

Utilidad de la ferritina y transferrina séricas, en relación a otros parámetros hematimétricos

Juan Manuel García-Cubillana y de la Cruz *
 Alfonso Delgado Gutiérrez **
 Enrique Vivas Rojo ***
 Manuel Gracia Rivas ****

RESUMEN

Se determinan en 46 niños de edades comprendidas entre 1 y 12 años, los parámetros hematimétricos clásicos (RBC, WBC, Hgb, Hct, VCM, HCM, CHCM), la ferritina y la transferrina séricas. Se hace un estudio estadístico estableciéndose las correlaciones dos a dos entre todas las variables cuantitativas determinadas, así como la sensibilidad y especificidad de la ferritina y transferrina séricas en la detección del déficit de hierro. La ferritina y transferrina séricas no alcanzaron una correlación con significación estadística con los parámetros hematimétricos clásicos. Entre ambas tuvieron un coeficiente de correlación de -0,510 con una p menor de 0,001.

SUMMARY

A determination was made in 46 children aged between 1 and 12 years, of the classic hematimetric parameters (RBC, WBC, Hgb, Hct, VCM, HCM, CHCM), Ferritin and seric Transferrine. A statistical study was made establishing the correlations two by two between all the quantitative variables determined, and also the sensitivity and specificity of Ferritine and seric Transferrine in the detection of iron deficiency. Seric Ferritine and Transferrine did not reach a statistically significant correlation with the classic hematimetric parameters. Between both there was a correlation coefficient of -0.510 with a p less than 0,001.

INTRODUCCION

El déficit de hierro es uno de los trastornos nutricionales más frecuentes a nivel mundial. En la actualidad la atención diagnóstica se centra en la detección del déficit en sus primeros estadios, antes de la aparición de la anemia, o cuando el déficit de la hemoglobina (Hgb) se sitúa en un margen no mayor a 1 gm/dl por debajo de los valores de referencia. Esto conlleva considerables dificultades diagnósticas. Todos los tests de screening de ferropenia

usados en la actualidad intentan detectar o identificar individuos con ferropenia y/o anemia cuya Hgb sea susceptible de aumentar tras la administración de hierro (1).

La ferritina está presente en el suero en pequeñas cantidades que sólo pueden detectarse mediante radio-inmunoensayo y últimamente mediante enzimo-inmunoensayo. Su valor es un buen indicador de los depósitos de hierro del organismo. Así es útil como screening del déficit de hierro en los primeros estadios (2, 3, 4).

La mayoría del hierro sérico se encuentra unido a la transferrina, su betaglobulina transportadora. Ambos pueden ser medidos mediante técnicas

espectrofotométricas y últimamente mediante inmunodifusión radial (5).

El *Objetivo* del presente estudio fue el conocer si existía algún grado de correlación entre la ferritina sérica, transferrina y los parámetros hematimétricos clásicos, exponentes de diferentes estadios en la secuencia de cambios bioquímicos y hematológicos en el déficit de hierro, en un intento de aportar nuevos conocimientos que ayuden a profundizar en el complejo campo de la ferrocínética.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en la Policlínica Naval Nuestra Señora del Carmen de

* *Capitán Médico. Jefe de Servicio de Pediatría Policlínica Naval Nuestra Señora del Carmen. Madrid.*

** *Capitán Médico. Secretaria General Técnica. Ministerio de Defensa.*

*** *Capitán Médico. Jefe de Servicio de Alergia e Inmunología. Policlínica Naval Nuestra Señora del Carmen. Madrid.*

**** *Comandante Médico. Jefe de Servicio de Análisis Clínicos. Policlínica Naval Nuestra Señora del Carmen. Madrid.*

AGRADECIMIENTO

Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de Cristina Jerez Basurco, Clara Saavedra Rodríguez y Agustín Sánchez del Castillo.

Madrid, entre la colaboración de los Servicios de Pediatría, Alergia e Inmunología y Análisis Clínicos, de forma prospectiva, sobre 46 niños de edades comprendidas entre los 12 meses y 12 años. La selección de la muestra no fue aleatoria ni homogénea, e incluyó tanto individuos sanos como con procesos leves, catarras de vías respiratorias superiores, generalmente de etiología viral.

A todos los niños del estudio se determinaron los parámetros hematimétricos clásicos, velocidad de sedimentación globular (VSG) a la primera hora, ferritina sérica y transferrina sérica. Para ello se procedió a la extracción de 4 ml. de sangre venosa.

Los parámetros hematimétricos clásicos, recuento de glóbulos blancos (WBC), recuento de hematíes (RBC), hemoglobina (Hgb), hematocrito (Hct), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), fueron medidos en un Coulter Counter SYSMEX CC-700, a partir de 1 ml. de sangre anticoagulada con EDTA.

La ferritina sérica (FS) fue determinada mediante la técnica de enzimo-inmunoensayo "Tandem-E Fer" de Hybritech Europe, S. A., a partir de 25 microlitros de suero.

La transferrina sérica (TIBC) fue determinada mediante inmunodifusión radial, técnica "Inmunodifusión radial Endoplate Kallestad", a partir de 5 microlitros de suero.

Los límites considerados como inferiores de la normalidad fueron: para la Hgb 11 gm/dl entre 6 meses y cinco años y 11,5 gm/dl entre los 6 y los 12 años (6). Para el Hct 33% entre los 6 meses y 2 años y 34% entre los 2 y 12 años (7). Para el criterio de microcitosis se precisó un VCM inferior a 70 fl entre los 6 meses y 2 años, 73 fl entre los 3 y 5 años, 75 fl entre los 6 y 8 años y 76 fl entre los 9 y 12 años (6). Para el criterio de hipocromía se precisó una HCM inferior a 24 entre los 6 meses a 3 años, y a 25,2 entre los 4 y 12 años (8). Para el criterio de disminución de los depósitos de hierro, la ferritina sérica debió ser igual o inferior a 12 ng/ml (7). El límite superior normal de la transferrina se fijó en 400 mcg/dl (7).

PARAMETROS ESTADISTICOS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

Variable	x	H	v	σ	γ_1	γ_2	CV
WBC	7091,11	6457,39	4825255,00	2196,64	0,667	2,90	0,30
RBC *	4909,55	4880,64	140204,20	374,43	0,003	3,07	0,07
Hct	38,77	38,52	9,19	3,03	-0,011	4,20	0,07
Hgb	13,03	12,92	1,33	1,15	-0,108	3,99	0,08
VCM	79,02	78,72	24,15	4,91	0,397	2,86	0,06
HCM	26,34	26,07	5,83	2,41	-1,363	7,21	0,09
CHCM	33,37	33,27	2,84	1,68	-3,174	17,42	0,05
Ferritina	53,32	15,09	2803,88	52,95	1,309	4,00	1,01
TIBC	292,13	250,85	13460,71	116,02	0,990	3,89	0,39
VSG	9,90	3,92	85,64	9,25	2,020	7,64	0,93

* por mil. N = 46

Tabla 1

Los datos obtenidos fueron almacenados y procesados en un Ordenador Personal IBM PC-XT. Se emplearon programas que facilitaron la grabación de los datos en ficheros, su almacenamiento en diskettes y su posterior tratamiento matemático. Dichos programas contenían rutinas para el cálculo estadístico. Se determinaron la media aritmética (x), media armónica (H), varianza (v), desviación típica (σ), coeficiente de variación (CV), coeficiente de asimetría de Fisher (α_1), y coeficiente de curtosis (α_2). Se calculó la media armónica, ya que en distribuciones de frecuencias con mucho sesgo, es un mejor indicador del valor central que la media aritmética. Los resultados se representaron gráficamente en histo-

gramas de frecuencias. El Ordenador efectuó correlaciones dos a dos entre todas las variables cuantitativas, obteniéndose el coeficiente de correlación lineal "r". Una vez aplicada la tabla de Fisher sobre valores mínimos de "r" significativamente distintos de cero, el Ordenador seleccionó las correlaciones que tuvieron significación estadística y dibujó las rectas de regresión lineal de acuerdo al polinomio de segundo grado al cual estaban ajustadas.

RESULTADOS

En cuanto al sexo, 27 niños eran varones y 19 hembras. La edad media fue de 5,4 años y su media armónica de 3,3 años. Los parámetros estadísticos de las variables cuantitativas determinadas en el estudio se exponen en la tabla 1.

Tres varones en edad escolar fueron diagnosticados de anemia ferropénica, un 6,5% de la muestra. Tres lactantes y un escolar presentaron microcitosis o hipocromía sin anemia. Treinta y nueve niños, un 84,3% de la muestra, tuvieron una VSG inferior a 14 mm. Dieciocho niños presentaron una ferritina inferior a 15 ng/ml y 14 niños, 30,4%, una ferritina inferior a 12 ng/ml. El 17,3%, 8 niños, tuvieron una transferrina sérica superior a 400 mcg/dl.

De las correlaciones dos a dos existentes entre las variables cuantitativas del estudio, el Ordenador seleccionó 22 correlaciones significativamente distintas de cero. De ellas, siete tuvieron un coeficiente de correlación lineal superior a 0,5. En las tablas 2 y 3 se exponen dichas correlaciones. El resto no alcanzó significación estadística.

En la figura 1 se dibuja la recta de regresión lineal ajustada por mínimos cuadrados entre las variables Hct y

CORRELACIONES CON SIGNIFICACION ESTADISTICA ENTRE LAS DISTINTAS VARIABLES

Variables		r	p menor
Edad	WBC	0,352	0,05
Edad	Hct	0,487	0,01
Edad	Hgb	0,461	0,01
Edad	HCM	0,425	0,01
WBC	Hgb	0,315	0,05
WBC	VCM	0,461	0,01
WBC	HCM	0,450	0,01
WBC	VSG	0,467	0,01
RBC	VCM	0,370	0,05
RBC	Ferritina	0,326	0,05
RBC	TIBC	0,331	0,05
Hct	VCM	0,448	0,01
Hct	HCM	0,471	0,01
Hgb	VCM	0,421	0,01
VCM	VSG	0,418	0,01

N = 46

Tabla 2

RECTA DE REGRESION LINEAL ENTRE HEMATOCRITO Y HEMOGLOBINA

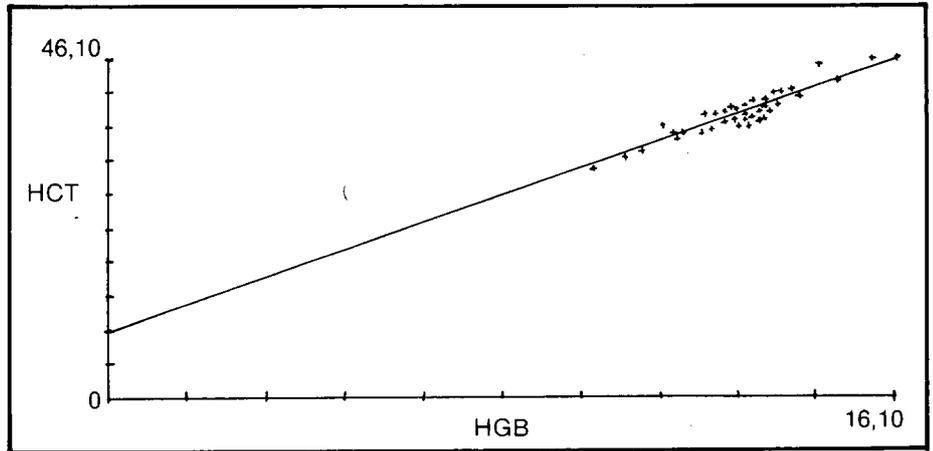


Figura 1

Hgb, cuyo coeficiente de correlación fue próximo a la unidad, 0,942.

Si fijamos el límite inferior normal de la ferritina sérica en 12 ng/ml, su sensibilidad y especificidad respecto a la detección de la anemia fue del 33,3% y 69,7%, respectivamente. En cuanto a la microcitosis e hipocromía, la ferritina tuvo una sensibilidad y especificidad del 80% y 75,6%, respectivamente.

Si consideramos el límite superior normal de la transferrina en 400 mcg/dl, su sensibilidad y especificidad en la detección de la depleción de hierro fue del 42,8% y 93,7%, respectivamente. En cuanto a la detección de la microcitosis e hipocromía, la transferrina tuvo una sensibilidad y especificidad del 60% y 87,8%, respectivamente. En cuanto a la detección de la anemia ferropénica la transferrina tuvo una nula sensibilidad y una especificidad del 81,3%.

DISCUSION

La incidencia de la depleción de hierro en la muestra estudiada fue del 30,4%, 14 niños. Es probable que esta cifra hubiera sido superior si se hubiese incluido en la población un número mayor de lactantes, edad de elevado riesgo de padecer depleción o déficit de hierro (9). En nuestra muestra sólo hubo 5 lactantes. Siete niños, un 15,2%, tuvieron anemia ferropénica o déficit de hierro sin anemia. Tres de ellos presentaron una ferritina sérica normal o elevada. Este hecho representa una incongruencia analítica, ya que en una lógica teoría, para que exista un déficit de hierro que origine una alteración bioquímica y/o hematológica con microcitosis e hipocromía, los depósitos orgánicos han debido quedar exhaustos (1). La determinación de la ferritina sérica presenta el inconveniente de tener falsos negativos cuando la ferropenia se asocia a cualquier infección o enfermedad inflamatoria o neoplásica, aguda o crónica, leve o grave. En estas circunstancias existe un bloqueo en la liberación del hierro de los depósitos, no pudiendo éste emigrar al plasma para elevar la sideremia y la saturación de la transferrina (10). Para intentar dilucidar este "stop" en la ferrocínica, se practicó a todos los niños del estudio

una VSG al mismo tiempo que la ferritina, ya que ésta se modifica siempre que exista un desequilibrio humoral que afecte a las proteínas plasmáticas, siendo un dato objetivo de organicidad, actividad y generalización de un proceso. Los tres casos que presentaron unas cifras de ferritinas séricas "inesperadas" tuvieron una VSG de 12, 13 y 21 mm, respectivamente. Es probable que si el examen se hubiese realizado exclusivamente sobre niños sanos, la incidencia de casos con criterios de depleción de los depósitos férricos hubiese sido mayor y la "incongruencia analítica" menor.

La determinación de la transferrina sérica está sujeta a menos variaciones biológicas que la sideremia, pero su error analítico es mayor. La transferrina por encima de 400 mcg/dl sugiere déficit de hierro, y por debajo de 200 enfermedad inflamatoria (11). De los 7 niños con anemia ferropénica o déficit de hierro sin anemia, sólo 3 tuvieron

una transferrina por encima de 400. De los 18 niños que presentaron una ferritina sérica inferior a 15 ng/ml, sólo 7 tuvieron una transferrina sérica superior a 400.

Si analizamos los resultados de las multicorrelaciones dos a dos entre las variables cuantitativas del estudio, se deducen las siguientes puntualizaciones:

1. Los escasos coeficientes de correlación entre la edad y los parámetros analíticos estudiados, a excepción del VCM, HCM, Hgb y Hct, parámetros hematimétricos que siguen unas curvas de percentiles ascendentes en relación a la edad (6).

2. Las correlaciones significativamente distintas de cero entre los distintos parámetros hematimétricos clásicos serían explicados por el sistema empleado por los Coulter Counter para el cálculo de parámetros. Estos parten generalmente de la sumación de impulsos (contaje de células) o del valor medio de los impulsos, y el pequeño ordenador del que están provistos obtiene los resultados tras integrar las fórmulas analíticas tradicionales (12). Llama la atención, no obstante, la elevada correlación entre la Hgb y el Hct, próxima a la unidad, ya que la Hgb es calculada por el hemoglobínómetro del que suelen estar provistos los Coulter, de forma independiente al resto de los parámetros hematimétricos clásicos. Si atendemos a la recta de regresión lineal de la figura 1, puede ensayarse una inferencia de las cifras de la Hgb a partir de las del Hct, y viceversa.

3. Las nulas correlaciones entre la ferritina y la transferrina séricas con todos los parámetros hematimétricos del estudio, con la única excepción de la correlación entre ambas, que alcanzó un coeficiente de -0,510.

Los resultados del presente estudio han sido obtenidos de una reducida muestra de individuos. No obstante

CORRELACIONES SIGNIFICATIVAMENTE DISTINTAS DE CERO CON P MENOR DE 0,001

Variables		r
Edad	VCM	0,529
RBC	Hct	0,682
RBC	Hgb	0,638
Hct	Hgb	0,942
Hgb	HCM	0,561
VCM	HCM	0,689
Ferritina	TIBC	0,510
N = 46		

Tabla 3

nos permitimos establecer las siguientes conclusiones:

1. La depleción y el déficit de hierro, con o sin anemia, son frecuentes en la infancia.
2. La ferritina y la transferrina séricas son parámetros indicativos de la situación de distintos compartimentos férricos y como así deben ser interpretados, y siempre como apoyo, y no

sustitución, de la Hgb y del resto de los parámetros hematimétricos, no pudiendo ser inferidos éstos a partir de aquéllos.

Estudios de laboratorio a nivel bioquímico, serán necesarios para profundizar en el conocimiento de los mecanismos de trasiego del hierro entre los diversos compartimentos del organismo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—DALLMAN, P. R.; REEVES, J. D.; DRIGGERS, D. A.; LO, E. y T.: *Diagnosis of Iron Deficiency: The limitations of laboratory test in predicting response to iron treatment in 1 year old infants.* J. Pediatr. 98: 376-381, 1981.
- 2.—BEZWODA, W. R.; BOTHWELL, T. H.; TORRANCE, J. D.; MACPHAIL, A. P.; CHARLTON, R. W.; KAY, G.; LEVIN, J.: *The relationship between marrow iron stores, plasma ferritin concentrations and iron absorption.* Scand. J. Haematol. 22: 113-120, 1979.
- 3.—WORWOOD, M.: *Ferritin in Human Tissues and Serum.* Clin. Haematol. 11: 275-307, 1982.
- 4.—MADANAT, F.; EL-KHATEEB, N.; TARAWANEH, M.; HIJAZI, S.: *Serum Ferritin in evaluation of iron status in children.* Acta Haematol. 71: 111-115, 1984.
- 5.—DALLMAN, P. R.; REEVES, J. D.: *Laboratory Diagnosis of Iron Deficiency.* In: Stekel, A.: *Iron Nutrition in Infancy and Childhood.* pp. 11-44. Workshop Series 4. Nestlé. Raven Press, New York, 1984.
- 6.—DALLMAN, P. R.; SIIMES, M. A.: *Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood.* J. Pediatr. 94: 26-31, 1979.
- 7.—DALLMAN, P. R.: *New approaches to screening for iron deficiency.* J. Pediatr. 90: 678-681, 1977.
- 8.—SAARINEN, U.; SIIMES, M. A.: *Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation.* J. Pediatr. 92: 412-416, 1978.
- 9.—DALLMAN, P. R.; YIP, R.; JOHNSON, C.: *Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980.* Am. J. Clin. Nutr. 39: 437-445, 1984.
- 10.—OSKI, F. A.; STOCKMAN, J. A.: *Anemia por Fuentes Insuficientes o utilización mala de hierro.* Clin. Pediatr. Norteamérica. 2: 243-258, 1980.
- 11.—SAARINEN, U. M.; SIIMES, M. A.: *Developmental changes in serum iron, total iron binding capacity, and transferrin saturation in infancy.* J. Pediatr. 91: 875-877, 1977.
- 12.—FERNANDEZ ESPINA, C.; VILAS VILLA, M. G.: *Contadores de células y Analizadores hematológicos.* Análisis Clínicos. Tomo 6, 25: 271-279, 1981.