Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Receptor sérico de la transferrina en niños sanos

M.ªA. Vázquez López[a], A. Carracedo Morales[a], J. Muñoz Vico[b], R. Morcillo Llorens[a], M.D. Calvo Bonachera[a], J. López Muñoz[a] y A. Muñoz Hoyos[c]

Servicios de [a]Pediatría y [b]Análisis Clínicos. Hospital Torrecárdenas. Almería.
[c]Servicio de Pediatría. Hospital San Cecilio. Granada.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 113-120)

Antecedentes

El receptor sérico de la transferrina (RsTf) es un parámetro fiable en la valoración del estado del hierro tisular y la actividad eritropoyética en adultos, pero los conocimientos sobre su papel en la infancia son escasos.

Objetivo

Evaluar la concentración de RsTf en niños sanos, su variación con la edad y sexo y su relación con otros parámetros del hierro y con la eritropoyetina.

Pacientes y métodos

Se obtuvieron muestras de sangre de 155 niños sanos entre 1-10 años de edad para determinar el RsTf, índices del estado del hierro y eritropoyetina. Se calculó el cociente RsTf/ferritina y el índice RsTf-F (RsTf/Log-ferritina). Se descartó la deficiencia de hierro y el aumento de actividad eritropoyética.

Resultados

Los valores de RsTf, RsTf/ferritina e índice RsTf-F fueron: 1,94 ± 0,41 mg/l (IC 95%; 1,14-2,74 mg/l), 83 ± 40,3 (IC 95%; 4-162) y 1,4 ± 0,36 (IC 95%; 0,69-2,1), respectivamente. No hubo diferencias significativas relacionadas con el sexo. Los valores más altos de RsTf fueron obtenidos en niños de 1 a 2 años. Se observó una correlación positiva entre el RsTf y el número de hematíes (r: 0,17; p < 0,03), hemoglobina (r: 0,16; p < 0,05) y capacidad de saturación de hierro (CFH) (r: 0,258; p < 0,001). En el análisis de regresión lineal múltiple, sólo la CFH (0,0001) y log eritropoyetina (p < 0,016) predijeron de forma significativa los valores de RsTf.

Conclusiones

Los valores de RsTf son elevados en la infancia en relación con el aumento de los requerimientos de hierro necesarios para el crecimiento. En niños normales, el valor de RsTf depende de la actividad eritropoyética y la necesidad de hierro intracelular. Los datos obtenidos son útiles como referencia estándar en niños normales.

Palabras clave:

Receptor sérico de la transferrina. Hierro. Ferritina. Protoporfirina eritrocitaria. Eritropoyetina. Niños.

SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR IN HEALTHY CHILDREN

Background

Serum transferrin receptor (sTfR) is a reliable tool for assessing functional iron status and erythropoietic activity in adults, but little is known about its role in children.

Objective

To evaluate sTfR concentrations in healthy children and age and sex-related variations. A further aim was to determine the relationship of these concentrations with other iron parameters and with erythropoietin.

Patients and methods

Blood samples from 155 healthy children aged 1-10 years old were obtained to determine sTfR, iron status indices and erythropoietin. The sTfR/ferritin ratio and the sTfR-ferritin index (sTfR/log ferritin) were calculated. Iron deficiency and increased erythropoiesis were eliminated.

Results

Values of sTfR, the sTfR/ferritin ratio and the sTfR-F index were 1.94 ± 0.41mg/L (95% CI: 1.14-2.74 mg/L), 83 ± 40.3 (95% CI: 4-162) and 1.4 ± 0.36 (95% CI: 0.69-2.1) respectively. No significant sex-related differences were found. Children aged 1-2 years old showed the highest sTfR levels. sTfR was directly related to erythrocyte count (r: 0.17; p < 0,03), hemoglobin level (r: 0.16; p < 0.05) and total iron binding capacity (r: 0.258; p < 0,001). In the multiple linear regression analysis, the best predictors of sTfR concentrations were log erythropoietin (p < 0.016) and total iron binding capacity (p < 0.0001).

Correspondencia: Dra. M.ªA. Vázquez López.
Plaza del Castillo, 10. Carboneras. 04140 Almería.
Correo electrónico: mavazquezl@terra.es

Recibido en enero de 2001.
Aceptado para su publicación en marzo de 2001.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Conclusions

sTfR concentrations are elevated in children due to increased iron requirements for growth. In healthy children sTfR concentrations are related to erythropoietic activity and intracellular iron requirements. The current data are useful as a standard reference for healthy children.

Key words:

Serum transferrin receptor. Iron. Ferritin. Free erythrocyte porphyrin. Erythropoietin. Children.

INTRODUCCIÓN

La medida del receptor sérico de la transferrina (RsTf) ha representado un gran avance en el conocimiento del estado del hierro corporal. Kohgo et al[1] en 1986 fueron los primeros en identificarlo y dosificarlo en suero de adultos sanos. Se origina a partir del receptor celular específico de la transferrina por escisión proteolítica[2] y se considera una forma truncada o incompleta del mismo. Circula en sangre en su mayor parte unido a la transferrina[3,4]. 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[2,5-7]. La expresión del receptor en la membrana celular depende fundamentalmente de *los requerimientos de hierro intracelular*, hierro necesario para la formación de hemoglobina en los precursores eritroides y la formación de otras proteínas que contienen hierro en células que se encuentran en fase de proliferación[8,9]. Considerando que el 80% de la masa total de receptor celular se encuentra en la superficie de los precursores eritroides de la medula ósea[2,3] puede asumirse que 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 *actividad eritropoyética*. Así, los valores de RsTf se encontrarán elevados en casos de ferropenia y eritropoyesis aumentada[2,4,5,7,10-12] y, por el contrario, estarán disminuidos en situaciones de aplasia medular o sobrecarga de hierro[12,13].

De lo anterior puede deducirse su amplia aplicabilidad clínica demostrada en numerosas publicaciones enfocadas a: *a)* evaluar el estado del hierro tisular en individuos sanos y en poblaciones de riesgo de ferropenia[4,14,15]; *b)* diagnóstico de la deficiencia de hierro en sus diversos estadios[16-23]; *c)* diagnóstico diferencial de las anemias, sobre todo en relación a distinguir la ferropénica de la denominada de enfermedad crónica[2,9,24-26], y *d)* valoración de la eritropoyesis[4,5,11,12,27], etc.

En niños sanos los estudios realizados son realmente escasos. A excepción de los recientemente publicados por Suominen et al[28] y Choi et al[29], los investigadores han considerado un período de la infancia muy concreto: recién nacidos[30-33], lactantes[34-36] o adolescentes[36-38]. Por otra parte, la mayoría de los trabajos han estudiado la relación del RsTf con los parámetros del hierro sin analizar el otro gran factor modulador de los valores séricos del receptor como la actividad eritropoyética.

El objetivo del presente trabajo es analizar los valores del receptor de la transferrina en niños sanos, su variación con la edad y el sexo y su relación con otros parámetros del hierro y con la eritropoyetina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se han estudiado 226 niños sanos con edades comprendidas entre 1 y 10 años de edad, que de forma consecutiva acudieron a la Consulta Externa de Cirugía Pediátrica del Hospital Torrecárdenas de Almería para ser intervenidos de cirugía menor. Los criterios de inclusión para la entrada en el estudio fueron los siguientes:

1. Antecedentes personales en los que se constataran datos normales relacionados con el período perinatal, crecimiento y desarrollo.

2. Exploración física completa dentro de la normalidad a excepción de la enfermedad quirúrgica que motivó la consulta.

3. No padecer enfermedad hematológica o sistémica alguna.

4. No haber padecido enfermedad infecciosa o febril en los últimos 2 meses.

5. No haber recibido tratamiento con hierro en los últimos 6 meses.

6. Autorización firmada por los padres o tutores.

Los niños se agruparon según sexo (varones y mujeres) y edad (1 a 2 años, 3 a 5 años y 6 a 10 años).

Determinaciones realizadas

Se obtuvieron muestras sanguíneas de todos los niños en el momento de la extracción requerida para el estudio preoperatorio. Se precisaron 6 ml de sangre venosa por punción de vena antecubital, extraída en ayunas entre las 8:00 y las 11:00 h. Se realizaron las siguientes determinaciones:

1. Hematimetría: hematíes (millones/μl), hemoglobina (mg/dl), hematócrito (%), volumen corpuscular medio (VCM) (fl), hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dl), ancho de distribución eritrocitaria (ADE) (%) y reticulocitos (%). Se realizó en contador automatizado ADVIA-120.

2. Protoporfirina intraeritrocitaria libre (PEL) (μg/dl de eritrocitos): realizada por fluorometría según técnica descrita por Chisolm y Brown[39].

3. Hierro sérico (μg/dl): realizado por colorimetría con el kit Fe® de Roche Diagnostics GmbH (Boehringer Mannheim).

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

4. Transferrina (mg/dl): realizada por inmunoturbidometría con el kit Tina-quant®-Transferrina de Roche Diagnostics GmbH (Boehringer Mannheim).

5. Capacidad de fijación del hierro (CFH) (μg/dl): calculada a partir de la transferrina con la siguiente fórmula de conversión: 1 mg de transferrina/dl × 1,27 = 1 μg de CFH/dl.

6. Índice de saturación de transferrina (IST) (%): obtenido del cociente entre hierro sérico y capacidad de fijación de hierro multiplicado por 100.

7. Ferritina sérica (ng/ml): realizada por inmunoturbidometría con el kit Tina-quant® Ferritina de Roche Diagnostics GmbH (Boehringer Mannheim).

8. Eritropoyetina (EPO) (mU/ml): determinada por enzimoinmunoanálisis (ELISA) con el kit Quantikine™ IVD™-Human Erythropoietin de R δ D Systems Minneapolis (EE.UU.).

9. Receptor sérico de la transferrina (RsTf) (mg/l): determinado por ELISA con el kit Quantikine™ IVD™-human sTfR de R δ D Systems Minneapolis (EE.UU.). El método utiliza dos anticuerpos monoclonales específicos frente al receptor de la transferrina. Los valores expresados en nmol/l se convierten a mg/l para facilitar la comparación con otros estudios publicados. Los valores normales en adultos ofrecidos por el método fueron 18,4 nmol/l (8,7-28,1 nmol/l); es decir, 1,56 mg/l (0,71-2,39 mg/l), correspondiendo el rango entre paréntesis a los percentiles 2,5 y 97,5, respectivamente.

10. A partir de los valores de RsTf y ferritina se obtuvo el cociente *RsTf/ferritina*[17] y *RsTf/log ferritina* (índice RsTf-F)[19].

Valores de referencia

Se establecieron valores de referencia según edad para excluir del estudio todos aquellos sujetos que se apartaran de la normalidad.

Para los parámetros hematológicos se usaron los límites descritos por Dallman y Siimes[40]: hemoglobina (g/dl), > 11 (1 a 10 años); hematócrito (%), > 33 (1 a 10 años); VCM (fl), > 70 (1 a 2 años); > 73 fl (3 a 5 años); > 74 fl (6-8 años), y 76 fl (9 a 10 años); HCM (pg), > 22 (1 a 2 años); > 25 (3 a 8 años), y > 26 (9 a 10 años); CHCM (μg/dl): > 32 (1 a 10 años).

Ancho de distribución eritrocitaria (ADE): < 14,5 % (1 a 10 años)[41].

Reticulocitos: 0,5-2 % (1 a 10 años)[42].

Para los parámetros bioquímicos se emplearon los límites establecidos recientemente por Looker et al[43] basados en los datos del NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey): PEL (μm/dl eritrocitos), < 80 (1 a 2 años) y < 70 (3 a 10 años). Ferritina sérica (ng/ml), > 10 (1 a 5 años) y > 12 (6 a 10 años). IST (%): > 10 (1 a 2 años); > 12 (3 a 5 años) y > 14 (6 a 10 años). En la definición de deficiencia de hierro se consideró ferropenia manifiesta (alteración de al menos 2 de los 3 parámetros bioquímicos) y ferropenia latente (ferritina sérica descendida).

Para la EPO se utilizaron los límites establecidos por el método (3,3-16,6 mU/ml) dado que en el intervalo de edad estudiado, los valores son similares a los del adulto[44].

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital.

Estudio estadístico

Se aplicó el test de Kolmogorof-Smirknoff para comprobar si las variables analizadas seguían una distribución normal. Se efectuó transformación logarítmica de ferritina y eritropoyetina al no seguir distribución normal. El test de la t de Student se utilizó para analizar las diferencias de los parámetros estudiados en relación al sexo y para analizar las diferencias en relación a la edad se utilizó el test ANOVA, con el método de Tukey para identificar los grupos diferentes. En el estudio de asociación de variables se utilizó la correlación lineal simple y el análisis de regresión múltiple. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Del total de 226 niños seleccionados se excluyeron 19 por valores perdidos en determinaciones relevantes. Al aplicar los criterios de normalidad establecidos quedaron excluidos los siguientes casos: tres por presentar hemoglobina < 11 g/dl; cinco por microcitosis o hipocromía aisladas; tres por ADE > 15 aislado; cinco por IST < 10-14 % aislado; 34 con criterios bioquímicos de ferropenia latente o manifiesta; 1 caso por valor extremo de ferritinemia (142 ng/ml), y uno por valor extremo de EPO (127 mU/ml).

Finalmente se incluyeron 155 niños, 98 varones y 57 mujeres. Los valores medios de los parámetros analizados se expresan en la tabla 1. En la figura 1 se representan la distribución de valores y los percentiles para el RsTf, RsTf/ferritina e índice RsTf-F.

Los valores de RsTf en niños (1,95 ± 0,4 mg/l) fueron similares a los encontrados en niñas (1,94 ± 0,4 mg/l) (t: 0,115, NS). De igual forma, los valores del cociente RsTf/ferritina e índice RsTf-F en niños (81,2 ± 37,3 y 1,39 ± 0,34, respectivamente), fueron similares a los encontrados en niñas (86,2 ± 45,1 y 1,42 ± 0,38, respectivamente).

Se formaron 3 grupos de edad: 1-2 años (29 casos); 3-5 años (70 casos) y 6-10 años (56 casos). Aplicando el test ANOVA se encontraron diferencias significativas para las variables hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, RsTf e índice RsTf-F. Los valores de RsTf e índice RsTf-F para cada uno de los grupos de edad se representan en la tabla 2. El test de Tukey mostró diferencias significativas sólo entre el primer y segundo grupos.

Se encontró correlación entre el RsTf y el número de hematíes ($r = 0,17$; $p < 0,03$), hemoglobina ($r = 0,16$;

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

TABLA 1. **Valores medios de los parámetros analizados en 155 niños sanos de 1 a 10 años**

Parámetros	Media ± DE	Límite
Edad (años)	4,68 ± 2,35	1-10
Hematíes ($10^6/\mu l$)	4,71 ± 0,46	3,72-5,6
Hemoglobina (g/dl)	12,8 ± 0,9	11-16
Hematócrito (%)	37,5 ± 3,03	30,6-48,7
VCM (fl)	80,1 ± 3,7	71-90,5
HCM (pg)	27,4 ± 1,3	71-90,5
CHCM (g/dl)	34,27 ± 1,18	32-37
ADE (%)	13,5 ± 0,78	11,5-14,5
Sideremia (μg/dl)	74 ± 26,34	26-151
CTFH (μg/dl)	352,3 ± 71,2	218-500
IST (%)	21,3 ± 7,7	10,5-85
Ferritina (ng/ml)	28,3 ± 13,6	10,5-44,9
PEL (μg/dl Hm)	23 ± 8,2	5-41
EPO (mU/ml)	7 ± 4,9	0,72-26,9
Reticulocitos (%)	1,42 ± 0,44	0,6-2,5
RsTf (mg/l)	1,94 ± 0,41	0,78-2,98
RsTf/ferritina	83 ± 40,3	21,4-199,2
Índice RsTf-F	1,4 ± 0,36	0,67-2,46

ADE: ancho de distribución eritrocitaria; CTFH: capacidad total de fijación del hierro; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; EPO: eritropoyetina; HCM: hemoglobina corpuscular media; IST: índice de saturación de transferrina; PEL: protoporfirina eritrocitaria libre; RsTf: receptor sérico de la transferrina; VCM: volumen corpuscular medio.

TABLA 2. **Comparación de valores de RsTf e índice RsTf-F entre los distintos grupos de edad establecidos**

Parámetros	Edad (casos)	Media ± DE	p	Test de Tukey
RsTf (mg/l)	1-2 (29)	2,1 ± 0,42	0,025	Grupos 1-2
	3-5 (70)	1,86 ± 0,39		p < 0,02
	6-10 (56)	1,97 ± 0,4		
Índice RsTf-F	1-2 (29)	1,54 ± 0,28	0,022	Grupos 1-2
	3-5 (70)	1,33 ± 0,36		p < 0,016
	6-10 (56)	1,42 ± 0,37		

RsTf: receptor sérico de la transferrina; índice RsTf-F: cociente RsTf/Log ferritina.

TABLA 3. **Análisis de regresión lineal múltiple con RsTf como variable dependiente**

Variable independiente*	Coeficiente B	Coeficiente β estandarizado	p
Constante	1,18		0,000
Log EPO	0,0165	0,192	0,016
CFH	0,0018	0,313	0,0001

R: 0,33; R^2: 0,11; $y = 1,18 + 0,0165\ x_1 + 0,0018\ x_2$; x_1 = log EPO; x_2 = CFH.
*Mejor modelo para el RsTf. Cuando se añadió alguna otra variable, el modelo no mejoró.

p < 0,05) y CFH (r = 0,258; p < 0,001). No se obtuvo correlación entre el RsTf y edad o el resto de parámetros hematológicos y bioquímicos analizados. El índice RsTf-F se correlacionó con el número de hematíes (r = 0,21; p < 0,008), HCM (r = – 0,18; p < 0,02), CFH (r = 0,23; p < 0,005) e IST (r = – 0,18; p < 0,02). En el análisis de regresión lineal múltiple con el RsTf como variable dependiente y la edad, número de hematíes, hemoglobina, CFH, IST, log-ferritina, PEL y log-EPO como variables predictoras, sólo la CFH (p < 0,001) y log-EPO (p < 0,016) predijeron de forma significativa los valores de RsTf (r: 0,33, R^2: 0,11) (tabla 3).

DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento del RsTf hace más de una década, se ha avanzado mucho en el conocimiento de su estructura, función y aplicabilidad clínica. En la actualidad existen excelentes trabajos de revisión a los cuales remitimos al lector[2,7,45-47].

Diversas circunstancias hacen que en pediatría el RsTf pueda considerarse una medida útil en el conocimiento del estado del hierro tisular, que suponen ventajas frente a otros parámetros del hierro comúnmente utilizados:

1. *Sensibilidad:* Skikne et al[17] demostraron, en un estudio realizado en adultos a los cuales efectuaron sangrías repetidas, que la concentración de RsTf comenzaba a elevarse después de haberse agotado los depósitos de hierro de forma más precoz que los cambios detectados en otros parámetros de amplio uso clínico (sideremia, CFH, IST, ADE, PEL, VCM). La elevación de RsTf es proporcional al grado de déficit de hierro[12,17,20].
2. *Especificidad:* en situaciones de normalidad eritropoyética toda elevación de RsTf es indicativa de déficit de hierro intracelular[2]. Además, la medida no se altera en situaciones de infección o inflamación aguda o crónica como sucede con gran parte de los parámetros del hierro[22,24,45,47,48].
3. *Escasa variabilidad biológica* diaria, inferior a la ferritina, hierro sérico e IST[49,50].
4. Su determinación requiere *escasa cantidad de suero* (10-20 μl) y las características técnicas de los métodos comercializados aseguran su fiabilidad.

La falta de estandarización internacional del método supone en cambio una desventaja que no permite la comparación de los resultados de diversos estudios. En la actualidad, existen *kits* comerciales (Ramco Laboratories, Orion Diagnostics IdeA-IT, Quantikine R & D Systems, Eurogenetics, N Latex sTfR DadeBehring) para la dosificación de RsTf que han contribuido a facilitar la realización y la disponibilidad de la valoración. Existen trabajos que comparan los resultados obtenidos por varios métodos[21,51-53]. Las diferencias entre ellos dependen de la naturaleza del anticuerpo (monoclonal o policlonal), del estándar utilizado (receptor intacto libre, receptor intacto unido a la transferrina, receptor sérico), del tipo de marcador (^{125}I, sal de europio, peroxidasa o fosfatasa alcalina) y tipo de señal

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

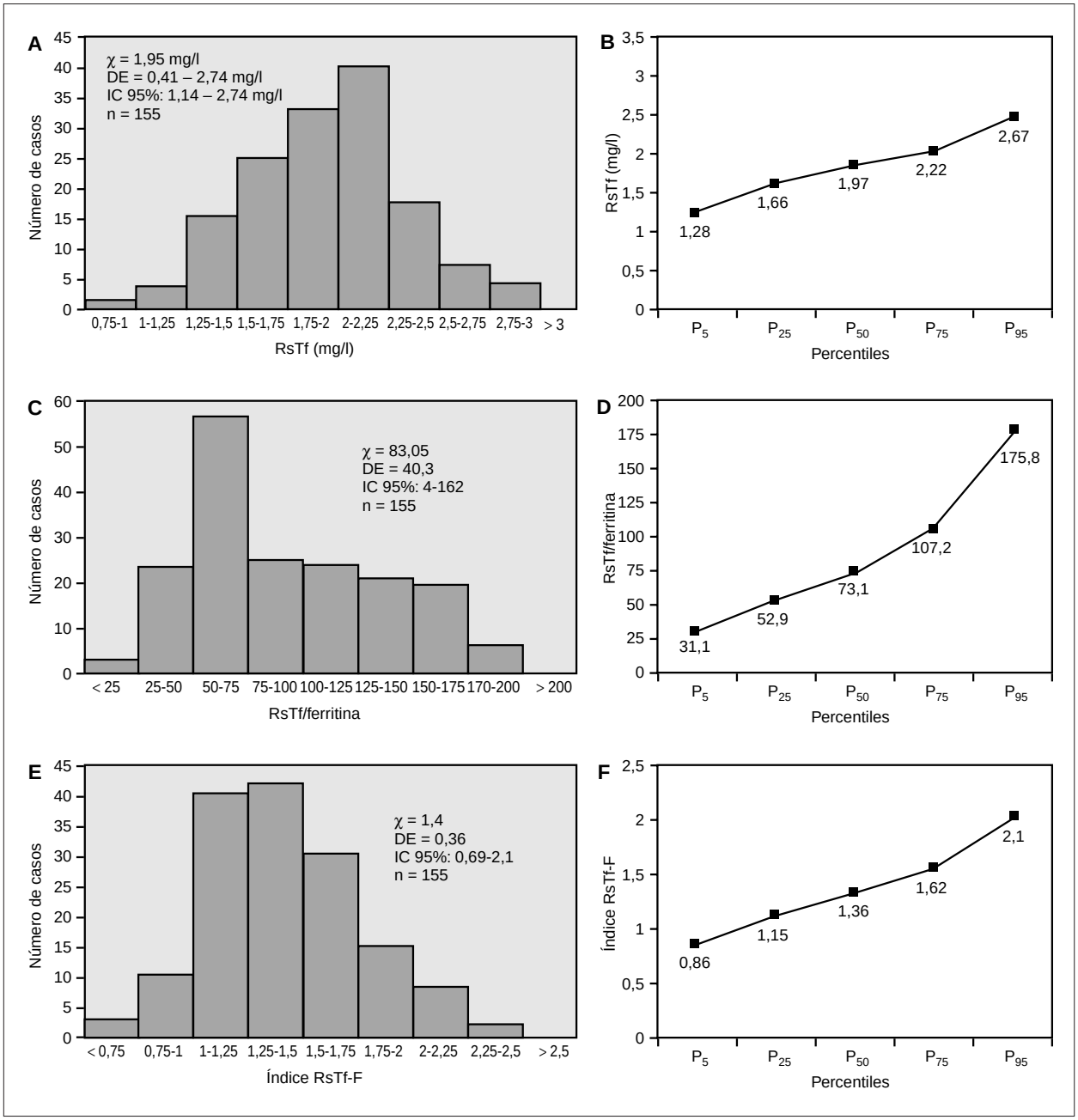

Figura 1. ***A)*** *Distribución de valores del receptor sérico de la transferrina (RsTf) en niños sanos;* ***B)*** *percentiles para el RsTf;* ***C)*** *distribución de valores del RsTf/ferritina;* ***D)*** *percentiles para el RsTf/ferritina;* ***E)*** *distribución de valores del índice RsTf-F;* ***F)*** *percentiles para el índice RsTf-F. RsTf: receptor sérico de la transferrina. Índice RsTf-F: cociente receptor sérico de la transferrina/Log ferritina; n: número de casos; χ: media aritmética; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza para el 95% de la media; P: percentiles.*

medida (radiactividad, fotometría, nefelometría, fluorescencia)[47]. Recientemente Allen et al[14] publican valores de referencia para adultos sanos (19,6 nmol/l = 1,66 mg/l; IC 95%; 9,6-29,6 nmol/l = 0,81-2,51 mg/l) con el Kit Quantikine R & D Systems, único método aprobado por la FDA y que se eligió para el estudio.

La obtención de valores de referencia en la población pediátrica sana es fundamental si se desea probar la utilidad clínica del RsTf en cualquier situación patológica de la infancia, siendo éste el objetivo fundamental del estudio. Para ello, se consideró importante establecer criterios de selección estrictos evitando la inclusión de todos aquellos sujetos con datos analíticos indicativos de carencia férrica, anemia o aumento de actividad eritropoyética. Los escasos estudios sobre el RsTf publicados en niños normales son dispares en cuanto a la técnica utilizada

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

y el grupo de edad considerado, lo cual dificulta la comparación de resultados. 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[28,29,31,32,36]. En nuestro caso, los valores obtenidos en niños normales entre 1-10 años correspondieron a 1,94 ± 0,41 mg/l (22,8 ± 4,8 nmol/l) con un IC 95%: 1,14-2,74 mg/l (13,4-32,2 nmol/l), superiores a los obtenidos por Allen et al[14] en adultos. Los valores obtenidos siguieron una distribución normal y se concentraron entre 1,66-2,22 mg/l, que corresponden a los percentiles 25 y 75, respectivamente (fig. 1). Según estos datos, valores superiores al límite superior del intervalo de confianza pueden indicar un déficit intracelular de hierro y el inicio de un estado de eritropoyesis ferropénica.

Las concentraciones de RsTf al igual que otros parámetros hematológicos y bioquímicos del hierro varían con la edad. Los valores más elevados publicados corresponden al recién nacido. Así, Carpani et al[31] utilizando R & D, estudiaron 43 fetos entre 19 y 34 semanas de gestación y 20 recién nacidos normales a término obteniendo valores de 3,15 ± 0,18 mg/l. Kling et al[33], con R & D estudiaron la evolución del RsTf en 22 lactantes normales de 1 a 7 meses obteniendo valores medios entre 0,88 ± 0,03 mg/l al mes de vida (los más bajos publicados en la infancia) y 1,97 ± 0,83 mg/l a los 4 meses de edad. Virtanen et al[36], utilizando el kit Ramco determinan el RsTf en tres grupos de edad con diferente estado fisiológico del hierro corporal: 36 niños de 1 año, 35 varones prepúberes (de 11 a 12 años) y 40 varones adultos (de 20 a 40 años), obteniendo valores de 7,8 mg/l (IC 95%: 4,5 a 11,1), 7 mg/l (IC 95%, 4,7 a 9,2) y 5,8 mg/l (IC 95%, 3,1 a 8,5), respectivamente. En nuestro estudio los valores más elevados correspondieron al grupo de edad más pequeño (1-2 años), edad en la que se describe mayor riesgo e incidencia de ferropenia. En la bibliografía revisada sólo existen dos estudios en los que se considere un grupo de edad similar al nuestro. Suominen et al[28], con el método Orion, establecen valores de referencia en 102 niños normales entre 6 meses y 8 años, obteniendo niveles progresivamente decrecientes a medida que avanza la edad, con límites entre 1,48-3,51 mg/l para el grupo de 6 meses a 2 años y 1,24-2,92 mg/l para el grupo de 6 a 8 años. Aunque se ha demostrado una muy buena correlación entre Orion y R & D[21,53], los resultados, aunque similares a los nuestros, no pueden compararse. Choi et al[29] estudian los valores de RsTf en diferentes etapas de la vida y obtuvieron en la infancia valores progresivamente decrecientes: 4,95 ± 1,25 mg/l en 125 recién nacidos, 4,51 ± 1,12 mg/l en 152 lactantes de 4 a 24 meses y 3,02 ± 0,76 mg/l en 197 niños entre 4 y 7 años. Teniendo en cuenta que la anemia y deficiencia de hierro fue descartada, los valores referidos en este estudio son más elevados que los encontrados por Suominen et al[28], lo que señala que independientemente del método utilizado cada laboratorio debe establecer sus propios valores de referencia. Por todo, pensamos en concordancia con Yeung y Zlotkin[35] y Virtanen et al[36] que, al menos en la lactancia, la niñez y la adolescencia los valores elevados de RsTf parecen relacionarse con las modificaciones fisiológicas del estado del hierro propias de esta edad en la que aumentan los requerimientos de hierro para soportar el crecimiento.

El sexo no influye en los valores de RsTf[1,3,4,14,29,35,36]. En nuestro estudio, los valores obtenidos en niños fueron similares a los de las niñas.

La ferritina y el receptor de la transferrina son proteínas que participan en la homeostasis del hierro. La producción de ambas proteínas está finalmente regulada y condicionada a nivel transcripcional por la biodisponibilidad del hierro intracelular. Skikne et al[17] fueron los primeros en relacionar estos dos parámetros con el fin de obtener información acerca del estado del hierro en todo su amplio espectro. Ellos sugirieron que un cociente RsTf/ferritina superior a 500 indicaba depleción de reservas de hierro en adultos. Posteriormente, Punnonen et al[19] introdujeron el término índice RsTf-F para referirse al cociente RsTf/Log-ferritina, demostrando que dicho índice es superior al RsTf en identificar la depleción de hierro en un grupo de pacientes con anemia de enfermedad crónica, anemia ferropénica o ambas. Suominen et al[20] determinan el RsTf (método Orion) y el índice RsTf-F en 65 adultos quienes recibieron hierro oral durante 3 meses para asegurar un estado de hierro óptimo y propusieron como límite de normalidad un valor de RsTf inferior a 2,75 mg/l y un índice RsTf-F inferior a 1,8. Estos valores propuestos para el adulto no pueden ser útiles en pediatría por razones obvias. En este sentido, son aún más escasos los trabajos en niños que incluyen valores de referencia para dichos parámetros. Así, Anttila et al[37] utilizando el método descrito por Flowers et al[4] (límite normal, RsTf < 9 mg/l), estudiaron 57 varones prepúberes y púberes a los que siguieron durante 2 años. Los valores de RsTf obtenidos al comienzo y final del estudio fueron 6,9 ± 0,1 mg/l y 7,2 ± 0,2 mg/l y los del cociente RsTf/ferritina fueron 230 ± 15 al comienzo y 400 ± 34 al final, aumentos que se consideraron reflejo del cambio fisiológico en los requerimientos de hierro en esta etapa de la vida y no indicativos de ferropenia. Virtanen et al[36] (método Ramco), obtuvieron un cociente RsTf/ferritina de 316 (IC 95%, 94-1.050) en lactantes de 1 año y 219 (IC 95%, 78-614) en varones prepúberes. Los valores obtenidos en los 40 adultos estudiados fueron francamente inferiores, 72 (IC 95%, 23-223). En nuestro estudio el valor del cociente RsTf/ferritina correspondió a 83,05 ± 40,3 (IC 95%, 4-162). Los valores se concentraron entre 52,9 (P_{25}) y 107,2 (P_{75}). Por su parte, el valor del índice RsTf-F correspondió a 1,4 ± 0,36 (IC 95%, 0,69-2,1). Los valores se concentraron entre 1,15 (P_{25}) y 1,62 (P_{75}). No existen estudios que incluyan la determinación de dichos índices

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

en una población pediátrica similar a la nuestra, con la que puedan compararse resultados. Considerando nuestra población normal en dotación de hierro y actividad eritropoyética puede deducirse que valores del cociente RsTf/ferritina > 165 e índices RsTf-F > 2,1 deben ser considerados anormales e indicativos del comienzo de un estado de déficit tisular de hierro.

La relación entre el RsTf y parámetros del hierro se ha estudiado en la infancia con resultados dispares. Yeung y Zlotkin[35] en 485 lactantes entre 9 y 15 meses y Kivivuori et al[38] en 62 varones entre 11 y 12 años, no encontraron correlación alguna entre el RsTf y el resto de parámetros hematológicos y del hierro analizados. Virtanen et al[36] obtuvieron una correlación negativa entre el RsTf y log-ferritina y VCM en su grupo de 36 lactantes de 1 año y una correlación positiva entre el RsTf y hemoglobina en los 35 varones prepúberes. En nuestro grupo de 155 niños se observó una correlación positiva entre el RsTf y el número de hematíes, hemoglobina y CFH y en el análisis de regresión múltiple sólo la CFH y log-EPO predijeron los valores de RsTf de forma significativa, lo que sugiere que en niños sanos los valores de RsTf corren paralelos a la actividad eritropoyética y a la necesidad de hierro intracelular.

En resumen, el RsTf presenta en la niñez valores más altos que los publicados para adultos sanos. Con eritropoyesis normal y descartada la ferropenia dicha elevación debe considerarse propia del aumento en los requerimientos de hierro para soportar el crecimiento. Los valores de RsTf, RsTf/ferritina e índice RsTf-F obtenidos en el estudio suponen patrones de normalidad para la población infantil en nuestra área geográfica, útiles para su aplicación en diferentes enfermedades pediátricas. Las reconocidas ventajas del RsTf sobre otros parámetros del hierro pueden hacer modificar la batería clásica de estudio del estado del hierro en la infancia. Para ello es necesaria y urgente la estandarización del método y la realización de estudios a gran escala de la población infantil, con criterios estrictos de normalidad, para la obtención de valores de referencia internacionales.

Bibliografía

1. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. Br J Haematol 1986; 64: 77-281.
2. Beguin Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. Haematologica 1992; 77: 1-10.
3. Huebers HA, Finch CA.The physiology of transferrin and transferrin receptors. Physiol Rev 1987; 67: 520-582.
4. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. J Lab Clin Med 1989; 114: 368-377.
5. Kohgo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato I, Tsushima N, Sasaki K et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. Blood 1987; 70: 1955-1958.
6. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin is a truncated form of tissue receptor. J Biol Chem 1990; 265: 19077-19081.
7. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum Transferrin Receptor. Annu Rev Med 1993; 44: 63-74.
8. Rao K, Shapiro D, Mattia E, Bridges K, Klausner RD. 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: 278-284.
10. Cazzola M, Pootrakul P, Huebers H, Eng M, Eschbach J, Finch C. Erythroid Marrow Function in Anemic Patients. Blood 1987; 69: 296-301.
11. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. Blood 1993; 81: 1067-1076.
12. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Inspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. Blood 1990; 75: 102-107.
13. Khumalo H, Gomo Z, Moyo V, Gordel V, Saungweme T, Rouault T et al. Serum transferrin receptors are decreased in the presence of iron overload. Clin Chem 1998; 44: 40-44.
14. Allen J, Backstrom K, Cooper J. Measurement of soluble transferrin receptor in healthy adults. Clin Chem 1998; 44: 35-39.
15. Choi JW, Im MW, Pai SH. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. Clin Chem 2000; 46: 725-727.
16. Carriaga M, Skikne B, Finley B, Cutler B, Cook J. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. Am J Clin Nutr 1991; 54: 1077-1081.
17. Skikne B, Flowers C, Cook J. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 1990; 75: 1870-1876.
18. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron-Deficiency Anemia is Associated with High Concentrations of Transferrin Receptor in Serum. Clin Chem 1994; 40: 774-776.
19. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997; 89: 1052-1057.
20. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood 1998; 92: 2934-2939.
21. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. Clin Chem 1997; 45: 1641-1646.
22. Remacha A, Sarda M, Parellada M, Ubeda J, Manteiga R. The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. Haematologica 1998; 83: 963-966.
23. Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood Sk, Sikka M. Serum transferrin receptor in detection of iron deficiency in pregnancy. Ann Haematol 1999; 78; 358-363.
24. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. J Lab Clin Med 1992; 119: 385-390.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 24/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

25. Means RT, Allen J, Sears DA, Schuster SJ. Serum soluble transferrin receptor and the prediction of marrow aspirate iron results in a heterogeneous group of patients. Clin Lab Haem 1999; 21: 161-167.

26. 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: 1016-1020.

27. Schrezenmeier H, Noe G, Raghavachar A, Rich IN, Heimpel H, Kubanek B. Serum erythropoietin and serum transferrin receptor levels in aplastic anaemia. Br J Haematol 1994; 88: 286-294.

28. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Majuri R, Aninen V, Irjala K. Automated immunoturbidometric metod for measuring serum transferrin receptor. Clin Chem 1999; 45: 1302-1305.

29. Choi JW, Pai SH, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. Clin Chem 1999; 45: 1562-1563.

30. Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood SK, Sikka M. Serum transferrin receptor levels in the evaluation of iron deficiency in the neonate. Acta Paediatr Jpn 1995; 38: 455-459.

31. Carpani G, Buscaglia M, Ghisoni L, Pizzotti D, Bozo N, Bellotti M et al. Soluble transferrin receptor in the study of fetal erythropoietic activity. Am J Hematol 1996; 52: 192-196.

32. Kiuper-Kramer E, Baerts W, Baker R, Van Eyjk J, Van Raan J, Van Eijk H. Evaluation of the iron status of the newborn by soluble transferrin receptor in serum. Clin Chem Lab Med 1998; 36: 17-21.

33. Kling P, Roberts R, Widness J. Plasma transferrin receptor levels and índices of erythropoiesis and iron status in healthy term infants. J Pediatr Hematol Oncol 1998; 20: 309-314.

34. Lonnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. Acta Paediatr 1994; 83: 367-373.

35. Yeung G, Zlotkin S. Percentile estimates for transferrin receptor in normal infants 9-15 mo of age. Am J Clin Nutr 1997; 66: 342-346.

36. Virtanen M, Viinikka L, Virtanen M, Svahn J, Anttila R, Krusius T et al. Higher Concentrations of serum transferrin receptor in children than in adults. Am J Clin Nutr 1999; 69: 256-260.

37. Anttila R, Cook J, Siimes M. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of Iron Status. Pediatr Res 1997; 41: 224-228.

38. Kivivuori SM, Anttila R, Viinikka L, Siimes MA. Serum transferrin receptor for the assessment of iron status in healthy prepubertal and early pubertal boys. Pediatr Res 1993; 34: 297-299.

39. Chisolm J, Brown D. Micro-scale photofluorometric determination of "free erythrocyte porphyrin" (Protoporphyrin IX). Clin Chem 1975; 21: 1669-1682.

40. Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. J. Pediatr 1979; 94: 26-31.

41. Osky F. Iron deficiency in infancy and childhood. N Engl J Med 1993; 329: 190-193.

42. Lubin BH. Reference values in infancy and childhood. En: Nathan, Osky, eds. Hematology of infancy and childhood, 3.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987; 1977-1997.

43. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277: 973-976.

44. Hellebostad M, Haga P, Cotes M. Serum immunoreactive erythropoietin in healthy normal children. Br J Haematol 1988; 70: 247-250.

45. Baynes R. Assessment of Iron Status. Clin Chem 1996; 29: 209-215.

46. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. Nutr Rev 1998; 56: 133-141.

47. Vernet M. Le recepteur de la transferrine: röle dans le métabolisme du fer et intérët en biologie clinique. Ann Biol Clin 1999; 57: 9-17.

48. Skikne BS. Circulating transferrin receptor assay-coming of age. Clin Chem 1998; 44: 7-9.

49. Cooper M, Zlotkin S. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. Am J Clin Nutr 1996; 64: 738-742.

50. Maes M, Bosmans E, Scharpe S, Hendriks D, Cooremans W, Neels H et al. Components of biological variation in serum soluble transferrin receptor: relationships to serum iron, transferrin and ferritin concentrations, and immune and haematological variables. Scand J Clin Lab Invest 1997; 57: 31-41.

51. Kuiper-Kramer E, Van Raan J, Van Eijk HG. A new assay for soluble transferrin receptors in serum: time for standarisation. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997; 35: 793.

52. Yeung GS, Kjarsgaard JC, Zlotkin SH. Disparity of serum transferrin receptor measurements among different assay methods. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 801-804.

53. Akesson A, Bjellerup P, Vahter M. Evaluation of kits for measurement of the soluble transferrin receptor. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 77-82.