patológico³⁷. En el Perú, no existen publicaciones sobre valores de referencias para los cambios hematológicos usando el analizador automático, a pesar que esta tecnología se usa en muchos centros del país y desde hace varios años.

En una submuestra de 80 gestantes del Instituto Nacional Materno Perinatal (Lima, Perú), se cuantificó los niveles séricos de interleucina 6 (IL-6) mediante un ensayo de inmunoadsorción Ligado a Enzima (ELISA) y se comparó con su carga leucocitaria proveniente del hemograma automatizado. Los resultados muestran que los leucocitos y los neutrófilos se encuentran altamente correlacionados con la IL-6 (ver tabla 1), los cuales sirven para el diagnóstico rápido de inflamación o infección.

Considerando el costo del análisis, el hemograma automatizado de 25 parámetros tiene un valor aproximado de 18 a 25 soles, mientras que el análisis de IL-6 por ELISA tiene un valor de 70 soles aproximadamente por muestra dependiendo del laboratorio. El acceso a la medición de IL-6 es poco frecuente en zonas alejadas del país, por lo que la utilidad de la medición de leucocitos y su fórmula diferencial como un marcador inflamatorio, convierte al hemograma completo en una herramienta importante para el diagnóstico de la anemia y causa de la anemia en la gestante.

La trombocitopenia definida como un conteo de plaquetas de $< 150 \times 10^9/L$, es común y ocurre en un 7-12% de los embarazos al momento del parto. La trombocitopenia puede resultar de una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas, varias de las cuales son exclusivas del embarazo³⁸. Algunas causas de trombocitopenia son

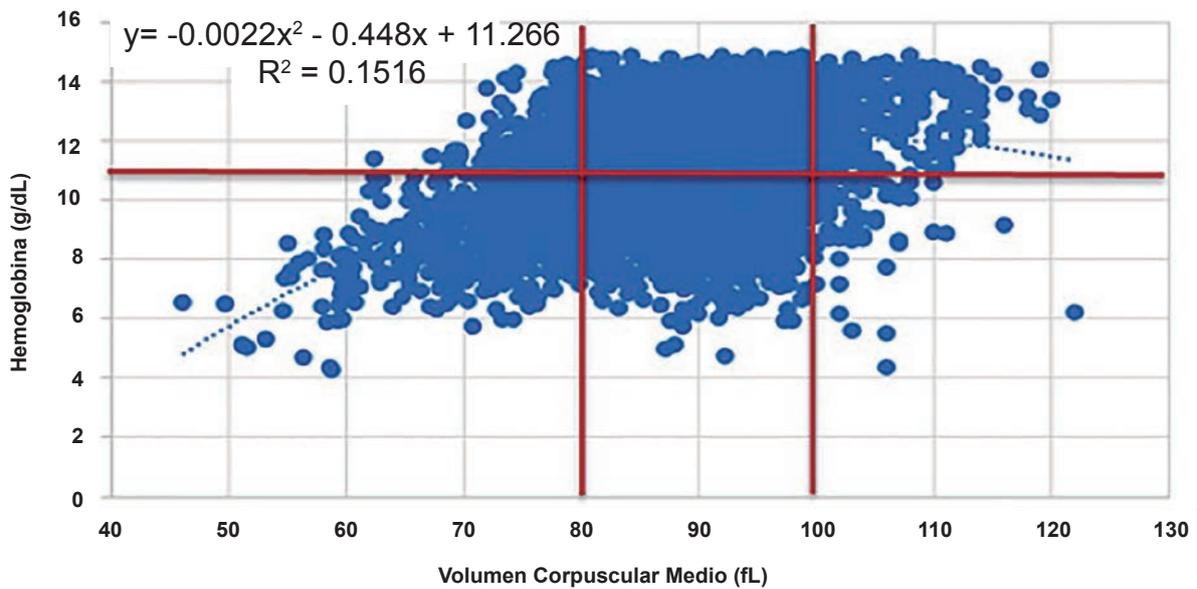


Figura 4. Correlación entre el Volumen Corpuscular Medio (fL) y la hemoglobina (g/dL), líneas rojas indican valores normales.

Tabla 1. Valores de r^2 y r de parámetros leucocitarios con respecto a IL-6.

Parámetro Leucocitarios	r^2	R	p
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	0.125	0.35	<0.005
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	0.14	0.37	<0.05
Linfocitos ($\times 10^9/L$)	0.075	0.27	<0.01
Monocitos ($\times 10^9/L$)	0.064	0.25	<0.01

Fuente: Datos propios.

desórdenes médicos serios que pueden potencialmente producir morbilidad materna y fetal. Por el contrario, otras situaciones que se pueden presentar en la gestación, como es la hemodilución no genera riesgo ni a la madre ni al feto.

El uso del analizador automatizado ha permitido desarrollar una serie de índices y fórmulas que son de utilidad en el diagnóstico discriminatorio del tipo de anemia. Existen numerosos índices propuestos y aparecerán en la literatura muchos más. Por ejemplo, en un estudio se han comparado 20 cálculos matemáticos basados en las variables del hemograma que permiten la diferenciación entre dos tipos de anemia, la anemia por deficiencia de hierro o ferropénica y las β -Talasemia³⁹. Ambas patologías se caracterizan por microcitosis e hipocromía, por lo que el hallazgo de índices que lo diferencien son de gran utilidad clínica y

bioquímica, particularmente en aquellos lugares donde las frecuencias de talasemias son más elevadas que las reportadas en el Perú.

La microcitosis es diagnosticada mediante el volumen corpuscular medio (VCM), al presentar un valor menor a 80 fl, y en el caso de la hipocromía se usa la hemoglobina corpuscular media (VCM) con un valor menor de 27 pg/cel.

Cada uno de los índices y formulas presenta una sensibilidad y especificidad determinada (ver Tabla 2). Los mayores valores reportados con respecto a sensibilidad fueron por: Fórmula Kerman #2, Fórmula Sirdah, Fórmula Srivastava, Fórmula de Ehsani y Fórmula de Mentzer. En el caso de la especificidad los mayores valores reportados fueron para la Fórmula Shine-Lal, Fórmula Bordbar, Fórmula de Mentzer, Índice RDW y Fórmula Sirdah.

Además de lo anterior, es importante considerar el Área Bajo la Curva (ABC), la cual es determinada mediante el análisis estadístico, curva ROC, la cual permite integrar los dos aspectos, especificidad y sensibilidad de las pruebas, mediante el punto de corte establecido para el diagnóstico de B-Talasemias. Las ABC mejores reportadas fueron para la Fórmula Kerman #2, Fórmula Ehsani, Fórmula Mentzer, Fórmula Kerman #1 y Fórmula Sirdah, lo cual nos indicaría que estos índices son los mejores predictores para el

Tabla 2. Tipos de índices y fórmulas realizadas para el diagnóstico diferencial entre anemia por deficiencia de hierro y β -Talasemias, cálculo matemático, punto de corte con respecto al diagnóstico de β -Talasemias, sensibilidad, especificidad y Área Bajo la Curva (ABC).

Fórmula o Índice	Forma de cálculo	Punto de corte β -Talasemia	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	ABC
Fórmula Bordbar	$(80-MCV)*(27-MCH)$	>44.76	74.59	87.66	0.863
Fórmula Ehsani	$(MCV-10)*RBC$	<15	83.21	85.1	0.899
Fórmula England & Fraser	$MCV-RBC-5*Hb-3.4$	<0.0	78.17	70.72	0.825
Fórmula Green & King	$(MCV^2)*(RDW/Hb)*100$	<72	78.68	75.95	0.865
Índice Huber-Herklotz	$(MCH*RDW*0.1/RBC)+RDW$	<22	58.8	54.1	0.68
Índice Kandhro #1	$(RBC/Hct+0.5*RDW)$	<8.2	35.4	42.3	0.601
Índice Kandhro #2	$(RDW*5)/RBC$	<16.8	62.14	77.01	0.73
Índice Keikhaei	$Hb*RDW*100/RBC^2*MCHC$	<21	81.44	79.61	0.877
Fórmula Kerman #1	$MCV*MCH/RBC$	<300	76.83	83	0.893
Fórmula Kerman #2	$(MCV*MCH/RBC)*10/MCHC$	<85	93.04	83.2	0.902
Índice Matos-Carvalho	$(1.91*RBC)+(0.44*MCHC)$	>23.85	67	72.3	0.778
Fórmula Mentzer	(MCV/RBC)	<13	81.65	85.83	0.895
Índice RDW	$(RDW*MCV)/RBC$	<220	75.65	85.42	0.878
Índice Ricerca	(RDW/RBC)	<3.3	62.43	72.95	0.73
Fórmula Shine-Lal	$(MCV^2*MCH/100)$	<1530	50.95	94.12	0.865
Índice Sirachainan	$1.5*Hb-0.05MCV$	>14	52.8	52.7	0.559
Fórmula Sirdah	$MCV-RBC-3*Hb$	<27	84.3	78.49	0.887
Fórmula Srivastava	(MCV/RBC)	<3.8	84.26	67.94	0.881
Índice Zaghoul #1	Hb+Hct+RBC	Varones y mujeres: >52.5	53.9	54.72	0.557
		Varones: >55.7	53.05	55.8	0.592
		Mujeres: >51.6	51.2	50.55	0.53
Índice Zaghoul #2	Hb+Hct+RBC-RDW	Varones y mujeres: >37.1	53.65	53.6	0.547
		Varones: >40.4	57.6	52	0.561
		Mujeres: >35.6	48.8	49.5	0.523

Fuente: (39)

diagnóstico diferencial entre anemia por deficiencia de hierro y β -Talasemia.

Lo que es importante considerar entre las formulas e índices realizados es la diferenciación entre los sexos, debido que los valores en los hemogramas automatizados y computarizados se expresan valores referenciales distintos.

MÉTODOS NO INVASIVOS DE MEDICIÓN DE HEMOGLOBINA

Recientemente, se han desarrollado dispositivos portátiles que permiten medir simultáneamente la saturación de oxígeno del pulso y la hemoglobina por pulso como método no invasivo (Masimo pulse co-oximeters; Rad-7™ and Pronto-7™). Los resultados comparados con métodos standard no fueron muy favorables, mostrando menor precisión que el uso del hemocue 201+⁴⁰.

Sin embargo, en otro estudio, se observó en población adulta (50.9 \pm 19.0 años, media \pm DS), con una media de Hb por análisis de laboratorio de 13.1 \pm 2.3 g/dL (*Gold standard*), que el promedio del sesgo (Bland-Altman limits of agreement) para el pulso-co-oxímetro Pronto-7 fue -0.52 g/dL (-3.29 a 2.25), y para el HemoCue® 201+ el promedio del sesgo fue -0.98 g/dL (-3.57 a 1.61). La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de anemia fue 81.6% (IC al 95%: 72.5-88.7) y 75.4% (IC al 95%: 68.8-81.1) para el dispositivo Pronto-7 y 99.1% (IC al 95%: 94.8-100.0) y 71.0% (IC al 95%: 64.4-76.9) para el HemoCue® 201+. Los autores concluyen que ambos dispositivos proveen métodos que son clínicamente útiles para el diagnóstico de anemia ⁴¹.

En otro estudio en 515 donantes de sangre, la prueba no invasiva subestimó (media del sesgo, -5.9 g/L; 95% límite de concordancia, -25.74, 13.88) y la medición de Hb capilar sobreestimó los valores de Hb (media del sesgo, 4.3 g/L; 95% límite de concordancia, -8.13, 16.71). Los coeficientes de variación de medidas de Hb por duplicado

fueron 1.05 (venoso), 2.73 (no-invasivo), y 3.23 (capilar). La prueba no invasiva mostró falsos valores bajos de Hb en 21.2% de los casos, y la prueba en sangre capilar mostró falsos valores de Hb alta en el 9% de los donantes comparado al método de medición de Hb en sangre venosa. El valor predictivo negativo de la prueba no invasiva fue 94.3%⁴². El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba. En el caso anterior indica que en los que no se detectó anemia, en el 94.3% de los casos efectivamente no tienen anemia. Es probable que dispositivos más avanzados y que aparecerán en los próximos años permitan tener equipos con mayor sensibilidad y especificidad para la medición simultánea de la saturación de oxígeno del pulso y de la hemoglobina.

En la altura es frecuente observar valores altos de Hb que llegan a valores extremos considerados como eritrocitosis excesiva, definido como concentraciones de Hb >21 g/dl en varones y >19 g/dl en mujeres. En el Perú, el 30% de la población reside por encima de los 2000 metros de altura lo que equivale a una población de 10 millones de habitantes. En estas condiciones también se ha tratado de utilizar métodos no invasivos con la finalidad de detectar los casos de EE. Para ello se han utilizado un co-oxímetro (Pronto-7, Masimo Corporation) que permite valorar de manera no invasiva y simultánea la concentración de Hb y la saturación de oxígeno del pulso. De manera comparativa se utilizó como *gold standard* la medición de hemoglobina en sangre a través de un analizador en el laboratorio. El estudio se llevó a cabo en 382 adultos ≥35 años residentes en puno (3800 m).



Figura 5. Medición de la saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca, en individuo aparentemente sano, mediante el uso del ri-fox N Pulsioxímetro, marca Riester®.

Para medir la concordancia entre métodos se usó el método de Bland-Altman. La prueba con el Pronto-7 fue insatisfactorio en 21 sujetos (5%). Los límites de concordancia entre el valor de Hb venosa y el método no invasivo tuvo un rango de -2.8g/dL (IC95% -3.0 a -2.5) a 2.5g/dL (IC95% 2.2 a 2.7), con un sesgo de -0.2g/dL (IC95% -0.3 a -0.02) para la diferencia entre la medición de Hb venosa y el método no invasivo. La prueba no invasiva de Hb tuvo una mejor área bajo la curva ROC comparado con la valoración de la saturación de oxígeno

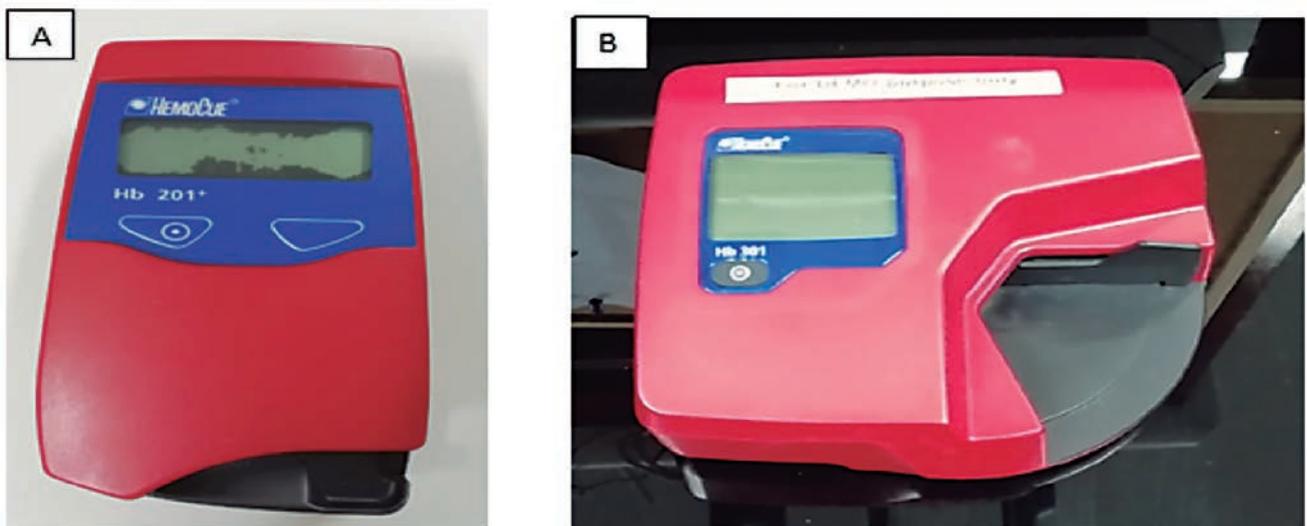


Figura 6. Equipos HemoCue® A) Sistema HemoCue Hb 201+ B) Sistema HemoCue Hb 301.

para la valoración de EE comparado con la valoración con el *gold standard* (0.96 vs. 0.82; $p < 0.001$). Los autores sugieren que el método no invasivo tiene un sesgo bajo y una alta capacidad de discriminación para la detección de EE en las alturas del Perú⁴³.

MÉTODOS CLÍNICOS

Desde hace mucho tiempo, se han usado métodos clínicos para valorar la anemia, como el determinar la palidez de las mucosas y de las palmas de las manos. Esto se debe hacer particularmente en zonas remotas donde no hay acceso a pruebas de laboratorio y donde se deben detectar de alguna manera una anemia severa que requiera de una transfusión de sangre que le permita salvar la vida a un paciente.

La evaluación clínica de la palidez para diagnosticar anemia severa ha mostrado baja especificidad. En tanto, las pruebas de medición de Hb por HemoCue® o por el método de Sahli fueron más efectivas para diagnosticar anemia severa. Entre ambas, el método de Sahli fue más efectivo con valores de sensibilidad de 84.0% y de especificidad de 87.9% y un score Kappa de 0.70 (0.64-0.80) (17). La evaluación clínica de la anemia va a depender en su resultado en los diferentes colores de la piel. En una evaluación doble ciego llevado a cabo por 27 clínicos compararon su diagnóstico de anemia por palidez con los resultados de la Hb medido por HemoCue® 301. La anemia se detecta mejor entre los niños de piel oscura. La palidez de conjuntiva y de palma tuvieron la mayor sensibilidad (78.6% y 69.2%, respectivamente). Su sensibilidad y especificidad varía entre diferentes sitios del cuerpo y colores de la piel⁴⁴.

Comparando el diagnóstico de anemia por la palidez realizado por médicos con trabajadores de salud, se observa que los trabajadores de salud diagnostican palidez palmar con una sensibilidad de 30.8-42.8% y especificidad de 70-89%. Para el caso de los médicos fue de 40-47% y 60-66%, para sensibilidad y especificidad, respectivamente. El coeficiente de concordancia Kappa entre un trabajador de salud y un médico 0.48 (IC95% = 0.298-0.666) que aumenta a 0.51 cuando las categorías de palidez severa y leve son juntadas en una sola. Estos valores de Kappa indican una débil concordancia entre el diagnóstico de médicos y trabajadores de salud⁴⁵.

Un meta-análisis ha mostrado baja precisión del uso de la palidez clínica (Conjuntiva, palma de mano, lecho ungueal) para el diagnóstico de anemia en niños⁴⁶.

En Perú se ha realizado un estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en 112 niños de 2 a 60 meses de edad. Para anemia leve, el colorímetro obtuvo una sensibilidad del 66%, y una especificidad del 71%, valor predictivo positivo de 58% y valor predictivo negativo de 78% (valor $p < 0.0001$); el signo de palidez palmar obtuvo

una sensibilidad de 74%, especificidad de 47%, valor predictivo positivo de 46% y valor predictivo negativo de 75% (valor $p < 0.028$). Para anemia moderada, el colorímetro obtuvo sensibilidad del 66%, especificidad del 96%, VPP del 60% y VPN del 97% (valor $p < 0.00001$), la palidez palmar no obtuvo significancia estadística (valor $p = 0.71$). Estos resultados muestran la escala de color de hemoglobina de la OMS y el signo de palidez palmar, obtuvieron porcentajes de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN similares a los reportados en la literatura⁴⁷.

La validez de las pruebas no invasivas para detectar anemia severa en gestantes varía según localidad. En zonas de altura (1800 m), la tasa de detección es baja (sensibilidad alrededor de 40%). En zonas más bajas (1000 m) las tasas de detección son más altas, a costa de una baja especificidad (alrededor de 45% de pruebas falso positivas). Los síntomas como cefalea, mareo y fatiga son muy comunes en gente no anémica que no permite ser utilizada como síntomas que discriminen la presencia de anemia severa⁴⁸.

En Perú hay poblaciones en ciudades de hasta 4500 metros como la Rinconada en Puno, o a 4330 metros en Cerro de Pasco. El aumento de Hb con la altura determina que la coloración de la piel por la mayor globulía no permita determinar grados de palidez para diagnosticar anemia.

En el África se ha estudiado el diagnóstico de anemia basado en la valoración de la palidez de la piel. Para ello, 480 gestantes fueron estudiadas por dos observadores independientes que han analizado la conjuntiva u otras formas de tegumentos. Simultáneamente, se ha realizado la medición de la concentración de hemoglobina en muestras de sangre. Del total de gestantes estudiadas, el 67.4% fueron biológicamente anémicas (Hb < 11.0 g/dl). De todas las clasificadas biológicamente como anémicas solo el 49% fueron diagnosticadas clínicamente como anémicas. La sensibilidad del método de observación clínica para la palidez de conjuntiva es de 87.5% para anemia severa y 74% para anemia moderada. El valor predictivo positivo es de 62.5% para anemia moderada pero muy débil, sólo 3% para anemia leve. La precisión de este método varía de 51-71%. Su reproducibilidad es también débil y el coeficiente Kappa entre observadores es 0,34 ($p = 0,00$) que revelan una débil concordancia⁴⁹.

COMENTARIOS FINALES

Uno de los problemas por el cual la prevalencia de anemia no se reduce en la magnitud esperada y aún persisten más de 800 millones de niños en edad preescolar y mujeres en edad reproductiva diagnosticadas como anémicas en el mundo, a pesar de las intervenciones particularmente con hierro, es que precisamente el método utilizado para valorar anemia en el mundo se basa en la mayoría de casos sólo en la medición de la hemoglobina.

Un valor bajo de hemoglobina (anemia) no permite determinar la causa de la anemia, por lo que su utilidad es limitada. Por ello el tratamiento universal con hierro puede no ser realmente efectivo, habida cuenta que según OMS solo el 50% de los casos de anemia resultan de deficiencia de hierro.

La evaluación clínica basado en la palidez de la piel si bien puede ser usado en lugares donde no hay acceso para la medición del hemograma completo, la hemoglobina o el hematocrito, no tiene gran valor para determinar el valor real de hemoglobina. En la actualidad, se ha popularizado el uso del HemoCue y se aplica principalmente en estudios poblacionales como las Encuestas Demográfica y de Salud Familiar (ENDES).

La escala de color desarrollado por OMS es un método de tamizaje para detectar anemia, especialmente para el diagnóstico de anemia severa. Luego de una sesión breve de entrenamiento, el personal de salud lo encuentra simple de usar, y con un costo de 1/10 del valor de un análisis fotométrico tradicional⁵⁰.

En conclusión, de la presente revisión se desprende que costo-efectivo el uso del hemograma automatizado debe ser la primera prioridad para ser aplicado a nivel nacional pues nos permite diferenciar tipos de anemia por deficiencia de hierro, e inflamatorias, entre otras, para lo cual se requerirán estudios que permitan demostrar la mayor utilidad que tiene su evaluación.

Agradecimiento: A las participantes voluntarias del Instituto Nacional Materno Perinatal, al Departamento de Hematología y al Área Preclínica del Instituto Nacional Materno Perinatal.

Financiamiento: El presente artículo de revisión ha sido financiado por el proyecto de Investigación Canon UNSAAC, código N-016-2018, titulado “La hemoglobina y la homeostasis de hierro en Lima (150 m) y Cusco (3400 m)”. Los reactivos de ELISA para el análisis preliminar de resultados fueron financiados por el Laboratorio de Genómica y Biología Molecular Evolutiva de la Universidad Ricardo Palma.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas., Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo [Internet]. Washington; 2016. Available from: <http://www.clap.ops-oms.org/publicaciones/9789275320334esp.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad [Internet]. Ginebra ; 2011. Available from: https://www.who.int/vmnis/indicadores/haemoglobin_es.pdf
- Ministerio de Salud (MINSA). Plan Nacional de Reducción y Control de la Anemia y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú : 2017-2021. Minsa [Internet]. 2016; Available from: http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2016/anemia/documentos/000ANEMIA_PLAN_MINSA_06Feb.pdf
- World Health Organization. Technical Report Series N°405 Nutritional Anaemias [Internet]. Geneva; 1968. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40707/WHO_TRS_405.pdf;jsessionid=8073E5BB389A33AE6420A8D77C93EFC1?sequence=15. Gell DA. Structure and function of haemoglobins. Blood Cells, Mol Dis [Internet]. 2018 May;70:13–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29126700>
- Kaufman DP, Lappin SL. Physiology, Fetal Hemoglobin [Internet]. StatPearls. 2019 [cited 2019 May 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763187>
- Giardina B, Messana I, Scatena R, Castagnola M. The Multiple Functions of Hemoglobin. Crit Rev Biochem Mol Biol [Internet]. 1995 Jan 26;30(3):165–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7555018>
- Patel S. MS. Physiology, Oxygen Transport And Carbon Dioxide Dissociation Curve [Internet]. StatPearls. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969637>
- Trompetero González AC, Cristancho Mejía E, Benavides Pinzón WF, Serrato Roa M, Landinez Macias MP, Rojas J. [BEHAVIOR OF HEMOGLOBIN CONCENTRATION, HEMATOCRITAND OXYGEN SATURATION IN COLOMBIAN UNIVERSITY POPULATION AT DIFFERENT ALTITUDES]. Nutr Hosp [Internet]. 2015 Nov 1;32(5):2309–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2654569> Rhodes CE, Varacallo M. Physiology, Oxygen Transport [Internet]. StatPearls. 2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855920>
- Gómez Duque A, Fernández G, Gutiérrez AA, Montenegro G, Daza LC, Fernández C, et al. Cálculo de los contenidos arterial y venoso de oxígeno, de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, tasa de extracción tisular de oxígeno y shunt intrapulmonar con unas nuevas fórmulas, basadas en la saturación de oxígeno. Rev la Fac Med Univ Nac Colomb [Internet]. 2000;48(2):67–76. Available from: <http://bdigital.unal.edu.co/22842/1/19513-64265-1-PB.pdf>
- Bogdan AR, Miyazawa M, Hashimoto K, Tsuji Y. Regulators of Iron Homeostasis: New Players in Metabolism, Cell Death, and Disease. Trends Biochem Sci [Internet]. 2016 Mar;41(3):274–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26725301>
- Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hcpidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. Acta Haematol [Internet]. 2017;137(4):220–36. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/471838>
- Kasai S, Mimura J, Ozaki T, Itoh K. Emerging Regulatory Role of Nrf2 in Iron, Heme, and Hemoglobin Metabolism in Physiology and Disease. Front Vet Sci [Internet]. 2018 Oct 10;5:242. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364139>
- Barduagni P, Ahmed AS, Curtale F, Raafat M, Soliman L. Performance of Sahli and colour scale methods in diagnosing anaemia among school children in low prevalence areas. Trop Med Int Health [Internet]. 2003 Jul;8(7):615–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828543>
- Sobhy S, Rogozinska E, Khan KS. Accuracy of on-site tests to detect anemia during prenatal care. Int J Gynaecol Obstet [Internet]. 2017 Nov;139(2):130–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijgo.12289>

16. Olupot-Olupot P, Prevatt N, Engoru C, Nteziyaremye J, Amorut D, Chebet M, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy and cost of different methods for the assessment of severe anaemia in hospitalised children in Eastern Uganda. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2019 Mar 18;3:130. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30854471>
17. Patel AJ, Wesley R, Leitman SF, Bryant BJ. Capillary versus venous haemoglobin determination in the assessment of healthy blood donors. *Vox Sang* [Internet]. 2013 May;104(4):317–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/vox.12006>
20. Karakochuk CD, Hess SY, Moorthy D, Namaste S, Parker ME, Rappaport AI, et al. Measurement and interpretation of hemoglobin concentration in clinical and field settings: a narrative review. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2019 Jan 16; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.14003>
21. Echeverría Barillas JM, Quiroz Loyo AI. Comparación y evaluación de la medición de hemoglobina utilizando el método hemocue contra un método de referencia : tamizaje como estudio piloto. [Internet]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2014. Available from: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/2068/>
22. Hinnouho G-M, Barfour MA, Wessells KR, Brown KH, Kounnavong S, Chanhthavong B, et al. Comparison of haemoglobin assessments by HemoCue and two automated haematology analysers in young Laotian children. *J Clin Pathol* [Internet]. 2018 Jun;71(6):532–8. Available from: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2017-204786>
23. Boghani S, Mei Z, Perry GS, Brittenham GM, Cogswell ME. Accuracy of Capillary Hemoglobin Measurements for the Detection of Anemia among U.S. Low-Income Toddlers and Pregnant Women. *Nutrients* [Internet]. 2017 Mar 9;9(3):253. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/253>
- Jain A, Chowdhury N, Jain S. Intra- and inter-model reliability of Hemocue Hb 201+ and HemoCue Hb 301 devices. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2018;12(2):123–6. Available from: <http://www.ajts.org/text.asp?2018/12/2/123/247979>
24. Whitehead RD, Zhang M, Sternberg MR, Schleicher RL, Drammeh B, Mapango C, et al. Effects of preanalytical factors on hemoglobin measurement: A comparison of two HemoCue® point-of-care analyzers. *Clin Biochem* [Internet]. 2017 Jun;50(9):513–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000991201730231X>
25. Gonzales GF, Olavegoya P, Vásquez-Velásquez C, Alarcón-Yaquetto DE. Uso de hemoglobina (Hb) para definir anemia por deficiencia de hierro. *Rev Peru Investig Matern Perinat* [Internet]. 2019 Feb 13;7(1):63–94. Available from: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/108>
26. Stott GJ, Lewis SM. A simple and reliable method for estimating haemoglobin. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1995;73(3):369–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7614669>
27. Marn H, Critchley JA. Accuracy of the WHO Haemoglobin Colour Scale for the diagnosis of anaemia in primary health care settings in low-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2016 Apr;4(4):e251–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X1600005X>
28. Graham MD. The Coulter principle: Imaginary origins. *Cytom Part A* [Internet]. 2013 Dec;83(12):1057–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cyto.a.22398>
29. Chabot-Richards DS, George TI. White blood cell counts: reference methodology. *Clin Lab Med* [Internet]. 2015 Mar;35(1):11–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272271214001036>
30. Xiang D, Yue J, Sha C, Ren S, Li M, Wang C. Performance Evaluation of the Mindray BC 6800 Hematology Analyzer and Flag Comparison with the XE-2100 and Manual Microscopy. *Clin Lab* [Internet]. 2019 Apr 1;65(4). Available from: <http://www.clin-lab-publications.com/article/2985>
31. LEERS MPG, GOERTZ H, FELLER A, HOFFMANN JJML. Performance evaluation of the Abbott CELL-DYN Ruby and the Sysmex XT-2000i haematology analysers. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 May 20];33(1):19–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20402823>
32. Wittenmeier E, Lesmeister L, Pirlich N, Dette F, Schmidtman I, Mildenerberger E. Assessment of haemoglobin measurement by several methods - blood gas analyser, capillary and venous HemoCue, non-invasive spectrophotometry and laboratory assay - in term and preterm infants. *Anaesthesia* [Internet]. 2019 Feb;74(2):197–202. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/anae.14481>
33. Larsson A, Smekal D, Lipcsey M. Rapid testing of red blood cells, white blood cells and platelets in intensive care patients using the HemoScreen™ point-of-care analyzer. *Platelets* [Internet]. 2018 Dec 28;1–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2018.1557619>
34. Sarma PR. Red Cell Indices [Internet]. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 1990. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250103>
35. Domínguez Ruiz de León P, Morcillo Cebolla V, Gutiérrez Parres B, Cirujano Pita FJ, Díaz de Tuesta Díaz de Lezama E, Mazonra Benito E. Estudio de macrocitos sin anemia en una población urbana. *Atención Primaria* [Internet]. 2011 Apr;43(4):183–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619506>
36. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA, Capobianco G, Dessole S, Cherchi PL, et al. Red blood cell distribution width in pregnancy: a systematic review. *Biochem Medica* [Internet]. 2018 Oct 15;28(3):030502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30429667>
- Sanci M, Töz E, Ince O, Özcan A, Polater K, Inan AH, et al. Reference values for maternal total and differential leukocyte counts in different trimesters of pregnancy and the initial postpartum period in western Turkey. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017 Jul 4;37(5):571–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01443615.2016.1268575>
38. Oliveira MI, da Costa VS, Mer S, Osório J, Martins AP. Thrombocytopenia in pregnancy, a challenge in the intensive care unit (ICU). *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2019 May 8; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034935619300660>
39. Sirdah M, Al Mghari K, Abuzaid AH, Al Haddad RM. Should sex differences be considered when applying mathematical indices and formulas for discriminating β -thalassaemia minor from iron deficiency? *Pract Lab Med* [Internet]. 2018 Jul;11:1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30202778>
40. Hiscock R, Kumar D, Simmons SW. Systematic review and meta-analysis of method comparison studies of Masimo pulse co-oximeters (Radical-7™ or Pronto-7™) and HemoCue® absorption spectrometers (B-Hemoglobin or 201+) with laboratory haemoglobin estimation. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2015 May 16;43(3):341–50. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X1504300310>
41. Osborn ZT, Villalba N, Derickson PR, Sewatsky TP, Wager AP, Freeman K. Accuracy of Point-of-Care Testing for Anemia in the Emergency Department. *Respir Care*

- [Internet]. 2019 Mar 26;respcare.06364. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30914492>
42. Sümniğ A, Hron G, Westphal A, Petersmann A, Kohlmann T, Greinacher A, et al. The impact of noninvasive, capillary, and venous hemoglobin screening on donor deferrals and the hemoglobin content of red blood cells concentrates: a prospective study. *Transfusion* [Internet]. 2015 Dec;55(12):2847–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.13241>
 43. Vyas KJ, Danz D, Gilman RH, Wise RA, León-Velarde F, Miranda JJ, et al. Noninvasive Assessment of Excessive Erythrocytosis as a Screening Method for Chronic Mountain Sickness at High Altitude. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2015 Jun;16(2):162–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2015.0026>
 44. Ughasoro MD, Madu AJ, Kela-Eke IC. Clinical Anaemia Detection in Children of Varied Skin Complexion: A Community-based Study in Southeast, Nigeria. *J Trop Pediatr* [Internet]. 2017 Feb;63(1):23–9. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article-lookup/doi/10.1093/tropej/fmw044>
 45. Aggarwal AK, Tripathy JP, Sharma D, Prabhu A. Validity of Palmar Pallor for Diagnosis of Anemia among Children Aged 6–59 Months in North India. *Anemia* [Internet]. 2014;2014:1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436145>
 46. Chalco JP, Huicho L, Alamo C, Carreazo NY, Bada CA. Accuracy of clinical pallor in the diagnosis of anaemia in children: a meta-analysis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2005 Dec 8;5(1):46. Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-5-46>
 47. Alberti P. Sensibilidad y especificidad del signo de palidez palmar y escala de color de hemoglobina de la OMS, en comparación con la hemoglobina sanguínea, como método diagnóstico de anemia en niños de 2 meses a 5 años, en el Hospital Nacional A. Loayza. *Horiz Med (Barcelona)* [Internet]. 2012;12(1). Available from: <http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/94>
 48. Bergsjø P, Evjen-Olsen B, Hinderaker SG, Oleking'ori N, Klepp K-I. Validity of non-invasive assessment of anaemia in pregnancy. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2008 Feb 26;13(2):272–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2007.02000.x>
 49. Fourn L, Salami L. [Diagnostic value of tegument pallor in anemia in pregnant women in Benin]. *Sante Publique* [Internet]. 2004 Mar;16(1):123–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15185590>
 50. Lewis SM, Stott GJ, Wynn KJ. An inexpensive and reliable new haemoglobin colour scale for assessing anaemia. *J Clin Pathol* [Internet]. 1998 Jan 1;51(1):21–4. Available from: <http://jcp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jcp.51.1.21>

Correspondencia: Cinthya Vásquez Velásquez.
 Dirección: Av. Honorio Delgado 430. San Martín de Porres, Lima, Perú.
 Correo electrónico: cinthya.vasquez.v@upch.pe
 Teléfono: 969556756