

## ANALISIS MULTIPARAMETRICOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ANEMIA FERROPRIVA

MARISA SANDOVAL, MARIO AGGIO, MARTA ROQUE

*Laboratorio de Fisiología Humana, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia,  
Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca*

**Resumen** Se evaluó al receptor soluble de transferrina (RsT) como marcador de hierro funcional en dos grupos: 1) controles (50 adultos sanos de ambos sexos residentes a nivel del mar); 2) 50 anémicos ferroprivos por alteraciones nutricionales, gastrointestinales o ginecológicas (AFP). El valor medio en los controles fue 16.6 nmol/l (8.8 a 26.2 nmol/l), sin diferencias significativas por edad y sexo. En el grupo AFP, el valor medio fue 66.3 nmol/l (16.1 a 148.4 nmol/l). El análisis estadístico (características del operador receptor, ROC) estableció un intervalo de referencia óptimo de 8.8 a 25.8 nmol/l. Los valores predictivos, positivo (VPP) y negativo (VPN), del RsT como prueba diagnóstica fueron 97.5 y 97.7%, respectivamente, y la eficiencia diagnóstica (ED) fue 97.7%. Tanto en los controles como en los AFP se observó: 1) concentraciones inversas entre el RsT y la ferritina (F) (tendencia potencial entre las variables ( $p < 0.001$ ) con un coeficiente de determinación del 72%); 2) amplias variaciones del RsT para concentraciones de hemoglobina (Hb) inferiores a 100 g/l (tendencia exponencial ( $p < 0.001$ ) con un coeficiente de determinación del 71%); 3) valores de la relación RsT/log ferritina (índice RsT/F) sensiblemente mayores en AFP (75.8) que en los controles (9.6). La administración de hierro normalizó los niveles del RsT en pacientes ferroprivos, sin cambiar significativamente las concentraciones de ferritina sérica. Nuestros estudios demuestran que el RsT mide con alta especificidad y sensibilidad el hierro funcional.

**Abstract** *Multiparametric analysis for the diagnosis of iron deficiency anemia.* The serum transferrin receptor (sTR) as a marker of iron depletion was evaluated in two groups: 50 normal adults of both sexes living at sea level and 50 iron deficiency anemias (secondary to nutritional, gastrointestinal or gynecologic diseases). Mean values were 16.6 nmol/L (interval of reference 8.8 to 26.2), for controls, without variations related to age and sex, and 66.3 nmol/L (16.1 to 148.8) for anemic patients. Statistical analysis (receiver operating characteristics, ROC) determined an optimal reference interval of 8.8 to 25.8 nmol/L. Predictive values as a diagnostic tool were 97.5%, PV (+) and 97.7%, PV (-); diagnostic efficiency was 97.7%. In both controls and anemics it was observed: 1) an inverse relationship between sTR and serum ferritin (F) ( $r^2$  72%;  $p < 0.001$ ); 2) wide variations of sTR when plasma hemoglobin (Hb) was  $< 100$  g/L ( $r^2$  71%;  $p < 0.001$ ); 3) values for the sTR/logarithm of serum ferritin ratio (sTR/F index) much higher in anemics (75.8) than in controls (9.6). In the former group, iron supplementation normalized sTR levels but did not change ferritin values. We conclude that sTR is a specific and sensitive index of functional iron deficiency and therefore a quick, accurate and non invasive quantitative parameter for the diagnosis of iron deficient erythropoiesis.

Key words: soluble transferrin receptor, iron deficiency, anemia

La deficiencia de hierro es una carencia nutricional que afecta por lo menos al 20% de la población mundial<sup>1</sup>. Como resultado de una depleción progresiva del hierro funcional, el desarrollo de esta carencia presenta tres etapas bien definidas, si bien sólo aparece anemia manifiesta en el estadio final<sup>2</sup>.

En la práctica clínica, el metabolismo del hierro se evalúa en forma indirecta mediante pruebas de laboratorio convencionales<sup>3, 4</sup>. La ferritina sérica (F) es un parámetro ampliamente usado para cuantificar los de-

pósitos, dado que su concentración disminuye precoz y progresivamente ya a partir del primer estadio de deficiencia de hierro<sup>3, 5</sup>. Sin embargo, no existe aún criterio unánime sobre un valor de corte que tenga significado diagnóstico preciso<sup>6</sup>, y su condición de proteína de fase aguda complica aún más su uso como indicador de deficiencia de hierro si se asocian enfermedades que tengan un componente inflamatorio importante<sup>7, 8</sup>. El examen de médula ósea con tinción histoquímica del hierro de depósito ha sido clásicamente el método de elección para diferenciar la deficiencia de hierro de otras entidades que cursan con hipocromía eritrocitaria<sup>9</sup>. Como este método es invasivo se buscan y proponen alternativas más eficientes.

Recientemente se ha propuesto al receptor soluble de transferrina (RsT) como un marcador específico de

los estados severos de deficiencia de hierro<sup>10, 11, 12</sup>. El RsT cuantifica en forma confiable el hierro funcional dado que su concentración plasmática no se modifica como respuesta a la inflamación<sup>13</sup>.

La principal fuente del RsT, producto proteolítico del receptor de membrana, son las células eritropoyéticas<sup>14, 15, 16</sup>. Se han evidenciado aumentos del RsT en hiperplasias eritroides, tanto efectivas (anemias hemolíticas compensadas) como inefectivas (talasemias)<sup>10, 17, 18</sup>. Para un mismo nivel de anemia, la cantidad de receptores es mayor cuando hay deficiencia de hierro, por aumento de su síntesis por parte de los eritroblastos<sup>15</sup>.

Algunos autores sostienen que el RsT cuantifica el hierro funcional con una eficiencia comparable al examen medular<sup>19</sup>. Sin embargo, aún existen controversias sobre el valor diagnóstico del RsT<sup>6, 20</sup>.

El objetivo de este trabajo fue estudiar las características de sensibilidad y especificidad del RsT como indicador de deficiencia de hierro en adultos anémicos ferroprivos sin enfermedades asociadas.

## Materiales y métodos

### Grupos seleccionados

Se conformó un grupo de donantes voluntarios sanos, de ambos sexos, con edades entre 18 y 75 años, provenientes de centros asistenciales de la ciudad de Bahía Blanca y del personal de la Universidad Nacional del Sur (grupo control). Las muestras de sangre se obtuvieron siempre con el consentimiento de las personas involucradas. De un total de 61 sujetos, 50 respondieron al criterio de selección utilizado en este estudio: hemoglobina 120-160 g/l (mujeres) y 130-180 g/l (hombres); volumen corpuscular (VCM) 80-92 fl<sup>21</sup>; saturación de transferrina sérica 20-55%; ferritina 12-140 µg/l (premenopáusicas) y 20-400 µg/l (menopáusicas y hombres). El grupo de anémicos incluyó 100 enfermos (60 mujeres y 40 hombres), de los cuales 50 se clasificaron como anémicos ferroprivos puros (AFP). El criterio de inclusión utilizado fue: hemoglobina < 120 g/l (mujeres) y < 130 g/l (hombres)<sup>21</sup>; ferritina, valor de corte < 12 µg/l (premenopáusicas) y < 20 µg/l (menopáusicas y hombres)<sup>22</sup>. Las causas de la anemia fueron carencias nutricionales o pérdidas de sangre por lesiones gastrointestinales o ginecológicas, descartándose los pacientes que presentaban otras enfermedades asociadas.

### Material biológico

Suero y/o plasma obtenido de sangre entera por centrifugación y posterior separación celular dentro de las 2 h de obtenida. Las muestras se conservaron a -70°C hasta su procesamiento.

### Indicadores bioquímicos y hematológicos

El receptor soluble de transferrina se determinó por inmunoanálisis enzimático (ELISA) utilizando un equipo R&D Systems de última generación calibrado contra el receptor de transferrina purificado de plasma humano. La lectura espectrofotométrica se realizó a 450 nm con una corrección de la longitud de onda a 570 nm. Valores de referencia: 8.8-28.1 nmol/l, con un valor medio de 18.4 nmol/l. La ferritina sérica se

determinó por inmunoanálisis enzimático (ELISA) (Boehringer Mannheim Immunodiagnosics), técnica sandwich en un paso con tecnología de estreptavidina y lectura espectro-fotométrica 450 nm. El hierro sérico se determinó por método colorimétrico (Laboratorios Wiener). La determinación de capacidad total de fijación de hierro (transferrina) se realizó por método colorimétrico (Laboratorios Wiener). Los hemogramas, por método automatizado (Autoanalizadores CELL DYN 3500R Abbott y SEAC Genius).

### Análisis estadístico

Los datos de los grupos control (adultos sanos) y de enfermos (anémicos ferroprivos) se expresaron como valores promedio. A fin de comparar los valores promedio del RsT en ambas poblaciones se utilizó el método de prueba de hipótesis para comparación de medias poblacionales, varianzas desconocidas a un nivel de significación inicial del 1%. Esta prueba de hipótesis también se realizó para la comparación de valores promedio en adultos sanos (hombres y mujeres) y el nivel de significación fue del 5%. La distribución utilizada fue t-Student. El test de Lilliefors demostró la normalidad de los valores del RsT en el grupo de AFP. El comportamiento de las variables Hb, F y RsT se estudió por análisis de regresión simple con un nivel de confianza del 95%. El intervalo de referencia óptimo, la sensibilidad y la especificidad del RsT se calcularon por análisis de las características del operador receptor (ROC)<sup>23, 24</sup>. Se empleó un procesador de gráficas Micro Cal Software Inc. (Origin 3.0). La eficiencia diagnóstica (ED) del RsT (número de pacientes correctamente clasificados) se calculó de acuerdo al método de Statland<sup>25</sup>.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran los valores promedio de varios indicadores obtenidos en el grupo control. El valor medio del RsT fue 16.6 nmol/l, con un rango de referencia de 8.8 a 26.2 nmol/l. La comparación de medias poblacionales no mostró diferencias significativas en los niveles del RsT por grupo etario y por sexo (t-Student, nivel de significación ( $\alpha$ ) 0.05).

En el grupo de AFP, el 95% de los enfermos presentó valores del RsT significativamente superiores al determinado en adultos sanos: el valor medio fue 66.3 nmol/l, con un rango de referencia de 16.1 a 148.4 nmol/l. La comparación de medias poblacionales mostró diferencias significativas en los niveles del RsT en adultos sanos y AFP (t-Student, nivel de significación ( $\alpha$ ) 0.01).

Cuatro pacientes (sexo femenino, 30-45 años) con signos clínicos y datos de laboratorio característicos de anemia ferropriva fueron excluidos del grupo AFP, debido a que los valores de ferritina estaban por sobre el punto de corte establecido en nuestros estudios y el valor medio del RsT era superior al obtenido en el grupo control (2.5 veces). De estos datos surge que la información que otorga un solo marcador bioquímico no siempre es útil para apreciar el metabolismo del hierro. En efecto, los altos valores del RsT indicarían una marcada deficiencia de hierro, grado de severidad que no se correlaciona con los correspondientes niveles de ferritina.

TABLA 1.- Valor medio de indicadores hematológicos y bioquímicos en adultos sanos

	Hb g/l	VCM fl	Fe μmol/l	Trf (μmol/l)	Sat.trf %	F μg/l	RsT nmol/l
Mujeres (18-51 años)	130	88	18.0	68.7	26	46.5	17.3
Mujeres (52-75 años)	130	88	16.0	66.4	24	77.8	15.0
Varones (22-75 años)	151	88	22.5	63.2	36	127.0	17.0

Dosaje de indicadores bioquímicos y hematológicos en adultos sanos (n=50). Los parámetros se procesaron de acuerdo a lo descrito en Materiales y Métodos. Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; Fe: hierro sérico; Trf: transferrina sérica; Sat. trf: saturación de la transferrina; F: ferritina; RsT: receptor soluble de transferrina

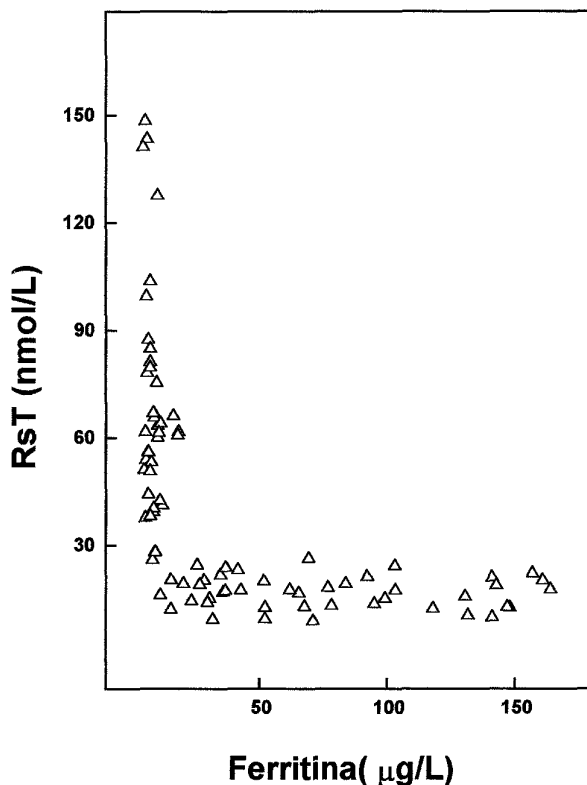


Fig. 1.- RsT y Ferritina en adultos sanos (n = 50) y anémicos ferroprivos puros (n = 50). Se muestra la relación inversa entre RsT y F. El análisis de regresión de las variables determinó una tendencia potencial con un coeficiente de determinación del 72% ( $r^2$ ). Los valores del RsT y F se expresan en nmol/l y μg/l, respectivamente y representan la media ± DS de tres determinaciones.

Para validar los resultados del RsT se realizaron análisis multiparamétricos, relacionándolos con parámetros convencionales (F y Hb). Cuando se estudió la relación entre RsT y F en adultos sanos y ferroprivos puros se observó una ajustada relación inversa entre ambas variables (Figura 1). El análisis estadístico mostró una ten-

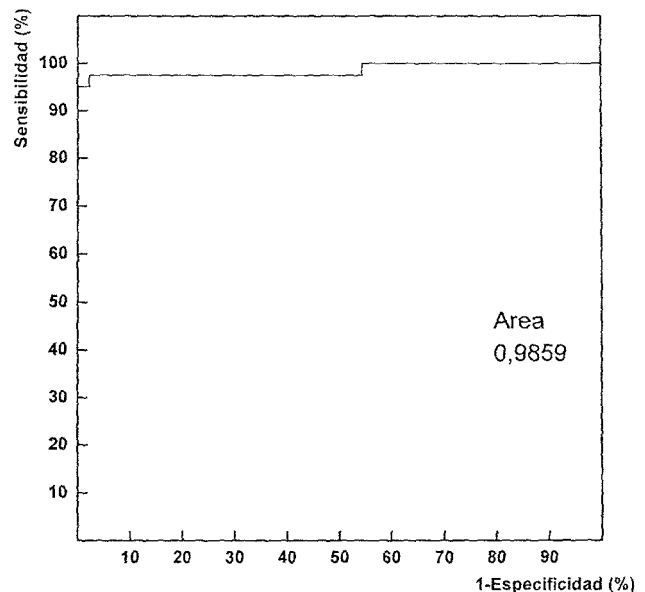


Fig. 2.- Curva de las características operativas del receptor (ROC). La curva ROC muestra la relación entre sensibilidad y especificidad del RsT en adultos sanos y anémicos ferroprivos. El área de la curva es próxima a la unidad.

dencia potencial entre las variables ( $p < 0.001$ ), con un coeficiente de determinación del 72% ( $r^2$ ).

La sensibilidad y la especificidad diagnóstica del RsT se evaluaron estudiando las características del operador receptor (ROC), considerando a la ferritina como "estándar de oro". El análisis de la curva ROC determinó que el intervalo de referencia óptima del RsT en adultos sanos es 8.8 a 25.8 nmol/l. Cada punto de la curva ROC define un conjunto de características operativas para el RsT, relacionando el índice de positivos verdaderos (sensibilidad) versus positivos falsos (1-especificidad) (Figura 2). El uso de esta prueba aumentó la sensibilidad del RsT en un 2.5%.

Con el análisis operacional de la prueba se obtuvieron los siguientes valores predictivos: positivo (VPP):

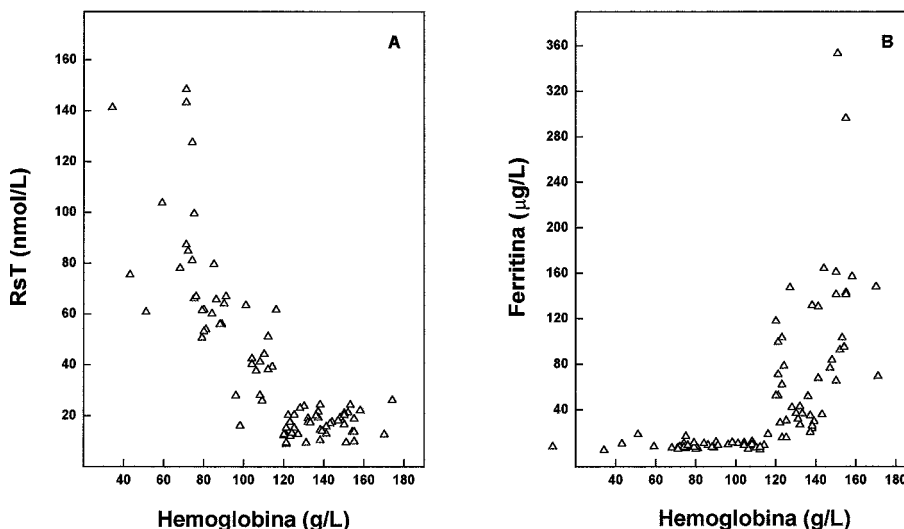


Fig. 3.— Relación de hemoglobina con RsT y F en adultos sanos (n = 50) y anémicos ferroprivos puros (n = 50). (A) Relación inversa entre Hb y RsT. El análisis de regresión de las variables determinó una tendencia exponencial con un coeficiente de determinación del 71% (r<sup>2</sup>). (B) Relación inversa entre Hb y F. El análisis de regresión de las variables determinó una tendencia exponencial con un coeficiente de determinación del 70% (r<sup>2</sup>). Los valores de RsT, F y Hb se expresan en nmol/l, µg/l y g/l, respectivamente, y representan la media ± DS de tres determinaciones.

97.5% y negativo (VPN): 97.7%. Estas cifras muestran que el RsT confirmó el 97.5% de los enfermos previamente catalogados como ferroprivos por la ferritina y el 97.7% de los sujetos seleccionados como sanos. La eficiencia diagnóstica (ED) del RsT fue del 97.7%.

En adultos sanos y en AFP se analizaron los valores de RsT y F en relación con la Hb. La distribución de variables de la Figura 3 mostró amplias variaciones del RsT para concentraciones de Hb inferiores a 100 g/l (3A), mientras que los cambios en F fueron poco significativos (3B). Del análisis estadístico se pudo deducir que las variables Hb/RsT y Hb/F muestran una tendencia exponencial (p < 0.001) con un coeficiente de determinación del 71% y 70% (r<sup>2</sup>), respectivamente.

La relación entre RsT y logaritmo de F, denominado índice RsT/F, resultó también un parámetro adecuado para identificar deficiencia de hierro en nuestros pacientes. La distribución del índice RsT/F osciló entre 15.7 y 200.4 en anémicos ferroprivos (Figura 4), y el valor medio del índice (75.8) fue varias veces superior a la media obtenida en adultos sanos (9.6). La prueba no paramétrica por rangos (Wilcoxon) dio significativa (nivel de significación del 5%).

También se estudió la capacidad del RsT para cuantificar el hierro midiendo sus niveles séricos en enfermos ferropénicos que normalizaron la Hb luego de la terapia con hierro oral mantenida durante por lo menos 90 días. Los valores del RsT eran muy elevados en condiciones basales y descendieron hasta alcanzar los valores de referencia una vez finalizado el tratamiento (Ta-

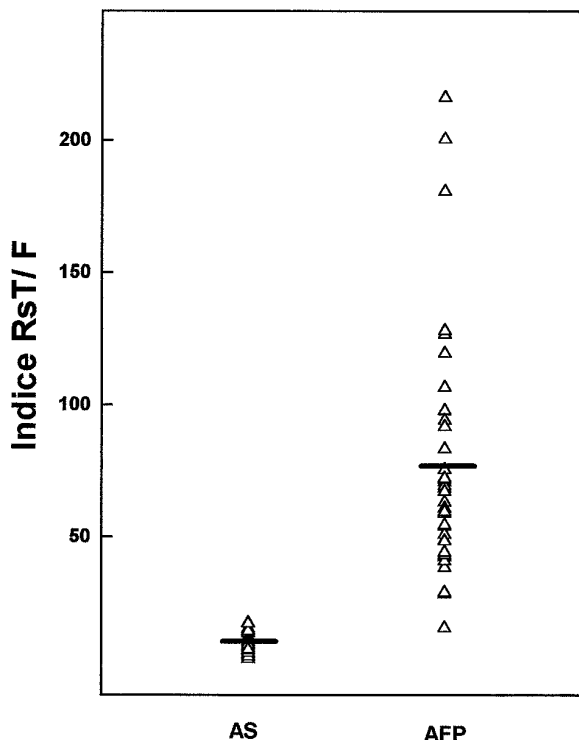


Fig. 4.— Índice RsT/F en adultos sanos y anémicos ferroprivos. Cociente entre el RsT y el logaritmo de la ferritina. Las barras horizontales indican el valor medio de cada grupo. Adultos sanos (AS) = 9.6; anémicos ferroprivos puros (AFP) = 75.8. La prueba no paramétrica por rangos (Wilcoxon) dio significativa (nivel de significación del 5%).

TABLA 2.— Variación de indicadores hematológicos y bioquímicos durante la terapia con hierro

		Hb g/l	Ferritina µg/l	RsT nmol/l	Índice RsT/F
Paciente N° 1	pretratamiento	89	6.6	56.0	68.3
	postratamiento	121	17.7	22.2	17.8
Paciente N° 2	pretratamiento	106	5.5	37.6	50.8
	postratamiento	135	23.2	17.8	13.0
Paciente N° 3	pretratamiento	74	10.2	127.6	126.5
	postratamiento	128	24.5	15.7	11.3
Paciente N° 4	pretratamiento	86	8.9	65.7	69.2
	postratamiento	136	17.5	14.2	11.4
Paciente N° 5	pretratamiento	80	7.9	53.2	59.3
	postratamiento	129	53.9	18.9	10.9
Paciente N° 6	pretratamiento	74	7.3	81.1	93.9
	durante	104	10.8	50.5	48.9
	postratamiento	122	15.4	20.4	17.2

*Dosaje de Hb, F y RsT y cálculo del índice RsT/F en pacientes anémicos tratados con hierro en forma oral. Los parámetros se procesaron de acuerdo a lo descrito en Materiales y Métodos. Hb: hemoglobina; F: ferritina; RsT: receptor soluble de transferrina; Índice RsT/F: RsT/LogFerritina*

bla 2). En cambio, la elevación de F en estos enfermos después del tratamiento no fue significativa: en la mayoría de los casos no superó un valor de 25 µg/l. Destacamos que el índice RsT/F también disminuyó notablemente en los enfermos tratados.

## Discusión

En los últimos años se han producido notables avances en el conocimiento del metabolismo del hierro<sup>26, 27</sup>. Un aporte importante fue el descubrimiento del papel del receptor de transferrina en la captación del hierro por las células, su relación con la proteína transportadora<sup>28, 29</sup> y el papel de su receptor soluble como marcador indirecto del hierro disponible para la eritropoyesis<sup>3, 10, 30</sup>. Estos hallazgos tienden a modificar el desarrollo y la interpretación de las pruebas diagnósticas relacionadas con algunas variedades de anemia.

El RsT fue medido en individuos sanos y en portadores de diversas hemopatías<sup>31, 32</sup>, y en ambos casos se demostró que se origina principalmente en los eritroblastos, puesto que éstos requieren grandes cantidades de hierro para la producción de Hb y aumentan la síntesis del receptor en condiciones de carencia<sup>15, 16</sup>.

Un problema crítico que se presenta habitualmente en la práctica clínica es la confiabilidad de una prueba de laboratorio para diagnosticar o descartar una enfermedad<sup>33</sup>. En el presente trabajo se determinó el nivel sérico del RsT en individuos sanos y ferroprivos emplean-

do un método de inmunoanálisis enzimático de última generación, calibrado con receptor de transferrina purificado de plasma humano con un diseño lineal de curva estándar<sup>34</sup>.

El uso de las curvas ROC precisó mejor el límite superior del intervalo de referencia de RsT, aumentando por lo tanto la sensibilidad diagnóstica en un 2.5% (26.2 nmol/l a 25.8 nmol/l). El valor del área debajo de la curva ROC (próximo a 1) confirmó la utilidad clínica del RsT para el diagnóstico de deficiencia de hierro.

De la eficiencia diagnóstica calculada para el RsT se puede concluir que el porcentaje de sujetos que fueron correctamente clasificados como ferroprivos puros (positivos verdaderos) y como no ferroprivos (negativos verdaderos) fue muy alto. Además, el RsT identificó como ferroprivos a cuatro pacientes que hubieran sido excluidos del grupo AFP usando solamente los valores de ferritina. Por lo tanto, los datos aquí presentados apoyan la inclusión del RsT como herramienta de alta sensibilidad y especificidad.

Nuestros resultados muestran que el RsT es un marcador que refleja adecuadamente el estado del hierro disponible para la eritropoyesis: en efecto, la relación inversa entre Hb y RsT confirma la deficiencia de hierro en los sujetos del grupo AFP. La comparación de las características del RsT y de la ferritina como índices del grado de severidad de la deficiencia indica una ventaja potencial del RsT frente a la limitada capacidad de la ferritina para cuantificar con precisión el hierro cuando existe una deficiencia manifiesta (Figura 1). En estas

condiciones, por lo tanto, el RsT detectaría cambios sensibles en los niveles de hierro funcional con una eficiencia diagnóstica comparable a la histoquímica medular, agregando información cuantitativa que este método no siempre proporciona.

El índice RsT/F surge de la relación entre estos parámetros<sup>5, 8</sup>. Se encontraron notables diferencias entre el índice RsT/F del grupo control y el hallado en AFP, destacándose su utilidad como indicador de deficiencia de hierro. Si bien el cálculo del RsT/F no aumenta la eficiencia diagnóstica respecto al RsT aislado en la anemia ferropénica, puede tener connotaciones fisiopatológicas interesantes al relacionar directamente los compartimientos productor y de reserva. Además, ambas variables están inversamente influenciadas por la cantidad del hierro funcional.

Otra evidencia importante que define al RsT como marcador de los niveles de hierro disponible para la eritropoyesis es aportada por las variaciones observadas en nuestros enfermos con AFP que recibieron terapia de reposición. La corrección de la deficiencia produjo un descenso importante del RsT respecto de los niveles iniciales, mientras que los aumentos observados en la ferritina no fueron significativos. Estos datos sugieren que el RsT es un marcador muy sensible de la afección de hierro por los eritroblastos, mientras que la ferritina puede no detectar correctamente la disponibilidad del metal.

Se ha sugerido también que la concentración del RsT, además de ser un indicador cuantitativo del hierro funcional proporciona información sobre la tasa de eritropoyesis, hecho que podría tener importancia en estudios clínicos y experimentales que necesiten medir y comparar la magnitud del eritrón medular<sup>3, 16, 17, 35</sup>.

Un aspecto novedoso de nuestro estudio, respecto de la bibliografía existente, fue la determinación del RsT en adultos sanos de raza blanca que habitan a nivel del mar (zona sur de la Provincia de Buenos Aires, República Argentina). La importancia de estos resultados en estudios comparativos se debe a las diferencias significativas halladas en los valores del RsT entre sujetos de raza blanca y negra (9% superior en estos últimos) y a las variaciones observadas en función de la altitud<sup>34</sup>.

Se enfatiza la utilidad de incluir la determinación del RsT dentro de las pruebas diagnósticas de rutina. Asociado con los valores de Hb, ferritina e índice RsT/F facilita la evaluación del metabolismo del hierro y en ciertas situaciones supera el valor diagnóstico de la determinación aislada de ferritina sérica.

**Agradecimientos:** Este trabajo fue realizado con un subsidio de la Secretaría General de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur. El asesoramiento estadístico fue realizado por la Lic. en Matemática Alicia Hernández.

## Bibliografía

1. La Bounty LA. Iron metabolism and the identification of iron deficiency and anemia. *J Med Technol* 1986; 3: 81-4.
2. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 266: 349-55.
3. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6.
4. Worwood M. Laboratory determination of iron status. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, editors. Iron metabolism in health and disease. London: WB Saunders; 1994, p 449-60.
5. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, et al. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92: 2934-9.
6. Mast AE, Blinder MA, Gronowsky AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51.
7. Harju E, Pakarinen A, Larmi T. A comparison between serum ferritin concentration and the amount of bone marrow stainable iron. *Scand J Clin Invest* 1984; 44: 555-6.
8. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1990; 89: 1052-7.
9. Lundin P. Comparison of hemosiderin estimation in bone marrow smears. *Acta Med Scand* 1964; 175: 384-9.
10. Kohgo Y, Niitsu Y, Koudo H, et al. Serum transferrin receptor as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70: 1955-58.
11. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, et al. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 368-77.
12. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993; 44: 63-74.
13. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 385-90.
14. Iacopetta BJ, Morgan EH, Yeoh GCT. Transferrin receptors and iron uptake during erythroid cell development. *Biochim Biophys Acta* 1982; 687: 204-10.
15. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987; 67: 520-82.
16. Beguin Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Haematol* 1992; 77: 1-10.
17. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, et al. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990; 75: 102-7.
18. Beguin Y, Clemons G, Pootrakul P, et al. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993; 81: 1067-76.
19. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor serum. *Clin Chem* 1994; 40: 774-6.
20. Juncà J, Fernández-Avilés F, Oriol A, et al. The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia of chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83: 676-80.
21. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.

22. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, et al. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68: 726-31.
23. Dawson-Saunders B, Trapp R. Bioestadística Médica. México: Editorial El Manual Moderno, 1994.
24. Pauker S, Eckman M. Principios de las pruebas diagnósticas. en: Kelley W, editor. Medicina Interna. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1990; 18-23.
25. Statland BE, Winkel P. Utilization review and management of laboratory testing in the ambulatory setting. In: The Medical Clinics of North America, editor. Philadelphia: WB Saunders 1987; 719-32.
26. Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, et al. Iron metabolism in health and disease. London: WB Saunders 1994.
27. Kühn LC. Iron and gene expression: molecular mechanisms regulating cellular iron homeostasis. *Nutr Rev* 1998; 56: S11-9.
28. Van Reswoude J, Bridges KR, Harford JB, et al. Receptor mediated endocytosis of transferrin and the uptake of Fe in K562 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 180-8.
29. Shih Y, Baynes RD, Hudson B, et al. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *J Biol Chem* 1990; 265: 19997-81.
30. Cazzola M, Beguin Y. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Br J Haematol* 1992; 80: 278-84.
31. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, et al. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol* 1986; 6: 277-81.
32. Klemow D, Einsphar D, Brown TA, et al. Serum transferrin receptor measurements in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1990; 34: 193-8.
33. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristics (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-77.
34. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, et al. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998; 44: 35-9.
35. Thorstensen K, Romslo I. The transferrin receptor: its diagnostic value and its potential as therapeutic target. *Scand J Lab Invest* 1993; 53 (Suppl 215): 113-8.

-----

*Quando el novel investigador pueda marchar por sí mismo, procúrese imbuirle el gusto por la originalidad. Déjese, pues, surgir en él la idea nueva con plena espontaneidad, aunque esta idea no concuerde con las teorías de la escuela. La más pura gloria del maestro consiste, no en formar discípulos que le sigan, sino en forjar sabios que le superen. El ideal supremo fuera crear espíritus absolutamente nuevos, órganos únicos, a ser posible, en la máquina del progreso. Fabricar órganos dóciles e intercambiables, denota que el maestro se ha preocupado más de sí mismo que de su país y de la Ciencia.*

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

*Reglas y consejos sobre investigación científica. Los tónicos de la voluntad.*  
7° edición, Madrid, 1935, p 222-3