

Utilidad del receptor soluble de la transferrina para el estudio del déficit de hierro y el diagnóstico diferencial de las anemias ferropénicas adquiridas del adulto

E. Bergón Jiménez¹, I. Miranda Nicolás¹, M. Bergón Sendín², M.E. Sánchez Gutiérrez¹, J. Pastor Pérez¹, E. Miravalles González¹

Resumen

Se comparan los rendimientos diagnósticos del receptor soluble de la transferrina, de la transferrina, de la capacidad de fijación de la transferrina y de la saturación de la transferrina en la carencia primaria de hierro y en el diagnóstico diferencial de las anemias ferropénicas adquiridas del adulto. La muestra estaba formada por 270 individuos mayores de 16 años divididos en cuatro grupos: referencia, déficit de hierro sin anemia, anemia ferropénica y anemia secundaria a una enfermedad crónica. El receptor de la transferrina se midió por nefelometría a punto final. La concentración media del receptor de la transferrina fue $1,35 \pm 0,40$ mg/L en el grupo de referencia; $1,94 \pm 0,98$ mg/L en la carencia de hierro sin anemia; $4,25 \pm 3,10$ mg/L en la anemia ferropénica y $1,91 \pm 1,09$ mg/L en la anemia secundaria a una enfermedad crónica. La sensibilidad y la eficiencia diagnóstica del receptor de la transferrina fueron bajas en el déficit de hierro sin anemia, 0,18 y 0,54 y en la anemia ferropénica, 0,72 y 0,79, respectivamente. Éstas mejoraron notablemente cuando se utilizó el cociente receptor de transferrina/ferritina, siendo de 1 y 0,98 en el déficit de hierro sin anemia y de 1 y 0,99 en la anemia ferropénica. En el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia secundaria a una enfermedad crónica, la sensibilidad y la eficiencia diagnóstica del receptor de la transferrina y del cociente receptor/ferritina fueron 0,72 y 0,72 para el primero y de 1 y 0,98 para el segundo, respectivamente. Se propone un algoritmo para el estudio del déficit de hierro y el diagnóstico diferencial de las anemias ferropénicas adquiridas del adulto, basado en las mediciones de la ferritina y del receptor soluble de la transferrina.

Palabras clave: receptor soluble de la transferrina, adulto, anemia ferropénica, anemia secundaria a enfermedad crónica

Introducción

La anemia ferropénica es la más frecuente de todas las anemias del adulto afectando fundamentalmente a las mujeres en edad fértil y a los ancianos (1,2). Se produce por una carencia de hierro en las células eritropoyéticas como consecuencia de una ingesta insuficiente de hierro, una pérdida importante de sangre, o por una alteración en la movilización de los depósitos tisulares de hierro (1,3).

Summary

We compare the diagnostic characteristic of serum transferrin receptor, transferrin, iron-binding capacity and transferrin saturation in the primary iron deficiency and in the differential diagnosis of adult acquired anaemias, hypochromic and microcytic. Our sample was composed of 270 adult subjects separated in four groups: control group, iron deficiency without anaemia, ferropenic anaemia and anaemia of chronic disease. We measured serum transferrin receptor by fixed time nephelometry. The mean concentration of serum transferrin receptor was 1.35 ± 0.40 mg/L in control group; 1.94 ± 0.98 mg/L in iron deficiency without anaemia; 4.25 ± 3.10 mg/L in ferropenic anaemia and 1.91 ± 1.09 mg/L in secondary anaemia. The sensibility and diagnostic efficiency of serum transferrin receptor were low in iron deficiency without anaemia (0.18 and 0.54) and ferropenic anaemia (0.72 and 0.79) but both remarkably improved when ratio serum transferrin receptor/ferritin was used, been into 1 and 0.98 in iron deficiency without anaemia and 1 and 0.99 in ferropenic anaemia. Serum transferrin receptor and serum transferrin receptor/ferritin ratio sensibility and diagnostic efficiency in differential diagnosis between ferropenic anaemia and anaemia secondary to chronic disease were 0.72 and 0.72 for serum receptor and 1 and 0.98 for the ratio, respectively. We propose an algorithm to study iron deficiency and to make a differential diagnosis of hypochromic and microcytic adult acquired anaemias based on ferritin and serum transferrin receptor ratio.

En los estudios nutricionales se distinguen tres estadios en el déficit de hierro caracterizados por: depleción de los depósitos tisulares (primer estadio), seguido por un déficit funcional de hierro en las células eritropoyéticas (segundo estadio) y, finalmente, se produce una anemia hipocrómica, microcítica (tercer estadio) (4). La depleción de los depósitos tisulares de hierro se valora habitualmente midiendo la ferritina en suero (2,5). La existencia de un síndrome inflamatorio asociado puede enmascarar el descenso de la concentración en plasma de la ferritina, restando la validez diagnóstica a este

Servicio de Análisis Clínicos. ¹Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

²Hospital Universitario «La Paz». Madrid.

Recibido : 05-07-2001

Aceptado : 28-02-2002

Abreviaturas no estandarizadas:

Tfrs, receptor soluble de la transferrina.

componente (6). Otros procedimientos habituales usados en el laboratorio clínico para valorar el déficit de hierro son la medida en suero de la concentración de hierro y transferrina, estimándose la saturación de la transferrina y la capacidad fijadora de hierro de la transferrina. La interpretación de estas magnitudes es a veces compleja (7,8). La concentración de hierro en suero es difícil de valorar por: a) la existencia de importantes variaciones intra e interdiarias; b) la observación de las concentraciones en sangre dentro del intervalo de referencia en las anemias ferropénicas primarias y secundarias a una enfermedad crónica, c) el descenso marcado de la concentración de hierro en el suero de los pacientes que reciben tratamiento para otros tipos de anemia, como la anemia perniciosa; d) las variaciones en su concentración durante la menstruación y el uso de terapia hormonal con los estrógenos o progestágenos y e) la existencia de problemas metodológicos tales como la infraestimación de la concentración de hierro en suero por su incompleta disociación de las proteínas transportadoras y la incompleta reducción de ion férrico a ion ferroso, la importante variabilidad de la medida en las concentraciones bajas, la imposibilidad de utilizar un intervalo de referencia genérico debido a la gran variabilidad de los resultados entre los procedimientos de medida, la contaminación del material de medida y las interferencias por el cobre (3,9-11). La transferrina es una proteína transportadora de hierro en el plasma, sintetizada en el hígado, cuya concentración en la sangre no solamente depende de las concentraciones de hierro en plasma, sino de la existencia o no de una nefropatía con pérdida de proteínas, hepatopatía, síndrome inflamatorio, estado nutricional del individuo y concentraciones de los estrógenos en plasma (12). Los parámetros derivados de su concentración en el plasma, saturación y capacidad fijadora de hierro de la transferrina, presentan los problemas añadidos a las mediciones del hierro y de la transferrina, tales como la estimación de la masa molar de la transferrina para su conversión a $\mu\text{mol/L}$, la asunción del número de átomos de hierro transportados por molécula de transferrina, la medición del hierro fijado a la transferrina cuando aumenta la concentración plasmática de la ferritina (13), así como la pérdida de su poder diagnóstico cuando coexiste un síndrome inflamatorio con una anemia ferropénica (14). El procedimiento definitivo para diagnosticar una carencia de hierro es la ausencia de depósitos de hierro en médula ósea (15). Sin embargo, éste es un procedimiento cruento, subjetivo, que se reserva para el estudio de las anemias que no han podido diagnosticarse por otros procedimientos *in vitro* (2).

Se ha propuesto al receptor soluble de la transferrina como un nuevo componente para la evaluación precoz de las necesidades funcionales de hierro en las células y el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia secundaria a una enfermedad crónica (6,16-21). Su concentración en sangre no varía en la edad adulta, tiene una baja variabilidad biológica y no está influenciada por la existencia de un síndrome inflamatorio, ni por el sexo (22-25). No obstante, en los últimos años se está cuestionando la utilidad del receptor de la transferrina a este respecto (26-29), proponiéndose el uso del índice derivado de la concentración en suero del receptor soluble de la transferrina y la ferritina (30-32).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficiencia diagnóstica del receptor de la transferrina y de su índice en los estadios carenciales de hierro y en el diagnóstico diferencial entre la

anemia ferropénica y la anemia secundaria a una enfermedad crónica, comparándola con la de las magnitudes utilizadas habitualmente en el laboratorio clínico: transferrina, capacidad fijadora de hierro de la transferrina y saturación de la transferrina.

Material y métodos

Se analizaron 279 sueros pertenecientes a pacientes hospitalizados y ambulantes, 172 mujeres y 107 hombres, que se enviaron al laboratorio para el estudio del metabolismo del hierro. Se excluyeron del estudio 9 especímenes por pertenecer a pacientes en tratamiento con hierro o tener concentraciones bajas en sangre de folatos o vitamina B₁₂. No se incluyeron en este estudio pacientes con neoplasias hematológicas, anemias hemolíticas, nefropatías o hepatopatías.

La muestra fue dividida en 4 grupos conforme a las concentraciones en sangre de ferritina y hemoglobina: 1) Grupo de referencia, en el que se incluyeron 52 individuos con las concentraciones de ferritina en suero superiores a 30 $\mu\text{g/L}$ y fisiológicas de hemoglobina. 2) Grupo con carencia de hierro sin anemia, formado por 59 individuos con las concentraciones en suero de ferritina inferiores a 30 $\mu\text{g/L}$ y fisiológicas de hemoglobina. 3) Grupo de anemia ferropénica, integrado por 116 pacientes con las concentraciones en suero de ferritina inferiores a 30 $\mu\text{g/L}$ y hemoglobina por debajo de los intervalos de referencia de cada sexo. 4) Grupo de anemia secundaria constituido por 43 pacientes con unas concentraciones de hemoglobina en sangre inferior a sus respectivos intervalos de referencia y de ferritina superior a 30 $\mu\text{g/L}$. Se consideró que había anemia cuando las concentraciones de hemoglobina en sangre fueron inferiores a 120 g/L en las mujeres y 130 g/L en los hombres.

Procedimientos de análisis

Se hicieron a todos los especímenes las pruebas habituales del laboratorio para el estudio de las anemias ferropénicas (concentraciones de hierro, ferritina y transferrina en el suero, capacidad de fijación de la transferrina, saturación de la transferrina y hemograma) y además se midieron las concentraciones en el suero del receptor soluble de la transferrina (Tf_{rs}). El hierro se midió con el método de la guanidina-FerroZine en el analizador Integra (Iron, ref 0737585, Roche-Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania), la ferritina por un procedimiento inmunoturbidimétrico en el Hitachi 911 (Ferritina, ref 166400, Roche-Boehringer Mannheim), la transferrina se analizó por nefelometría continua en el nefelómetro Image (TFR ref.447630, Beckman Instruments, Brea, EEUU) y el receptor soluble de la transferrina por nefelometría a punto final en el nefelómetro BNA (N Latex sTfR, ref. OQTC11, Dade-Behring, Liederbach, Alemania). El hemograma se realizó en el contador celular Technicon H3 (Bayer, München, Alemania)

Estimación de las magnitudes derivadas

A partir de las concentraciones en suero de transferrina y hierro se estimaron la capacidad de fijación de la transferrina [$\text{TIBC mg/L} = \text{transferrina (g/L)} / 0,7$] y la saturación de la transferrina [$\text{hierro (mg/L)} \cdot 100 / \text{TIBC (mg/L)}$] (11). El índice del receptor de transferrina se calculó como [$\text{Tf}_{\text{rs}} \text{ (mg/L)} \cdot 1000 / \text{Ferritina (}\mu\text{g/L)}$]. El hierro y las magnitudes derivadas de la transferrina se expresaron en unidades convencionales debido a la imposibilidad de conocer con exactitud la masa molar de la transferrina (13).

Estudio estadístico

Se utilizaron los programas estadísticos SPSS (SPSS v 8, SPSS Inc. EEUU) para el estudio de las distribuciones de datos (*test* de Kolmogorov-Smirnov), frecuencias, *t* de Student y U de Mann-Whitney y el de Centor RM y Keightley J para el estudio de las curvas de rendimiento diagnóstico (33-35).

Resultados

El coeficiente de variación (CV) interdiario fue inferior al 5,44% en todos los procedimientos de análisis (tabla I). Todos los resultados de la muestra tuvieron una distribución paramétrica, excepto los correspondientes a la ferritina y al índice del receptor soluble de la transferrina. Por sexos, se encontraron diferencias significativas en los resultados correspondientes a la hemoglobina ($t = -5,19, p < 0,001$), el hierro ($t = -2,38, p = 0,01$), la ferritina ($U = 18; p = 0,006$), la saturación de la transferrina ($t = -2,6; p = 0,012$) y el índice del receptor soluble de la transferrina ($U = 170; p = 0,006$) en el grupo de referencia. En el resto de los grupos no se hallaron diferencias significativas en las concentraciones de los componentes entre mujeres y hombres, por lo que fueron considerados ambos sexos como una muestra única (tabla II).

Los rendimientos diagnósticos de la transferrina, capacidad de fijación de la transferrina, saturación de la transferrina, receptor soluble de la transferrina e índice del receptor soluble de la transferrina en los distintos estadios del déficit de hierro se muestran en la tabla III. En el déficit de hierro primario sin y con anemia, el índice del receptor soluble de la transferrina y la saturación de la transferrina fueron los procedimientos con mayor sensibilidad diagnóstica, 1-1 y 0,54-0,95, respectivamente. Se compararon las curvas de rendimientos diagnósticos

de estos dos procedimientos de análisis para el diagnóstico del déficit de hierro, sin y con anemia. Las áreas bajo la curva fueron superiores para el índice del receptor soluble de la transferrina, tanto para el diagnóstico del déficit de hierro sin anemia, como para el diagnóstico de la anemia ferropénica, siendo las diferencias estadísticamente significativas (tabla IV).

La concentración media del receptor de la transferrina en el grupo de la anemia ferropénica (4,25; S_m 0,29 mg/L) fue muy superior a la concentración media en el grupo de la anemia secundaria a un proceso crónico (1,91; S_m 0,17 mg/L), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($t = 7,05, p < 0,001$). En la tabla V se muestra el rendimiento diagnóstico de la transferrina, capacidad de fijación de la transferrina, saturación de la transferrina, receptor soluble de la transferrina e índice del receptor soluble de la transferrina para el diagnóstico diferencial de estas anemias. La mayor sensibilidad diagnóstica se obtiene con el índice del receptor de la transferrina, saturación de la transferrina y capacidad de fijación de la transferrina. En la tabla VI se muestra la comparación entre las curvas de rendimiento diagnóstico de estos componentes, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre las áreas correspondientes al índice del receptor soluble de la transferrina y la capacidad de fijación de la transferrina ($p = 0,1782$). En la figura 1 se muestran las curvas de rendimiento diagnóstico del índice del receptor soluble de la transferrina en el déficit de hierro sin anemia, anemia ferropénica y diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la secundaria a una enfermedad crónica.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se propone un algoritmo para el estudio del déficit de hierro y el diagnóstico diferencial de las anemias ferropénicas adquiridas (figura 2), estando pendiente de la validación clínica correspondiente.

Tabla I. Repetibilidad interdiaria de los procedimientos de análisis

Componente	n	\bar{x}	DT	CV (%)
San-Hemoglobina	20	121,70 g/L	0,64 g/L	0,53
Srm-Hierro	20	0,99 mg/L	0,01 mg/L	1,20
Srm-Ferritina	20	94,50 μ g/L	4,24 μ g/L	4,49
Srm-Transferrina	20	3,25 g/L	0,094 g/L	2,89
Srm-Receptor soluble transferrina	20	2,39 mg/L	0,13 mg/L	5,44

n, número; \bar{x} , media; DT, desviación típica; CV, coeficiente de variación.

Discusión

El estudio de la homeostasis del hierro requiere la estimación de la cuantía de este elemento a dos niveles, tisular y celular. La tinción de la médula ósea mediante el azul de Prusia es el procedimiento de referencia para el estudio de los depósitos tisulares de hierro (36), aunque debido a la correlación observada entre los depósitos tisulares de hierro y la concentración de ferritina en suero, este procedimiento cruento se reserva a los casos en los que no se ha podido hacer el diagnóstico por procedimientos *in vitro* (37). Las concentraciones de ferritina en suero inferiores a 15 μ g/L van asociadas a la ausencia de depósitos tisulares de hierro, perdiendo validez esta asociación

Tabla II. Distribución de las magnitudes en los diversos grupos de estudio

Grupos	n	Hemoglobina	Hierro	Ferritina μ g/L	Transferrina	TIBC	% Saturación	Receptor transferrina	Índice receptor transferrina
		$\bar{x} \pm DT$ (g/L)	$\bar{x} \pm DT$ (mg/L)	(95% central)	$\bar{x} \pm DT$ (g/L)	$\bar{x} \pm DT$ (mg/L)	$\bar{x} \pm DT$	$\bar{x} \pm DT$ (mg/L)	(95% central)
Referencia	m = 23 v = 29	134,7 \pm 8,8 151,2 \pm 14,0	0,77 \pm 0,24 1,00 \pm 0,40	30 - 291 35 - 541	2,47 \pm 0,41	3,49 \pm 0,57	20,8 \pm 9,00 29,8 \pm 12,90	1,35 \pm 0,40	7,23 - 50,94 2,40 - 40,70
Déficit hierro sin anemia	m = 47 v = 12	138,5 \pm 10,7	0,66 \pm 0,34	0 - 24	3,18 \pm 0,45	4,49 \pm 0,64	15,2 \pm 8,6	1,94 \pm 0,98	65,45 - 1430
Anemia ferropénica	m = 83 v = 33	98,4 \pm 21,5	0,25 \pm 0,18	0 - 21	3,34 \pm 0,62	4,71 \pm 0,87	5,79 \pm 4,49	4,25 \pm 3,10	68,52 - 6455
Anemia secundaria	m = 14 v = 29	103,1 \pm 14,2	0,35 \pm 0,14	35 - 3198	1,88 \pm 0,59	2,65 \pm 0,84	14,37 \pm 7,71	1,91 \pm 1,09	0,55 - 56,76

m, mujeres; v, varones; DT, desviación típica

Tabla III. Características diagnósticas de los diversos constituyentes en el déficit primario de hierro

Constituyentes	Características	Valor discriminante	Déficit hierro (IC 95%)	Anemia ferropénica (IC 95%)
Transferrina	Sensibilidad	3,6 g/L	0,18 (0,10 - 0,29)	0,29 (0,21 - 0,38)
	Especificidad		1 (0,93 - 1)	1 (0,93 - 1)
	VPP		1	1
	VPN		0,52	0,38
Capacidad de fijación de la transferrina	Eficiencia	5 mg/L	0,56	0,51
	Sensibilidad		0,20 (0,11 - 0,31)	0,31 (0,24 - 0,40)
	Especificidad		1 (0,93 - 1)	1 (0,93 - 1)
	VPP		1	1
Saturación de la transferrina	VPN	15%	0,52	0,39
	Eficiencia		0,57	0,52
	Sensibilidad		0,54 (0,41 - 0,66)	0,95 (0,90 - 0,98)
	Especificidad		0,88 (0,76 - 0,94)	0,88 (0,76 - 0,94)
Receptor soluble de la transferrina	VPP	2,2 mg/L	0,84	0,94
	VPN		0,63	0,90
	Eficiencia		0,70	0,93
	Sensibilidad		0,18 (0,10 - 0,29)	0,72 (0,63 - 0,79)
Índice del receptor de la transferrina	Especificidad	51	0,96 (0,86 - 0,99)	0,96 (0,86 - 0,99)
	VPP		0,84	0,97
	VPN		0,51	0,60
	Eficiencia		0,54	0,79
Índice del receptor de la transferrina	Sensibilidad	51	1 (0,97 - 1)	1 (0,97 - 1)
	Especificidad		0,96 (0,86 - 0,99)	0,96 (0,86 - 0,99)
	VPP		0,97	0,98
	VPN		1	1
Índice del receptor de la transferrina	Eficiencia	51	0,98	0,99

VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, intervalo de confianza

Tabla IV. Comparación de las áreas bajo las curvas de rendimiento diagnóstico del índice del receptor soluble y saturación de la transferrina en el déficit primario de hierro

Componentes	Déficit de hierro sin anemia	Anemia ferropénica	<i>p</i>
Índice del receptor de la transferrina	0,9985 (DT 0,0015)		
Saturación de la transferrina	0,7410 (DT 0,0467)		0,0001
Índice del receptor de la transferrina		0,9978 (DT 0,0018)	
Saturación de la transferrina		0,9615 (DT 0,0164)	0,01

DT, desviación típica

cuando sus concentraciones están comprendidas entre 15 y 100 µg/L (3,8,23). La hemoglobina, por definición, es el marcador del tercer estadio del déficit de hierro (38). Por estos motivos, se escogieron estos dos componentes, la ferritina y la hemoglobina, para efectuar la clasificación de los distintos grupos del estudio, aunque se haya podido producir un sesgo en la formación de estos grupos por no utilizar la tinción de la médula ósea como *estándar de oro* para el estudio de los depósitos tisulares de hierro. Este sesgo, quizá, podría tener alguna influencia en los resultados obtenidos sobre el rendimiento diagnóstico del receptor soluble de la transferrina para la detección precoz de la carencia de hierro, pero no en los referentes a la comparación con los otros procedimientos de los análisis estudiados frente a los mismos grupos de individuos.

La aparición de un nuevo procedimiento de análisis para cuantificar la concentración del receptor soluble de la transferrina en suero abrió nuevas expectativas para el diagnóstico precoz de la carencia de hierro, principalmente, en aquellos ca-

sos en que la ferritina perdía su poder diagnóstico por la presencia de un síndrome inflamatorio crónico (39,40). Sin embargo, la aparición de opiniones contradictorias en la bibliografía especializada, unas a favor (2,6,16-21,25,30,41) y otras en contra (26-29) obliga a la realización de nuevos estudios sobre su utilidad clínica, comparándola con los parámetros habitualmente utilizados. Probablemente, esta discrepancia podría atribuirse, en parte, a la falta de estandarización de los procedimientos de medida del receptor soluble de la transferrina, a la dificultad para separar los distintos estadios carenciales de hierro y a la composición de los individuos que forman la muestra en las series estudiadas (27,42,43). Así pues, cada laboratorio debe establecer su propio intervalo de referencia para el receptor soluble de la transferrina debido a la falta de estandarización de los distintos procedimientos de medida comerciales existentes. En nuestro caso, el intervalo de referencia para el receptor soluble de la transferrina fue más amplio, $1,35 \pm 0,40$ mg/L, que el referido por la firma comercial, 0,83 - 1,76 mg/L,

Tabla V. Características diagnósticas de los constituyentes estudiados en el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia secundaria a una enfermedad crónica

Constituyente	Valor discriminante	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Eficiencia
Transferrina	2 g/L	0,63 (0,47- 0,75)	0,97 (0,92 - 0,99)	0,90	0,86	0,88
Capacidad de fijación de la transferrina	2,5 mg/L	0,88 (0,74- 0,94)	1 (0,97 - 1)	1	0,96	0,97
Saturación de la transferrina	15%	0,96 (0,90 - 0,98)	0,39 (0,25 - 0,53)	0,82	0,74	0,80
Receptor soluble de la transferrina	2,2 mg/L	0,72 (0,63 - 0,79)	0,70 (0,54 - 0,81)	0,87	0,48	0,72
Índice del receptor de la transferrina	51	1 (0,97 - 1)	0,93 (0,80 - 0,97)	0,97	1	0,98

IC, intervalo de confianza

Tabla VI. Comparación de las áreas bajo las curvas de rendimiento diagnóstico del índice del receptor soluble, capacidad de fijación y saturación de la transferrina en el diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la anemia secundaria

Componentes	Índice del receptor transferrina	Saturación transferrina	Capacidad de fijación transferrina
Índice del receptor transferrina	0,9830 (DT 0,0141)	$p = 0,0001$	$p = 0,1782$
Saturación transferrina		0,8203 (DT 0,0420)	$p = 0,0013$
Capacidad fijación transferrina			0,9604 (DT 0,0200)

DT, desviación típica

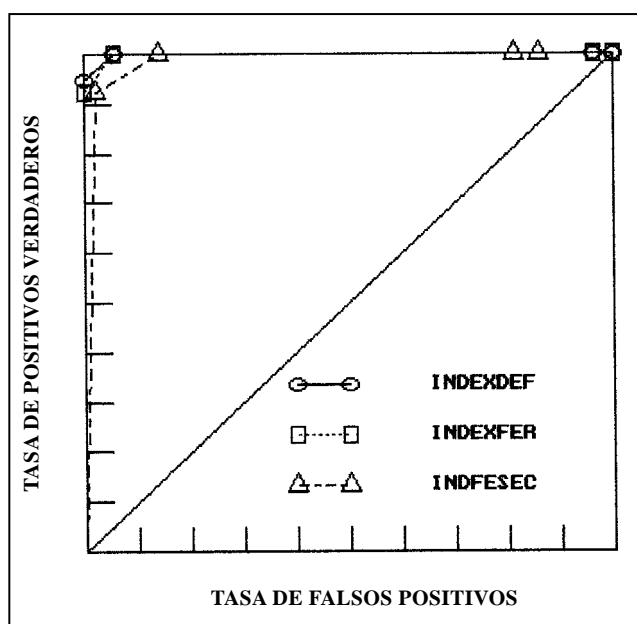


Figura 1. Curvas de rendimiento diagnóstico del índice del receptor soluble de la transferrina en el déficit de hierro sin anemia (indexdef), anemia ferropénica (indexfer) y diagnóstico diferencial entre la anemia ferropénica y la secundaria a una enfermedad crónica (indexsec)

por lo que se utilizó como valor discriminante el límite superior de nuestro intervalo, 2,2 mg/L. Se han encontrado valores similares en otros estudios realizados con enzimoimmunoanálisis (29,44). En lo que respecta al índice receptor de transferrina/ferritina, y a pesar de que se había observado diferencia en la distribución de esta magnitud entre mujeres y hombres, se seleccionó el límite superior del intervalo 95% central de la

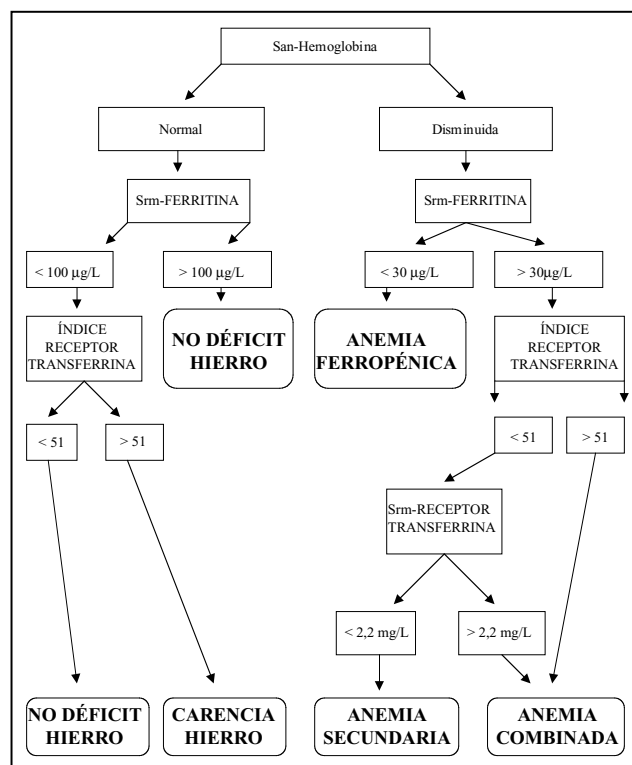


Figura 2. Algoritmo para el estudio del déficit de hierro y diagnóstico diferencial de las anemias hipocrómicas y microcíticas adquiridas

muestra de referencia constituida por ambos sexos, no alterándose el rendimiento diagnóstico de este cociente. El valor discriminante encontrado de 51 fue muy similar al de 50 referido por Baynes et al (6).

En nuestra serie, la sensibilidad diagnóstica del receptor soluble de la transferrina para detectar el déficit celular de hierro en el grupo sin anemia fue baja, 0,18, tal como ha sido referido en otras series (27-29). La sensibilidad y el rendimiento diagnóstico del receptor soluble de la transferrina mejora cuando hay una anemia ferropénica establecida, pero en estos casos la información clínica es redundante con la ya aportada por la ferritina y la hemoglobina. Así pues, compartimos la opinión de los autores que cuestionan la utilidad diagnóstica del receptor de la transferrina para el diagnóstico de la anemia ferropénica (26-29). Se observó mejor rendimiento diagnóstico con el índice del receptor soluble de la transferrina para la detección de la carencia de hierro, con una eficiencia de 0,98, tal como había sido referido en otras series (30-32). Esto era lo esperado ya que se combina la tendencia de dos magnitudes a evolucionar en sentido contrario ante una misma situación clínica, proporcionando una información complementaria sobre los dos primeros estadios carenciales de hierro (43). El resto de los procedimientos estudiados, transferrina, capacidad de fijación de la transferrina y saturación de la transferrina tuvieron rendimientos diagnósticos bajos, lo que unido a su impredecible variabilidad, debería cuestionar su uso con esta finalidad (8,44).

Con cierta frecuencia, se plantea un problema diagnóstico ante la presencia de una anemia ferropénica adquirida con una concentración en suero de ferritina dentro de su intervalo de referencia o aumentada. En estas situaciones puede ser difícil distinguir entre una anemia ferropénica y una anemia secundaria a una enfermedad crónica o una combinación de las dos, a no ser que se valore el contenido en hierro de la médula ósea, o se observe la respuesta al tratamiento con hierro (45), lo que retrasaría el diagnóstico de la anemia. En estos casos, una concentración en suero del receptor de la transferrina dentro de su intervalo de referencia estaría a favor de una anemia secundaria, mientras que unas concentraciones elevadas de este componente indicarían la coexistencia de un estado carencial de hierro. En nuestra serie, la media de la concentración del receptor de la transferrina fue superior en los pacientes con una anemia ferropénica, tal como se ha comunicado en otras series (18,30,41), aunque su rendimiento diagnóstico no fue tan favorable (30,41). La sensibilidad diagnóstica del receptor soluble de la transferrina en nuestra muestra para establecer el diagnóstico diferencial fue modesta, 0,72. Se obtuvo mejor rendimiento diagnóstico con el cociente receptor soluble de la transferrina/ferritina, como ya se ha publicado (30-32,39,41,44), con una sensibilidad y eficiencia diagnóstica de 1 y 0,98, respectivamente. El rendimiento diagnóstico fue ligeramente superior al de la capacidad de fijación de la transferrina, pero sin una diferencia estadísticamente significativa en la comparación de las áreas de sus respectivas curvas de rendimiento diagnóstico.

El algoritmo propuesto para el estudio de la carencia de hierro y diagnóstico diferencial de las anemias ferropénicas adquiridas del adulto está pendiente de la correspondiente validación clínica, actualmente en curso. No obstante, se creyó interesante incluirlo en el trabajo por si pudiera contribuir a clarificar el papel controvertido del receptor de la transferrina en el estudio del metabolismo del hierro y de las anemias ferropénicas adquiridas. El algoritmo recoge la concentración en suero del receptor soluble de la transferrina para la separación entre la anemia secundaria y la anemia combinada con un déficit de hierro, por la pérdida de rendimiento diagnóstico que pueda tener el índice del receptor soluble de la transferrina en

estas situaciones. Las concentraciones de ferritina en suero pueden estar muy aumentadas, dependiendo de la intensidad del síndrome inflamatorio, y enmascarar los aumentos de concentración del receptor de la transferrina en el cociente entre estas dos magnitudes. Otra solución podría ser la utilización del logaritmo de la concentración en suero de la ferritina para el cálculo del índice (30,39), lo que podría añadir complejidad a la utilización del algoritmo por tener que utilizar dos valores discriminantes en vez de uno.

En resumen, conforme a los resultados obtenidos en nuestro estudio, compartimos la opinión de otros autores (1,6,23,30,39,46,47), de que las mediciones en suero de ferritina y receptor soluble de la transferrina, utilizando el índice del receptor soluble de la transferrina, son suficientes en la mayoría de los casos para la detección precoz de un déficit de hierro y para hacer el diagnóstico diferencial entre las anemias ferropénicas adquiridas del adulto.

Correspondencia:
Enrique Bergón Jiménez.
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Universitario de Getafe.
28905 Getafe. Madrid

Bibliografía

1. Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Bendel RB, Morse EE, Beard JL, Haley NR. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant-analysis approach for differentiation. *Am J Clin Nutr* 1995;61:590-596
2. Cook JD. Iron-deficiency anaemia. *Baillière's Clinical Haematology* 1994; 7: 787-804
3. Worwood M. The laboratory assessment of iron status- an update. *Clin Chim Acta* 1997;259:3-23
4. Cook JD. The nutritional assessment of iron status. *Arch Latinoam Nutr* 1999; 49(3 Suppl 2):11S-14S
5. Lotz J, Hafner G, Prellwitz W. Reference values for a homogeneous ferritin assay and traceability to the 3rd International Recombinant Standard for Ferritin (NIBSC Code 94/572). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:821-825
6. Baynes RD, Cook JD. Current issues in iron deficiency. *Current Opinion in Hematology* 1996;3:145-149
7. Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Clinical utility of serum tests for iron deficiency in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 240-5
8. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIroy W, Patterson Ch. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-53
9. Tietz NW, Rinker AD, Morrison SR. When is a serum iron really a serum iron?. The status of serum iron measurements. *Clin Chem* 1994;40:546-51.
10. Tietz NW, Rinker AD. Should accuracy of iron measurements be improved?. *Clin Chem* 1994; 40: 1347-8
11. Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. En: Burtis CA y Ashwood ER. *Tietz textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: Saunders WB, 1994:1974-2072.
12. Silverman LM, Christenson RH. Amino acids and proteins. En: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: Saunders WB, 1994: 625-734
13. Beilby J, Olynyk J, Ching S, Prins A, Swanson N, Reed W et al. Transferrin index: an alternative method for calculating the iron saturation of transferrin. *Clin Chem* 1992; 38: 2078-81
14. Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD, Monti M, Rampoldi E, Cuniatti E. Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:767-71
15. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Seminars in Hematology* 1982; 19: 6-18
16. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsushima N, Sasaki K, et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70: 1955-8
17. Vernet M. The transferrin receptor: its role in iron metabolism and its diagnosis utility. *Ann Biol Clin Paris* 1999; 57: 9-18
18. Pettersson T, Kivivuori SM, Shmes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases?. *Br J Rheumatol* 1994;33:740-744
19. Kuiper-Kramer EPA, Huisman CMS, Raan J, Eijk HG. Analytical and clinical implications of soluble transferrin receptors in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:645-649
20. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci*. 1999; 318: 269-76

21. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994; 40: 774-6
22. Choi JW, Pai SH, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. *Clin Chem* 1999;45:1562-3
23. Feelders RA, Kuiper-Kramer EPA, Eijk HG. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:1-10
24. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998; 44: 35-9
25. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nutr Rev* 1998; 56:133-41
26. Juncà J, Fernández-Avilés F, Oriol A, Navarro JT, Millá F, Sancho JM et al. The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83: 676-80
27. North M, Dallalio G, Donath AS, Melink R, Means RT. Serum transferrin receptor levels inpatients undergoing evaluation of iron stores: correlation with other parameters and observed versus predicted results. *Clin Lab Haem.* 1997; 19: 93-7
28. Gimferrer E, Ubeda J, Roro MT, Marigó GJ, Marco N, Fernández N. Serum transferrin receptor levels ion different stages of iron deficiency. *Blood* 1997; 90: 1332-40
29. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51
30. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7
31. Punnonen-K; Irjala-K; Rajamaki-A. Serum transferrin receptor, ferritin and TfR-F index in identification of latent iron deficiency [letter]. *Eur J Haematol* 1998; 60: 135-7
32. Suominen P, Mottonen T, Rajamaki A, Irjala K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1016-20
33. Centor RM. A Visicalc program for estimating the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Med Decis Making* 1985; 5: 139-48.
34. Centor RM, Keightley GE. Receiver operating characteristic (ROC) curve area analysis using the Roc analyzer. *SCAMC proceeding* 1989; 13: 222-6.
35. Centor RM. Signal detectability: the use of ROC analysis. *Med Decis Making* 1991; 11: 102-6.
36. Witte DA. Laboratory tests to confirm or exclude iron deficiency. *Lab Med* 1985; 16: 671-5
37. Brittenham GM, Danish EH, Harris JW. Assessment of bone marrow and body iron stores: old techniques and technologies. *Semin Hematol* 1981; 18: 194-221
38. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense?. *Clin Chem* 1996; 42 :718-24
39. Skikne BS, Flowers C, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6
40. Cazzola M, Beguin Y. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Br J Haematol* 1992; 80: 278-84
41. Remacha AF, Sarda MP, Parellada M, Ubeda J, Manteiga R. The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica* 1998; 83: 963-6
42. Kuiper-Kramer EPA, Raan J, Eijk HG. New assay for soluble transferrin receptors in serum: time for standardisation. *Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:793
43. Kaltwasser JP, Gottschalk R. Erythropoietin and iron. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S49-56
44. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with Subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92: 2934-9
45. Vreugdenhil G, Baltus CAM, Eijk GH, Swaak AJG. Prediction and evaluation of the effect of iron treatment in anaemic RA patients. *Clin Rheumatol* 1998; 8: 352-62
46. Cook JD. Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. *J Nut Biochem* 1994; 5: 322-30
47. Baynes RD, Skikne BS, Coo JD. Circulating transferrin receptors and assessment of iron status. *J Nutr Biochem* 1994; 5: 322-30