

# Receptor sérico de transferrina en niños sanos. Valor diagnóstico en la anemia infecciosa y en la ferropénica

E. Aleo Luján<sup>a</sup>, C. Gil López<sup>a</sup>, F. A. González Fernández<sup>b</sup>,  
A. Villegas Martínez<sup>b</sup> y F. Valverde Moreno<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

## Antecedentes

El receptor sérico de transferrina (RsTf) ofrece ventajas para evaluar el estado de hierro celular por no alterarse en situaciones de enfermedad aguda o crónica.

## Objetivo

Establecer valores de referencia para nuestro laboratorio del RsTf en niños sanos, conocer la distribución de esta variable en niños con enfermedad aguda y en niños con déficit de hierro, así como evaluar el rendimiento diagnóstico del RsTf para distinguir anemia ferropénica de anemia infecciosa y de sus parámetros relacionados con la ferritina (F): cociente RsTf/F e índice RsTf-F (RsTf/log ferritina).

## Pacientes y métodos

Análisis descriptivo transversal durante un período de 18 meses en 132 niños entre 6 meses y 16 años de edad que fueron divididos en tres grupos: sanos, con enfermedad aguda y con déficit de hierro, estudiando la distribución del RsTf, y evaluando su rendimiento diagnóstico para diferenciar la anemia ferropénica de la anemia que acompaña a enfermedad aguda.

## Resultados

De los 132 pacientes, 30 se excluyeron por no contar con alguno de los parámetros relevantes de este estudio y 19 fueron apartados por ser portadores de rasgo talasémico. En los 30 niños sanos la media del RsTf fue 1,2 mg/l (desviación estándar [DE], 0,36); mediana 1,02 (rango intercuartílico [RIQ], 0,7-1,7). Los 32 niños con enfermedad aguda, con o sin anemia, mostraron valores de RsTf similares a los de niños sanos ( $p > 0,05$ ). Los valores del RsTf fueron superiores en niños con déficit de hierro (21 niños; RsTf, M1,67 mg/l; DE, 0,98) que en niños sanos, aunque sin significación estadística ( $p = 0,08$ ). Los valores más altos del RsTf correspondieron a niños con anemia ferropénica (RsTf, M2,13 mg/l; DE, 1,14), con una diferencia estadísticamente significativa respecto a los niños

sanos ( $p = 0,04$ ) y a los niños con ferropenia latente (niños con déficit de hierro pero sin anemia) ( $p = 0,01$ ).

El cociente RsTf/F mostró un rendimiento diagnóstico óptimo para distinguir entre anemia ferropénica y anemia por enfermedad aguda. Con valores de este cociente superiores a 80,7 se puede sospechar como causa de la anemia la ferropenia con un valor global de la prueba de 100 % (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %], 75,91-99,42).

## Conclusiones

El RsTf puede ser de utilidad para la evaluación del estado de hierro intracelular en niños. Sus valores no se modifican durante procesos agudos y en combinación con la ferritina ofrece un rendimiento diagnóstico óptimo para distinguir anemia ferropénica de anemia infecciosa.

## Palabras clave:

Receptor sérico de transferrina. Anemia infecciosa. Anemia ferropénica. Déficit de hierro. Curvas de rendimiento diagnóstico.

## SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR IN HEALTHY CHILDREN. DIAGNOSTIC YIELD IN FERROPENIC AND INFECTIOUS ANEMIA

### Background

The serum transferrin receptor (TfR) presents certain advantages over other parameters of cellular iron status because it does not vary in acute or chronic diseases.

### Objective

To establish reference ranges of TfR in healthy children for our laboratory, to define the distribution of this variable in children with acute illness and in those with iron deficiency, and to evaluate the diagnostic yield of TfR, the transferrin-receptor/ferritin ratio (TfR/F) and the transferrin-receptor-ferritin index (TfR-F) in distinguishing ferropenic from infectious anemia.

*Correspondencia:* Dra. E. Aleo Luján.  
Servicio de Pediatría (6<sup>a</sup> planta). Hospital Clínico San Carlos.  
Prof. Martín Lagos, s/n. 28045 Madrid. España.  
Correo electrónico: estheraleo@yahoo.com

Recibido en agosto de 2003.  
Aceptado para su publicación en enero de 2004.

## Patients and methods

A descriptive, cross-sectional analysis was conducted in 132 children aged from 6 months to 16 years for a period of 18 months. The subjects were classified in three groups: healthy children, children with acute illness, and children with iron deficiency. The distribution of TfR and its diagnostic yield were evaluated.

## Results

Of the 132 subjects, 30 were excluded because they lacked one or more of the parameters under analysis and 19 were excluded because they showed a thalassemic trait. In the 30 healthy children, the mean TfR concentration was 1.2 mg/l (SD 0.36) and the median was 1.02 (IQR 0.7-1.7). In the 32 children with acute illness, with or without anemia, TfR values were similar to those found in healthy children ( $p > 0.05$ ). TfR values were higher in children with iron deficiency (21 patients; mean TfR value: 1.67 mg/l SD 0.98) than in healthy children but this difference was not statistically significant ( $p 0.08$ ). The highest TfR values were found in the group with ferropenic anemia (mean TfR value: 2.13 mg/l SD 1.14) with a statistically significant difference between healthy children ( $p 0.04$ ) and those with iron deficiency without anemia ( $p 0.01$ ). The TfR/F ratio showed an optimal diagnostic yield in distinguishing ferropenic from acute disease anemia. If this ratio is higher than 80.7 ferropenia can be suspected as the cause of the anemia with a global value of the test of 100 % (95 % CI: 75.91-99.42).

## Conclusions

TfR could be useful in evaluating intracellular iron status in children. Acute disease does not alter TfR values and, in combination with ferritin, TfR offers an optimal diagnostic yield in distinguishing ferropenic from acute illness anemia.

## Key words:

*Serum transferrin receptor. Infectious anemia. Ferropenic anemia. Iron deficiency. Diagnostic yield curves.*

## INTRODUCCIÓN

El receptor de la transferrina (RTf) es una glucoproteína integral compuesta por dos subunidades de PM 94 kDa unidas por un puente disulfuro<sup>1,2</sup>. El receptor sérico de la transferrina (RsTf) se origina por escisión proteolítica del receptor específico celular<sup>3</sup> y circula en sangre en su mayor parte unido a la transferrina<sup>4,5</sup>. Su valor es directamente proporcional a la cantidad de receptor celular situado en la superficie de todas las células del organismo, a excepción de los eritrocitos maduros<sup>3,6-8</sup>.

La expresión del RTf en la membrana celular depende de los requerimientos de hierro intracelular, necesario para la formación de hemoglobina en los precursores eritroides y para la formación de otras proteínas que contienen hierro en células que se encuentran en fase de proliferación<sup>8,9</sup>. Los dos factores que modulan la cantidad de receptor celular y por consiguiente la cantidad de receptor circulante son el estado del hierro tisular y la acti-

vidad eritropoyética. Así pues, los valores de RsTf se encontrarán elevados en casos de ferropenia y eritropoyesis aumentada<sup>2,3,5,7,10-12</sup> y, por el contrario, estarán disminuidos en situaciones de aplasia medular o sobrecarga de hierro<sup>12,13</sup>.

Las determinaciones de los valores séricos de ferritina, transferrina y hierro que se realizan de forma sistemática para conocer el estado del hierro tienen una bien conocida variabilidad como reactantes de fase aguda, lo que complica, en algunas situaciones, la interpretación clínica de sus resultados. El problema más frecuente en la práctica clínica es el niño con verdadero déficit de hierro que cursa además con una infección intercurrente, presentando una ferritina sérica normal. En situaciones de normalidad eritropoyética toda elevación de RsTf es indicativa de déficit de hierro intracelular<sup>3</sup>. La determinación del RsTf ofrece las ventajas de no alterarse en situaciones de infección o inflamación aguda o crónica<sup>14,15</sup> y de su escasa variabilidad biológica diaria, inferior a la ferritina, hierro sérico e índice de saturación de transferrina (IST)<sup>16,17</sup>.

El cociente RsTf/F (RsTf/ferritina) y el índice RsTf-F (RsTf/log ferritina) fueron propuestos por Skikne<sup>18</sup> y Holmberg<sup>19</sup> como el mejor método no invasivo para valorar el estado de hierro celular.

Los objetivos del presente trabajo han sido determinar los valores del RsTf y de sus cocientes (cociente e índice RsTf-F) en niños sanos y establecer los valores de referencia para nuestro laboratorio; conocer los valores del RsTf y de sus cocientes (cociente e índice RsTf-F) en niños con enfermedad aguda y en niños con déficit de hierro; y estudiar el rendimiento diagnóstico de estas variables para diferenciar la anemia ferropénica de la anemia infecciosa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Población de estudio

Participaron en el estudio un total de 132 pacientes, 82 niños (62,1 %) y 50 niñas (37,9 %). La media de edad fue de 5,70 años (desviación estándar [DE], 4,35) con un rango entre los 6 meses y los 16 años. Se realizó el estudio desde el 01-01-2000 hasta el 30-06-2001. La muestra se obtuvo de: a) niños que acudían a consulta de cirugía pediátrica y en los que se requería una analítica sanguínea como control preoperatorio, sin otra enfermedad asociada a la que motivaba su cirugía, 54 niños (40 %); b) pacientes ingresados en planta de pediatría por una enfermedad aguda, 46 casos (36 %), y c) niños que acudían a consulta de hematología pediátrica para estudio de anemia, 32 pacientes (24 %).

Se realizó en todos ellos analítica sanguínea que incluía las siguientes determinaciones: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), hematimetría, hierro sérico, IST, ferritina sérica, transferrina y RsTf. Se calculó el cociente RsTf/F y el índice RsTf-F.

## Métodos de laboratorio

La hematimetría se realizó en contador automatizado Coulter Gen S®; hierro sérico, mediante colorimetría (Ferrozine iron de ABX Diagnostics, RCS Montpellier®); transferrina, mediante inmunoturbidometría (Transferrin, ABX Diagnostic, RCS Montpellier®); ferritina sérica, mediante enzimoanálisis por micropartículas (IMX System, Abbott, Wiesbaden-Delkenheim®) en analizador Cobas Mira Plus, Roche®; VSG, por método de Westergren, y automatizada por tecnología HC-MOS de baja dispersión con lectura óptica (Ves-Matic 60, Menarini®); la PCR se determinó por nefelometría por Nephelometer Analyzer II, Behring®; receptor sérico de la transferrina, mediante determinación cuantitativa del receptor soluble de transferrina en suero humano por nefelometría con partículas intensificadoras con el Kit N Látex sTfR en analizador Behring Marburg GMBH®.

La confirmación diagnóstica de rasgo betatalasémico se realizó por electroforesis de hemoglobinas en acetato de celulosa. La confirmación diagnóstica de rasgo alfatalsémico se realizó mediante análisis del ADN por biología molecular.

## Clasificación de pacientes

Se excluyeron 30 pacientes por pérdida de alguno de los datos relevantes para el estudio, 19 pacientes fueron apartados por diagnóstico de rasgo talasémico, los 83 restantes fueron clasificados en tres grupos: niños sanos (n = 30), niños con infección (n = 32) y niños con déficit de hierro (n = 21).

### Grupo control

Formaron parte del grupo los que cumplían todas las condiciones siguientes:

1. No padecer en el momento del estudio ningún proceso infeccioso/inflamatorio intercurrente; ausencia de fiebre, VSG inferior a 20 mm/h y PCR inferior a 0,5 mg/dl.
2. Presentar en el momento del estudio valores de hemoglobina y de volumen corpuscular medio (VCM) den-

tro de límites normales para su edad y género. Los límites de normalidad establecidos fueron: para niños entre 6 meses hasta 2 años hemoglobina mayor de 10,5 g/dl y VCM mayor de 70 fl; entre 2 y 6 años, hemoglobina mayor de 11,5 g/dl y VCM mayor de 75 fl; de 6 a 12 años, hemoglobina mayor de 11,5 g/dl y VCM mayor de 77 fl; de 12 años o más se distinguieron en niñas, hemoglobina mayor de 12 g/dl y VCM mayor de 78 fl y en varones hemoglobina mayor de 13 g/dl y VCM mayor de 79 fl.

3. Sin antecedentes familiares ni datos clínicos ni analíticos de ser portador de rasgo talasémico.

4. Presentar valores de ferritina sérica superiores a 12 ng/ml.

### Grupo con infección

Se distinguieron como pacientes con infección/inflamación si cumplían uno o más de los siguientes criterios:

1. Presencia de fiebre durante su estudio (temperatura axilar > 38 °C).
2. VSG mayor de 20 mm/h.
3. PCR mayor de 0,5 mg/dl.

### Grupo con déficit de hierro

Acceptamos como punto de corte una ferritina sérica menor de 12 ng/ml para describir el estado de déficit en los depósitos de hierro del organismo.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media (DE), mediana (rango) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o prueba exacta de Fisher. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor de 0,05. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de RsTf y sus cocientes mediante curvas operativas del receptor (COR) para distinguir una situación de anemia ferropénica frente anemia infecciosa. El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 11®.

## RESULTADOS

### Grupo control

Se hallaron 30 casos que cumplían los cuatro requisitos para formar parte del grupo control, 12 niñas (40%) y 18 niños (60%). Su distribución por edades fue: en el grupo menor de 2 años, 6 casos (20%); entre los 2 y los 6 años, 8 casos (26,7%); entre los 6 y los 12 años, 13 casos (43,3%); en el grupo de mayor edad (> 12 años), 3 casos (10%).

La distribución de las variables de estudio del hierro en el grupo control se recoge en la tabla 1, y la distribución de los valores de RsTf por grupos de edad, queda re-

TABLA 1. Distribución de las variables del estudio del hierro en el grupo control

	Grupo control (n = 30)	
	Media (DE)	Mediana (RIQ)
Ferritina (ng/ml)	35,97 (22,45)	28,92 (16,9-44,3)
IST (%)	33,54 (11,71)	30,5 (23,7-43,2)
Transferrina (mg/dl)	254,46 (50,8)	250 (214,2-278,7)
Sideremia ( $\mu$ g/dl)	82,85 (25,49)	79,5 (60,2-96,7)
RsTf (mg/l)	1,20 (0,53)	1,02 (0,7-1,7)
RsTf/log ferritina	0,84 (0,36)	0,8 (0,5-1,2)
RsTf/ferritina	40 (20)	30 (20-60)

DE: desviación estándar; RIQ: rangos intercuartílicos; IST: índice de saturación de transferrina; RsTf: receptor sérico de transferrina.

flejada en la figura 1. No se observaron diferencias significativas ( $p = 0,6$ ) de sus valores por grupos de edad.

### Grupo con enfermedad aguda

Del total de la muestra estudiada 32 pacientes (24,4%) pertenecían a este grupo. Se observó fiebre en 19 (14,4%), VSG superior a 20 mm/h en 20 (21,1%) y PCR mayor de 0,5 mg/dl en 19 (19,8%). Su distribución por grupos de edad fue de 13 casos en menores de 2 años, 8 casos en el grupo de niños de 2 a menos de 6 años de edad, 5 casos en los pacientes de 6 a menos de 12 años y 6 casos en el grupo de mayor edad ( $\geq 12$  años).

La distribución de las variables de estudio del hierro se recoge en la tabla 2. Al compararla con el grupo control, en los pacientes con infección se observaron valores de ferritina estadísticamente superiores ( $p = 0,02$ ), el IST fue inferior ( $p = 0,001$ ) en probable relación con el descenso también significativo de la sideremia en estos pacientes ( $p < 0,001$ ). El RsTf no mostró valores con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,1$ ). Así mismo, tampoco se encontraron diferencias significativas en el índice RsTf-F ( $p = 0,5$ ), ni en el cociente RsTf/F ( $p = 0,9$ ).

De los 32 pacientes que se consideraron afectados de un proceso infeccioso, siete de ellos presentaron además anemia (21,88%) por mostrar valores de hemoglobina o de volumen corpuscular inferiores a los normales para su edad y sexo. La distribución del estudio del hierro en

este grupo de pacientes se comparó con la encontrada en el grupo control (tabla 3). Se observaron diferencias significativas respecto a la distribución de las medias de ferritina ( $p = 0,02$ ) y los valores del RsTf no mostraron diferencias, aunque el cociente RsTf/F en el grupo de anemia infecciosa fue inferior ( $p = 0,04$ ), probablemente respecto al aumento de la ferritina en estos niños.

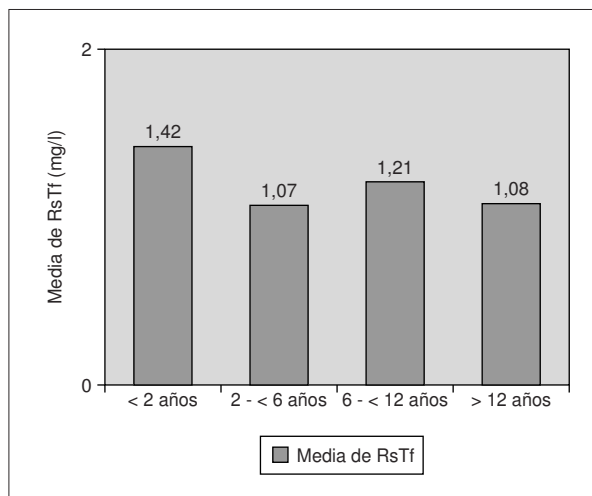


Figura 1. Distribución de las medias del receptor sérico de transferrina (RsTf) en los diferentes rangos de edad en el grupo control ( $n = 30$ ).

TABLA 2. Distribución de las variables del estudio del hierro en pacientes con infección/inflamación y en el grupo control

	Infección/inflamación ( $n = 32$ )		Grupo control ( $n = 30$ )		P
	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Media (DE)	Mediana (RIQ)	
Ferritina (ng/ml)	93,45 (112,4)	44,69 (25,9-110,9)	35,97 (22,45)	28,92 (16,9-44,3)	0,02
IST (%)	23,04 (18,5)	18 (11-25)	33,54 (11,71)	30,5 (23,7-43,2)	0,001
Transferrina (mg/dl)	245,62 (97,3)	232 (180-325)	254,46 (50,8)	250 (214,2-278,7)	0,9
Sideremia ( $\mu\text{g/dl}$ )	52,85 (32,64)	47 (29-79)	82,85 (25,49)	79,5 (60,2-96,7)	< 0,001
RsTf (mg/l)	1,41 (0,5)	1,30 (1,1-1,6)	1,20 (0,53)	1,02 (0,7-1,7)	0,1
RsTf/log ferritina	0,91 (0,44)	0,86 (0,6-1,1)	0,84 (0,36)	0,8 (0,5-1,2)	0,5
RsTf/ferritina	40 (60)	30 (10-100)	40 (20)	30 (20-60)	0,9

Para abreviaturas véase tabla 1.

TABLA 3. Distribución de las variables del estudio del hierro en pacientes con anemia infecciosa y en el grupo control

	Anemia infecciosa ( $n = 7$ ) Media (DE)	Grupo control ( $n = 30$ ) Media (DE)	Nivel de significación (p)*
Ferritina (ng/ml)	100,02 (57,26)	35,97 (22,45)	0,02
IST (%)	20,14 (13,57)	33,54 (11,71)	0,01
Transferrina (mg/dl)	225,85 (68,34)	254,46 (50,8)	0,2
Sideremia ( $\mu\text{g/dl}$ )	44,85 (24,36)	82,85 (25,49)	0,001
RsTf (mg/l)	1,28 (0,36)	1,20 (0,53)	0,7
RsTf/log ferritina	0,69 (0,21)	0,84 (0,36)	0,1
RsTf/ferritina	20 (20)	40 (20)	0,04

\*Del test de comparación de medias.

Para abreviaturas véase tabla 1.

TABLA 4. Distribución de las variables del estudio del hierro en pacientes con déficit de hierro y en el grupo control

	Déficit de hierro (n = 21)		Grupo control (n = 30)		p*
	Media (DE)	Mediana (RIQ)	Media (DE)	Mediana (RIQ)	
Ferritina (ng/ml)	8,45 (3,57)	10,07 (5,38-11,6)	35,97 (22,45)	28,92 (16,9-44,3)	< 0,001
IST (%)	22,94 (18,22)	23 (5-32,5)	33,54 (11,71)	30,5 (23,7-43,2)	0,02
Transferrina (mg/dl)	310,7 (50,74)	312 (269,5-343,5)	254,46 (50,8)	250 (214,2-278,7)	0,001
Sideremia (µg/dl)	59,29 (45,96)	61 (19-75,5)	82,85 (25,49)	79,5 (60,2-96,7)	0,06
RsTf (mg/l)	1,67 (0,98)	1,19 (1,02-2,1)	1,20 (0,53)	1,02 (0,7-1,7)	0,08
RsTf/log ferritina	3,9 (8,14)	1,24 (1,01-2,7)	0,84 (0,36)	0,8 (0,5-1,2)	0,1
RsTf/ferritina	420 (80)	120 (90-300)	40 (20)	30 (20-60)	0,07

\*Nivel de significación del test de comparación de medias.  
Para abreviaturas véase tabla 1.

TABLA 5. Distribución de las variables del estudio del hierro en anemia ferropénica y en el grupo control

	Anemia ferropénica (n = 9) Media (DE)	Grupo control (n = 30) Media (DE)	Nivel de significación (p)*
Ferritina (ng/ml)	6,91 (4,04)	35,97 (22,45)	< 0,001
IST (%)	17,89 (21,59)	33,54 (11,71)	0,01
Transferrina (mg/dl)	322,77 (57,66)	254,46 (50,8)	0,002
Sideremia (µg/dl)	34,22 (27,38)	82,85 (25,49)	< 0,001
RsTf (mg/l)	2,13 (1,14)	1,20 (0,53)	0,04
RsTf/log ferritina	6,33 (10,88)	0,84 (0,36)	0,1
RsTf/ferritina	690 (105)	40 (20)	0,1

\*Nivel de significación del test de comparación de medias.  
Para abreviaturas véase tabla 1.

### Déficit de hierro

De los 101 casos con valor de ferritina, 21 (20,8%) presentaban valores inferiores a 12 ng/ml y se clasificaron como deficitarios en los depósitos de hierro.

La distribución de los parámetros de estudio del hierro obtenida en pacientes con valores de ferritina inferiores a 12 ng/ml se comparó con la obtenida en el grupo control (tabla 4), observando diferencias significativas entre ambos grupos para las variables ferritina ( $p < 0,001$ ), IST ( $p = 0,02$ ) y transferrina ( $p = 0,001$ ). Las cifras del RsTf, índice RsTf y cociente RsTf/F fueron superiores en los pacientes que presentaban déficit de hierro, pero las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística ( $p > 0,05$ ).

### Anemia ferropénica

Dentro de los pacientes con déficit de hierro se distinguieron aquellos que además presentaban criterios de anemia sin otra circunstancia que pudiese contribuir a ésta, en total se hallaron 9 pacientes en esta situación, clasificándolos como afectados de anemia ferropénica. La distribución del estudio del hierro en este grupo de pacientes se comparó con el grupo control, observándose diferencias estadísticamente significativas para todas las variables de estudio del hierro, salvo para el índice RsTf-F y el cociente RsTf/F (tabla 5).

Al comparar los niños con anemia ferropénica y los que, aun presentando déficit de hierro, no tenían anemia, se observaron valores superiores en el grupo de niños con anemia ferropénica en las cifras de RsTf ( $p = 0,01$ ), índice RsTf-F ( $p = 0,01$ ) y cociente RsTf/F ( $p = 0,01$ ). El resto de variables, salvo la sideremia ( $p = 0,02$ ), no mostraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 6).

### Rendimiento diagnóstico

Se realizó un análisis estadístico mediante COR, sobre las variables RsTf, índice RsTf-F y cociente RsTf/F, estableciendo puntos de corte de máximo rendimiento diagnóstico para diferenciar anemia ferropénica de anemia infecciosa.

Para la variable RsTf se halló un área bajo la curva de 0,77 (IC 95 %, 0,54-1,00). El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico fue el valor de RsTf igual a 1,33 mg/l. Con cifras superiores a ésta (RsTf > 1,33 mg/l) se puede sospechar que la causa de anemia es la ferropenia y no la infección con: sensibilidad, 77,77 % (IC 95 %, 40,18-96,05); especificidad, 71,42 % (IC 95 %, 30,25-94,88); valor predictivo positivo (VPP), 77,77 % (IC 95 %, 40,18-96,05); valor predictivo negativo (VPN), 71,42 % (IC 95 %, 30,25-94,88); razón de verosimilitud positiva (RVP), 2,72 (IC 95 %, 0,80-9,24); razón de verosimilitud negativa (RVN), 0,31 (IC 95 %, 0,08-1,15). Valor glo-

**TABLA 6. Distribución de los parámetros del estudio del hierro en anemia ferropénica y en niños con ferritina sérica menor de 12 ng/ml pero sin anemia**

	Anemia ferropénica (n = 9) Media (DE)	Déficit en depósitos de hierro sin anemia (n = 8) Media (DE)	Prueba de Mann-Whitney Nivel de significación (p)*
Ferritina (ng/ml)	6,91 (4,04)	10,19 (1,96)	0,09
IST (%)	17,89 (21,59)	28,63 (12,51)	0,07
Transferrina (mg/dl)	322,77 (57,66)	297,12 (41,06)	0,3
Sideremia (μg/dl)	34,22 (27,38)	87,5 (47,47)	0,02
RsTf (mg/l)	2,13 (1,14)	1,16 (0,3)	0,01
RsTf/log ferritina	6,33 (10,88)	1,18 (0,45)	0,01
RsTf/ferritina	690 (105)	120 (50)	0,01

\*Nivel de significación del test de comparación de medias.  
Para abreviaturas véase tabla 1.

**TABLA 7. Valores de RsTf (mg/l) en población infantil sana por grupos de edad**

Valores de RsTf (mg/l) en población pediátrica sana	En nuestro estudio	Otros estudios publicados
De 6 meses hasta 2 años		1,42 mg/l (DE, 0,4) 1,48-3,51 mg/l de 6 meses a 2 años <sup>21</sup> 2,1 ± 0,42 mg/l de 1 a 2 años <sup>20</sup> 4,51 ± 1,12 mg/l de 4 meses a 2 años <sup>23</sup>
De 2 hasta 6 años	1,07 mg/l (DE, 0,4)	1,86 ± 0,39 mg/l de 3 a 5 años <sup>20</sup> 3,02 ± 0,76 mg/l de 4 a 7 años <sup>23</sup>
De 6 hasta 12 años	1,21 mg/l (DE, 0,6)	1,24-2,92 mg/l de 6 a 8 años <sup>21</sup> 1,97 ± 0,4 mg/l de 6 a 10 años <sup>20</sup>
De 12 hasta 16 años	1,08 mg/l (DE, 0,6)	1,1-2,7 mg/l de 10 a 16 años <sup>22</sup>

Para abreviaturas véase tabla 1.

bal de la prueba para discriminar causa de la anemia, 75,00% (IC 95%, 47,40-91,66).

Para el índice RsTf-F se halló un área bajo la curva de 0,98 (IC 95%, 0,93-1,00). Se estableció como punto de corte el valor de índice RsTf-F igual a 1,09. Con cifras superiores a ésta (índice RsTf-F > 1,09) se puede sospechar que la causa de anemia es la ferropenia y no la infección con: sensibilidad, 88,88% (IC 95%, 50,66-99,41); especificidad, 100% (IC 95%, 56,08-98,67); VPP, 100% (IC 95%, 59,76-98,84); VPN, 87,50% (IC 95%, 46,67-99,34); RVP, incalculable al no existir falsos positivos, y RVN, 0,11 (IC 95%, 0,01-0,70). Valor global de la prueba para discriminar causa de la anemia, 93,75% (IC 95%, 67,70-99,67).

Para el cociente RsTf/ferritina se halló un área bajo la curva de 1,00 (IC 95%, 1,00-1,00). El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico fue el valor del cociente RsTf/F igual a 80,7, mostrando sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100% y RVP y RVN incalculables al no existir falsos positivos ni negativos, el valor global de la prueba fue del 100% (IC 95%, 75,91-99,42).

## DISCUSIÓN

Existen muy pocos trabajos en la literatura pediátrica sobre la distribución de esta variable en niños sanos. Los valores dispares referidos en diferentes estudios (tabla 7)

obedecen en parte a los criterios variables de selección de la muestra en el grupo normal y al diferente método utilizado; lo que lleva a considerar que cada laboratorio debe establecer sus propios niveles de referencia. No obstante, los valores obtenidos en distintos períodos de la infancia en general han sido superiores a los encontrados en adultos, utilizando la misma metodología<sup>20,24,27,32</sup>. En nuestro estudio la distribución no obtuvo diferencias significativas en los valores de RsTf por grupos de edad (p = 0,6).

Vázquez y Carracedo<sup>20</sup>, Suominen et al<sup>21,22,31</sup> y Choi et al<sup>26</sup> establecen valores de referencia en niños sanos (tabla 7), obteniendo niveles progresivamente decrecientes a medida que avanza la edad, sin encontrar diferencias en su distribución por sexos. En un estudio multicéntrico realizado por Kolbe-Busch y Lotz<sup>28</sup> concluyen que por la falta de estandarización, los resultados difieren de un grupo a otro hasta en 2,5 veces, el rango de valores de RsTf se sitúa en el 95% de los estudios valorados en sujetos sanos, entre 1,9 y 4,4 mg/l, aunque todos ellos se centran en adultos.

En nuestro estudio (tabla 1) el cociente RsTf/F presentó una media de 40 con una DE de 20 y una mediana de 30 con rango intercuartil (RIQ) de 20-60. La distribución del índice RsTf-F mostró en el grupo control una media de 0,84 con una DE de 0,36 y una mediana de 0,8 con

RIQ de 0,5-1,2, valores que se aproximan bastante a los encontrados por Punnonen e Irjala<sup>30</sup> ( $0,8 \pm 0,3$ ) en adultos. Vázquez y Carracedo<sup>20</sup> en 150 niños sanos de entre 1-10 años calcularon el cociente RsTf/F obteniendo unos valores de  $83 \pm 40,3$  (IC 95 %, 4-162) y para el índice RsTf-F valores de  $1,4 \pm 0,36$  (IC 95 %, 0,69-2,1).

Al comparar los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con infección y control, no se observaron diferencias de distribución en la variable RsTf ( $p = 0,1$ ), así como tampoco en el índice RsTf-F ( $p = 0,5$ ), ni en el cociente RsTf/F ( $p = 0,9$ ). No se mostraron diferencias entre los niños con anemia infecciosa y el grupo control en los valores del RsTf, aunque el cociente RsTf/F fue inferior en el grupo de anemia infecciosa, probablemente relacionado con el aumento de la ferritina en estos niños ( $p = 0,04$ ) (tablas 2 y 3). Este hallazgo se corresponde al descrito en la literatura por Vázquez y Carracedo<sup>20</sup> y otros<sup>11,29,30,33,34</sup> y que representa una ventaja de este parámetro para valorar el estado férrico de un niño en el curso de un proceso infeccioso, ya que, a diferencia de la ferritina, éste no se modifica por el estado de infección o inflamación aguda ni crónica, al no actuar como reactante de fase aguda. Dimitriou<sup>35</sup>, en su trabajo, evalúa el RsTf y el índice RsTf-F en niños sanos y con infecciones respiratorias y encuentra que en el grupo de infección los RsTf eran cercanos a lo normal, mientras que el índice era bajo.

Vázquez y Carracedo<sup>20</sup> estudiaron 120 niños entre 1 y 10 años, 90 de ellos sanos y 30 con anemia ferropénica. El valor del RsTf en niños con anemia ferropénica fue significativamente más elevado que en niños normales ( $5,4 \pm 2,2$  mg/l frente a  $1,8 \pm 0,42$  mg/l;  $p < 0,0001$ ). En un estudio realizado por Skikne et al<sup>29</sup> en 14 sujetos sanos a los que realizaron flebotomías seriadas observaron que no existía ningún cambio en las concentraciones del RsTf durante la fase de depleción de los depósitos de hierro y que cuando los valores de ferritina alcanzaban valores por debajo de los normales ( $< 12$  ng/ml), comenzaban a elevarse los del RsTf, ascenso que continuaba gradualmente con la sucesión de las flebotomías. Entre la depleción de los depósitos de hierro (ferritina  $< 12$  ng/ml), y el desarrollo de anemia, el único cambio significativo fue la elevación de los RsTf desde  $6,2$  mg/l a  $8,77$  mg/l ( $p < 0,001$ ), mientras que los cambios en otros parámetros de amplio uso clínico (sideremia, IST, amplitud de distribución de eritrocitos [ADE], protoporfirina eritrocitaria libre y volumen corpuscular medio [VCM]) eran más tardíos. La elevación de RsTf es proporcional al grado de déficit de hierro<sup>25,30,33</sup>. Estos resultados coinciden con los observados en nuestro estudio al comparar los valores de estas variables en niños con déficit en los depósitos de hierro, pero sin anemia y los que presentaban anemia ferropénica (tablas 5 y 6).

Son escasos los estudios que emplean las curvas COR para analizar el rendimiento diagnóstico del RsTf para distinguir entre diferentes tipos de anemias. Punnonen e Irjala<sup>30</sup> en un estudio sobre 129 adultos anémicos, reali-

zaron un análisis estadístico mediante curvas COR para discriminar entre pacientes con anemia ferropénica frente a pacientes con anemia por enfermedad crónica y hallaron unas áreas bajo la curva para el RsTf de 0,98 y para el índice y el cociente las áreas encontradas fueron de 1. En su estudio los valores de ferritina sérica también distinguieron entre pacientes con anemia ferropénica y anemia por enfermedad crónica, aunque con curvas de rendimiento diagnóstico inferiores (área bajo la curva de 0,89). En nuestro estudio se emplearon las curvas COR para distinguir entre anemia infecciosa y anemia ferropénica, el área bajo la curva obtenida para el RsTf fue inferior a la de Punnonen e Irjala<sup>30</sup>; sin embargo, para el cociente RsTf/F se halló un área bajo la curva de 1,00 (IC 95 %, 1,00-1,00), punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para el valor del cociente RsTf/F igual a 80,7; mostrando sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 100 % y RVP y RVN incalculables al no existir falsos positivos ni negativos y, por tanto, un valor global de la prueba del 100 % (IC 95 %, 75,91-99,42) para distinguir entre anemia infecciosa y anemia ferropénica.

En resumen, se han establecido los valores del RsTf índice RsTf-F y cociente RsTf/F, en un grupo control de niños sanos de 6 meses a 16 años, como valores de referencia para nuestro laboratorio. En situaciones de enfermedad aguda, a diferencia de otras variables del estudio del hierro, los valores del RsTf no se modifican, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en sus distribuciones en el grupo control y el grupo infección. En la anemia por enfermedad aguda los valores del RsTf no varían de forma significativa respecto a los observados en el grupo control. En pacientes con déficit de hierro los valores del RsTf son mayores que los presentados en el grupo control, aunque esta diferencia no alcance significación estadística. En los niños con diagnóstico de anemia ferropénica los valores del RsTf son mayores que los observados en el grupo control. Al comparar niños con déficit de hierro con y sin anemia se comprobó que tan sólo las variables relacionadas con el RsTf presentaban diferencias significativas entre ambos grupos, con valores más elevados en los que habían desarrollado anemia, que en los que aun siendo deficitarios de hierro todavía no cumplían criterios de anemia. Y el análisis del rendimiento diagnóstico mediante curvas COR para distinguir entre anemia infecciosa y anemia ferropénica, mostró un rendimiento óptimo para el cociente RsTf/F con un punto de corte 80,7.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan DC, Oski SH. Hematology of infancy and childhood. 5.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1998.
2. Lilleyman J. Pediatric Hematology. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1999.

3. Beguin Y. The soluble transferrin receptor: Biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Haematologica* 1992;77:1-10.
4. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987;67:520-82.
5. Flowers CH, Skikne BS. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989;114:368-77.
6. Shih YJ, Baynes RD. Serum transferrin is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem* 1990;265:19077-81.
7. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993;44:63-74.
8. Rao K, Shapiro D. Effects of alterations in cellular iron on biosynthesis of the transferrin receptor in K562 cells. *Mol Cell Biol* 1985;5:595-600.
9. Cazzola M, Beguin Y. Annotation. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Br J Haematol* 1992;80:278-84.
10. Cazzola M, Pootrakul P, Huebers H. Erythroid Marrow Function in Anemic Patients. *Blood* 1987;69:296-301.
11. Beguin Y, Clemons GK. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067-76.
12. Huebers HA, Beguin Y. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75:102-7.
13. Khumalo H, Gomo Z. Serum transferrin receptors are decreased in the presence of iron overload. *Clin Chem* 1998;44:40-4.
14. Remacha A, Sarda M. The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica* 1998;83:963-6.
15. Ferguson BJ, Skikne BS. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;119:385-90.
16. Cooper M, Zlotkin S. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:738-42.
17. Maes M, Bosmans E. Components of biological variation in serum soluble transferrin receptor: relationships to serum iron, transferrin and ferritin concentrations, and immune and haematological variables. *Sand J Clin Lab Invest* 1997;57:31-41.
18. Skikne BS. Circulating transferrin receptor assay-coming of age. *Clin Chem* 1998;44:7-9.
19. Holmberg L. Soluble transferrin receptor in the diagnosis of anaemia and iron deficiency in childhood. *Acta paediatr* 2000; 89:1152-3.
20. Vázquez MA, Carracedo A. Receptor sérico de la transferrina en niños sanos. *An Esp Pediatr* 2001;55:113-20.
21. Suominen P, Punnonen K. Automated immunoturbidometric method for measuring serum transferrin receptor. *Clin Chem* 1999;45:1302-5.
22. Suominen P, Virtanen A. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor in children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem* 2001;47:935-7.
23. Allen J, Backstrom K. Measurement of soluble transferrin receptor in healthy adults. *Clin Chem* 1998;44:35-9.
24. Raya G, Henny J. Soluble transferrin receptor (sTfR): biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2001;39: 1162-8.
25. Virtanen M, Viinikka L. Higher concentrations of serum transferrin receptor in children than in adults. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:256-60.
26. Choi JW, Pai SH. Change in transferrin receptor concentrations with age. *Clin Chem* 1999;45:1562-3.
27. Anttila R, Cook J. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: The transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997;41:224-8.
28. Kolbe-Busch S, Lotz J. Multicenter evaluation of a fully mechanized soluble transferrin receptor assay on the Hitachi and cobas integra analyzers the determination of reference ranges. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:529-36.
29. Skikne B, Flowers C, Cook J. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75: 1870-6.
30. Punnonen K, Irjala K. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052-7.
31. Suominen P, Punnonen K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;92:2934-9.
32. Yeung G, Zlotkin S. Percentil estimates for transferrin receptor in normal infants 9-15 mo of age. *Am J Clin Nutr* 1997;66:342-6.
33. Abshire TC. Anemia de la inflamación. Causa frecuente de anemia en niños. *Clin Pediatr North Am* 1996;35:583-97.
34. Olivares M, Walter T, Cook JD. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infant. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1191-5.
35. Dimitriou H. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr* 2000;29:1169-73.