

PARÁMETROS HEMATIMÉTRICOS
Y BIOQUÍMICOS PARA
VALORAR EL STATUS FÉRRICO

Dra. María Díez
Prof. Manuel Muñoz

Fe

0. OBJETIVOS DOCENTES

- Conocer el contenido, distribución y funciones del hierro corporal.
- Conocer los mecanismos moleculares implicados en la absorción, distribución almacenamiento, uso y reciclaje del hierro corporal.
- Valorar la importancia de la necesidad de una estrecha regulación de estos mecanismos para evitar la deficiencia y la sobrecarga de hierro: papel de la hepcidina.
- Conocer los diversos marcadores hematimétricos y bioquímicos del status férrico, sus valores normales, su significado, sus ventajas y limitaciones y su utilidad para el diagnóstico de la deficiencia de hierro.

Es importante recordar que el aspirado de médula ósea (Tinción de Perls) es aún considerado como el “gold standard” para el diagnóstico de la DH; no se ve afectado por la inflamación y es altamente específico. Sin embargo, es una técnica invasiva, incómoda para el paciente, cara e influenciada por el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs). Por todo ello, debe reservarse para casos muy específicos en los que las técnicas habituales de diagnóstico ofrecen resultados negativos o no concluyentes.

En el laboratorio, disponemos de diversos marcadores hematimétricos y bioquímicos, cuyo uso combinado pueden facilitarnos la tarea y permitirnos el diagnóstico de la DH en la inmensa mayoría de los casos. Revisaremos aquí estos marcadores, sus valores normales, su significado, sus ventajas y limitaciones y, para los que existan datos, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la DH. Para ello, aunque será objeto de una descripción detallada en otro informe, consideramos que puede ser de ayuda un somero repaso de las principales vías metabólicas que intervienen en la absorción, transporte, utilización, almacenamiento y reutilización del hierro (Fe) en nuestro organismo.

1. INTRODUCCIÓN

Mientras que el diagnóstico de la presencia de anemia es aparentemente sencillo si se aplican los valores de corte recomendados por la OMS y teniendo en cuenta la edad, el sexo, la presencia de embarazo, la altitud y el hábito tabáquico, el de la deficiencia de hierro (DH) puede resultar algo más complicado.

2. METABOLISMO DEL HIERRO

El **hierro** es un elemento capital para los procesos metabólicos intrínsecos de la vida, siendo fundamental para la formación del *grupo heme*, y por tanto de la **hemoglobina** (Hb) contenida en los glóbulos rojos, y de muchos sistemas enzimáticos. El hierro es el principal responsable del transporte de oxígeno a los tejidos y es además esencial para la síntesis del ADN, la respiración celular y para que se lleven a cabo reacciones metabólicas claves, así como para un adecuado funcionamiento del sistema inmunitario.

En el organismo, el metabolismo del hierro depende de un sutil equilibrio en el que participan diversos factores que permiten que este elemento de transición no se encuentre en déficit o exceso, los cuales son igualmente deletéreos para la vida. La homeostasis del hierro en mamíferos está regulada principalmente a nivel de la absorción intestinal, ya que no existe un mecanismo de excreción activa del mismo. El exceso de hierro deriva en daño celular por la formación de radicales libres y produce **sobrecarga de hierro**; su déficit como es bien conocido, puede presentarse con o sin anemia siendo ésta la deficiencia nutricional más común en el mundo, y con consecuencias no solo a nivel de la salud sino también a nivel social y económico.

En un varón de 80 kg, el hierro corporal total es alrededor de 4 g (≈ 50 mg/kg de peso corporal). La mayor parte de este hierro se encuentra en

la hemoglobina de los glóbulos rojos (2000-2500 mg). Aproximadamente el 10% se encuentra en las fibras musculares (en la mioglobina) y otros tejidos (en enzimas y citocromos). El hierro corporal restante se almacena en el hígado, en los macrófagos del sistema reticuloendotelial (RES) y en la médula ósea en depósitos unido a la **ferritina** y en menor cuantía a la **hemosiderina**. La cantidad de hierro presente en los depósitos en las mujeres durante su vida reproductiva suele ser inferior a la de los hombres debido a las pérdidas discontinuas de sangre durante el ciclo menstrual. Solamente un 1% del hierro está unido a la **transferrina**, aunque éste es el *pool* dinámico más importante (Figura 1).

2.1. Absorción intestinal del hierro

La dieta occidental normal contiene unos 15-20 mg en forma de hierro heme (10%) y no-heme (iónico, 90%), de los que diariamente son absorbidos de 1 a 2 mg, principalmente en el duodeno y primera porción del yeyuno (Figura 1). El *hierro no heme*, es el más abundante y se encuentra presente en las verduras, cereales, legumbres y frutas en forma férrica (Fe^{3+}), y es transformado a nivel del ribete en cepillo del enterocito a la forma ferrosa o reducida (Fe^{2+}) para ser transportado al interior del enterocito por el **transportador de metales divalentes (DMT-1)**, mediante un proceso energizado por un gradiente de protones. El *hierro heme* entra

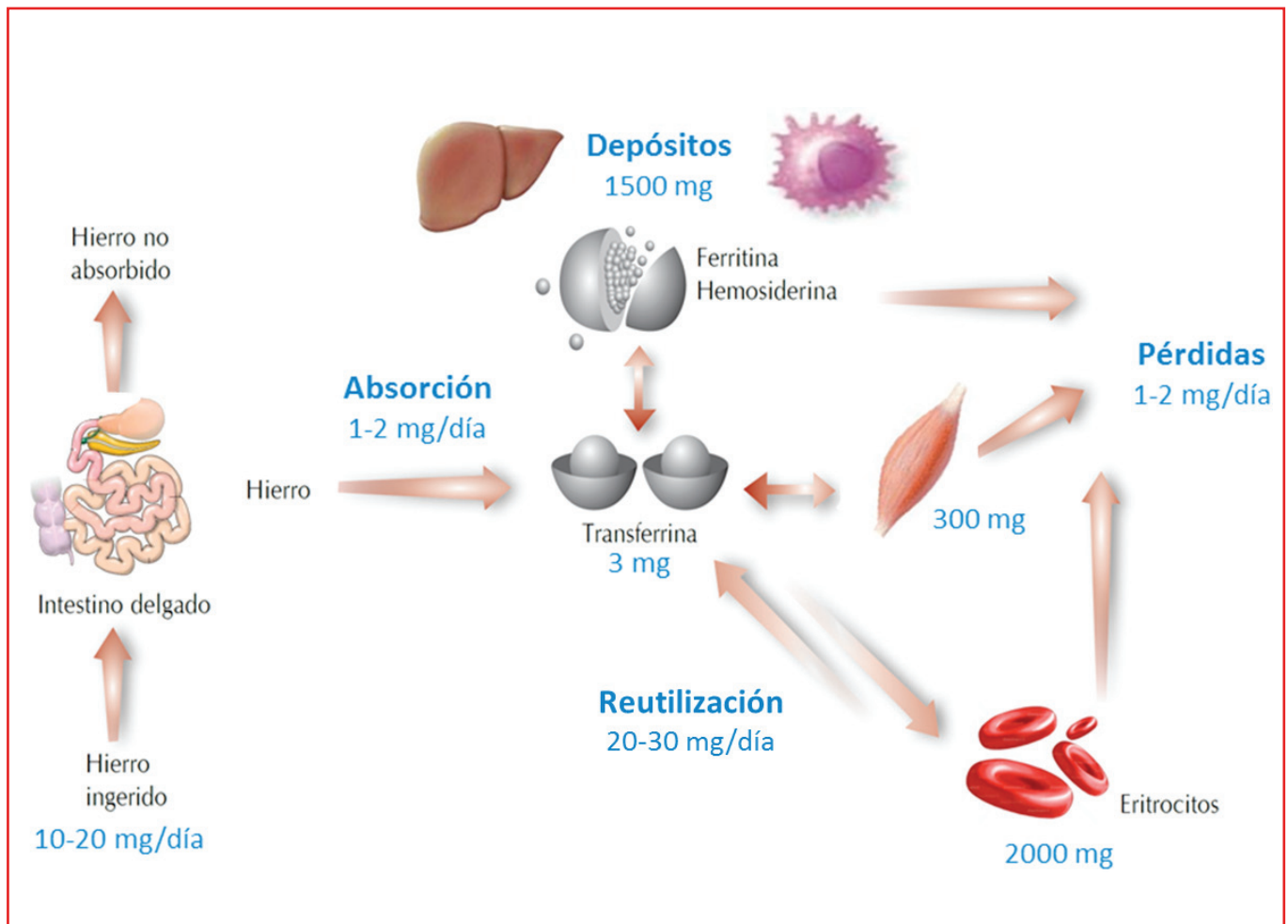


Figura 1. Absorción, transporte, utilización, almacenamiento y reutilización del hierro en humanos.

en el enterocito mediante el concurso de una **proteína transportadora de heme 1 (HCP-1)**. Una vez interiorizado, la mayor parte del heme es metabolizado por la enzima **hemo-oxigenasa**, liberándose Fe^{2+} que comparte la misma ruta del hierro no heme para salir del enterocito. De acuerdo a las demandas de hierro del organismo, el Fe^{2+} atraviesa la membrana basolateral del enterocito con el concurso de la **ferroportina-1** y es transformado de nuevo a Fe^{3+} por la **hefastina** antes de alcanzar la circulación y unirse a la **transferrina (Tf)**.

2.2. Distribución y utilización del hierro

Una vez alcanza la circulación, el hierro unido a la transferrina es transportado a sitios de uso y almacenamiento (Figura 1). Dado que cada molécula de transferrina puede fijar dos átomos de hierro, en condiciones fisiológicas normales solo se ocupa un 30-40% de la capacidad de unión de la transferrina (**índice de saturación de transferrina, IST**); así, la cantidad de hierro unido a transferrina es alrededor de 3-4 mg, pero se trata del pool dinámico más importante del

hierro, al ser la transferrina su única proteína transportadora en el plasma. Por ello, el *IST* constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis, de forma que ésta disminuye drásticamente cuando el *IST* es inferior a 20%. Por el contrario, cuando el *IST* es mayor del 90%, el hierro transportado por la *Tf* se desvía hacia el hígado, pudiendo originar un acúmulo ó *hemosiderosis hepática*.

El hierro unido a la transferrina entra en las células diana – principalmente las células eritroides, pero también células del sistema inmune (linfocitos, macrófagos) y hepáticas – a través de un proceso altamente específico de endocitosis mediada por receptor. La transferrina diférrica se une al **receptor de transferrina 1 (TfR1)**, localizado en la membrana celular. Cada TfR1 puede unir a dos moléculas de transferrina, y tiene más afinidad por la Tf-diférrica que por la monoférrica. En el eritroblasto, la síntesis de *RTf* y *ferritina* están reguladas de manera inversa mediante las **proteínas reguladoras del hierro 1 y 2 (IRP1, IRP2)** que actúan sobre los **elementos de respuesta del hierro (IRE)** presentes en sus ARNm. De este modo, cuando se necesita aumentar la captación de hierro por el eritroblasto, aumenta la producción de *RTf* y disminuye la de *ferritina*, y viceversa. Se ha comprobado también que, durante la eritropoyesis, la **eritropoyetina (EPO)** activa la *IRP-1*, lo que induce una hiperexpresión de *RTf* por los progenitores eritroides.

En el eritroblasto la mayor parte del hierro se utiliza para la síntesis del grupo *hem*. El grupo *hem* está formado por la *protoporfirina IX* y un

átomo ferroso (Fe^{2+}). La síntesis del grupo *hem* se realiza, a partir de la glicocola y la succinil-CoA, mediante ocho pasos enzimáticos. En el último paso, la acción de la *hem-sintetasa* lleva a cabo la adición del átomo de hierro a la protoporfirina. El *hem* se incorpora a las moléculas de globina para formar la hemoglobina.

2.3. Almacenamiento y reciclaje del hierro

A los 120 días de su entrada en circulación, los eritrocitos senescentes son inexorablemente fagocitados por los **macrófagos** del bazo, hígado o médula ósea, donde la **hemo-oxigenasa** cataboliza el grupo heme y libera Fe^{2+} . Una parte importante de este hierro quedará almacenado en el macrófago en forma de **ferritina**, sobre todo, y *hemosiderina*, mientras que la otra atraviesa la membrana del macrófago por medio de la **ferroportina-1**, se oxida a Fe^{3+} por la *ceruloplasmina* y se incorpora a la **transferrina** (Figura 1). Esta vía de reciclaje del Fe es indispensable, ya que los requerimientos diarios de la eritropoyesis son de unos 20-30 mg de Fe, mientras que la absorción intestinal del mismo es, como hemos visto, tan sólo de 1-2 mg/día. Vemos, pues, que la vía interna del recambio del Fe es un flujo unidireccional de la transferrina del plasma a los hematíes, de aquí al macrófago y regreso a la transferrina y que, aunque la cantidad de Fe unido a transferrina es muy pequeña, como se ha mencionado, ésta representa el *pool* dinámico más importante del metabolismo férrico.

Al contrario de lo que ocurre con los macrófagos y los enterocitos, las células parenquimatosas, especialmente hepáticas y musculares, funcionan primordialmente como célulasceptoras de los excedentes de Fe. Además, mientras que el almacenamiento de Fe en los macrófagos se considera inocuo, el exceso de hierro en las células parenquimatosas produce un daño peroxidativo, que puede desembocar en disfunción orgánica.

3. REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO

La regulación de los niveles de hierro, como se mencionó, es muy sutil. Desde hace muchos años se ha planteado que la absorción intestinal juega un factor crítico para el mismo, debido principalmente a que los seres humanos no disponemos de una vía de excreción del hierro. Han sido propuestos cuatro mecanismos reguladores, no totalmente dilucidados, para explicar la homeostasis del hierro. El primero es el *bloqueo mucosal*, en el cual según la carga del hierro dietético el propio enterocito modula su absorción; un segundo mecanismo dependiente de los *depósitos de hierro*; el tercero llevado a cabo por la *eritropoyetina* e independiente de los niveles de hierro; y el cuarto protagonizado por la *hepcidina*, considerada actualmente como la principal hormona reguladora del metabolismo del hierro, ya que establece el enlace entre los depósitos y la absorción. Además, la *hepcidina* forma también parte del sistema inmune innato y posee actividad antimicrobiana.

La **hepcidina**, un péptido de origen fundamentalmente hepático formado por 25 aminoácidos, induce una disminución de la absorción y recirculación del hierro, debido a que disminuye la actividad funcional de la *ferroportina 1* por medio de su unión directa al transportador y posterior internalización y degradación del mismo en el citoplasma celular, por lo que el hierro queda atrapado intracelularmente en enterocito, hepatocito y macrófago, por no disponer de proteína que lo exporte hacia la sangre (Muñoz, 2011A). De este modo, niveles inapropiadamente bajos de *hepcidina* permiten un aumento de la absorción y acumulación de hierro, mientras que la sobre-expresión de la misma lleva a la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica.

La síntesis de *hepcidina* esta modulada tanto por los requerimientos de hierro del organismo, como por los estados inflamatorios e infecciosos. Así sus niveles aumentan en la inflamación, explicando por ello las anemias asociadas a las enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas, y en la sobrecarga de hierro de origen no genético, como ocurre con las transfusiones múltiples. Por el contrario, disminuye en la anemia ferropénica, la hipoxia y por acción de la *eritroferrona (ERFE)* producida por los eritroblastos ante la estimulación de la eritropoyesis. Recientemente, se ha descrito también un efecto inhibitor de la vitamina D sobre la producción de hepcidina.

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Como se ha comentado más arriba, para la eritropoyesis necesitamos diariamente unos 20-30 mg de hierro, el 99 % del cual proviene del reciclado de la hemoglobina en las células del SRE. La absorción intestinal sólo aporta el 1 % restante, además de compensar las pérdidas diarias a través de heces y riñón. De modo que, cuando se produce un aumento de las demandas, un aumento de las pérdidas o una disminución de la absorción tendremos que recurrir a los depósitos de hierro que irán disminuyendo. El déficit de hierro presenta pues varios estadios, empezando por la depleción férrica, que se seguida por la eritropoyesis ferropénica y acaba originando una **anemia ferropénica** cuando no se dispone del hierro suficiente para la síntesis de la hemoglobina.

En la **anemia asociada los procesos inflamatorios** agudos o crónicos, al cáncer y a los procesos infecciosos se observa, un déficit relativo o baja disponibilidad de hierro (por secuestro del mismo), que posteriormente puede evolucionar a déficit absoluto. Como se muestra en la Figura 2, En estas anemias están implicadas determinadas citocinas pro-inflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e interferón gamma) liberadas por la activación del sistema inmune ① que provocan un cuádruple efecto:

1. La disminución de producción de EPO por las células peritubulares renales en respuesta a la disminución de la masa eritrocitaria ②.

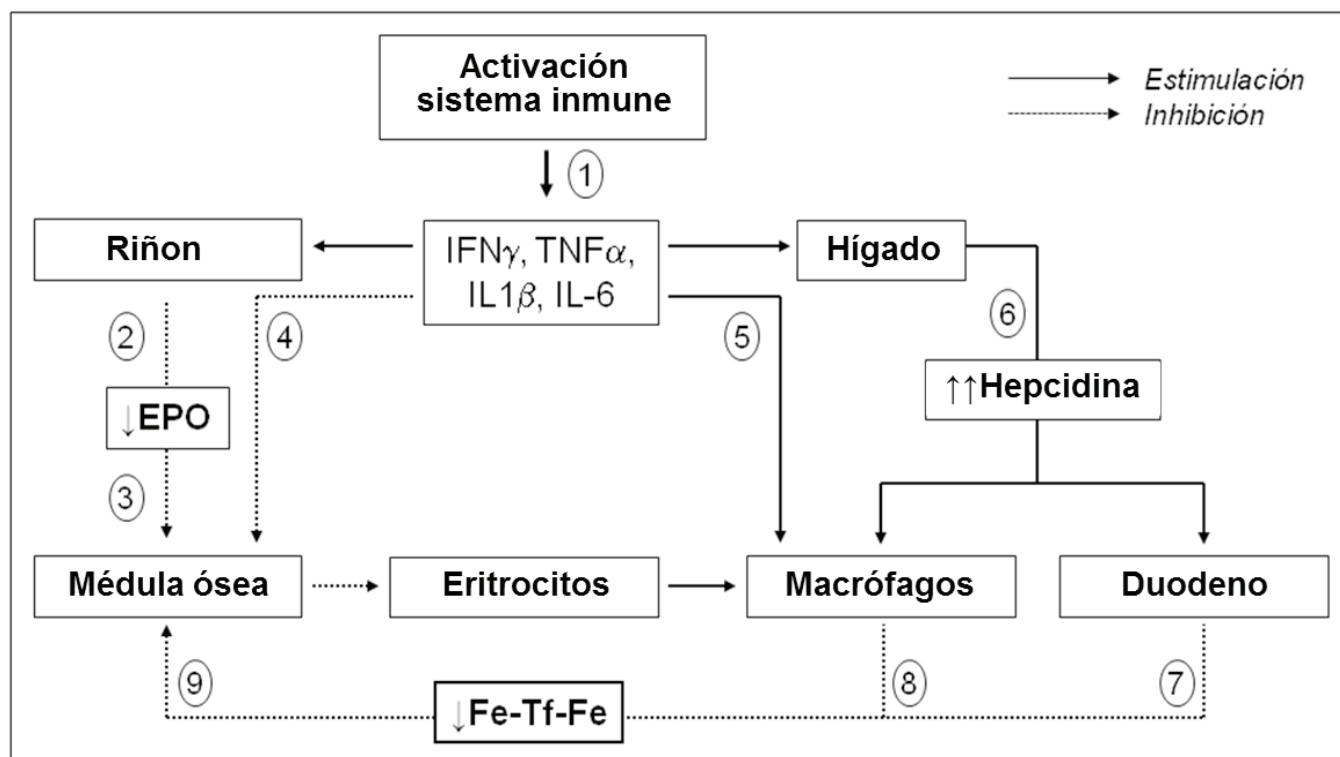


Figura 2. Efectos de la inflamación sobre la homeostasis del hierro.

2. Una inhibición del efecto de la EPO sobre los precursores eritroides ③, además de un efecto directo de la citocinas sobre su proliferación ④.

3. Un aumento de la captación (↑ DMT) y retención (↑ ferritina) de hierro por los macrófagos ⑤.

Una mala utilización del hierro ocasionada por los niveles elevados de *hepcidina* ⑥, al provocar éstos la inhibición de la absorción intestinal del mismo ⑦ y de su liberación desde los macrófagos ⑧; es decir, el hierro queda acantonado en estas células y no está disponible para la eritropoyesis ⑨. Además, la *hepcidina* contribuye a la inhibición de la acción de la EPO sobre los progenitores eritroides, especialmente cuando la EPO se encuentra en niveles bajos, como ocurre en la ATC.

5. PARÁMETROS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Disponemos de una serie de parámetros hematimétricos y bioquímicos, diferentes en cuanto a su significado, disponibilidad, ventajas e inconvenientes y capacidad diagnóstica, que nos pueden ser útiles a la hora de determinar el status férrico de un paciente. A día de hoy están pendientes de incorporarse a la práctica asistencial las determinaciones de *hepcidina* y *eritroferrona*. Analizaremos, a continuación, las principales características de algunos de los parámetros de laboratorio utilizados, resumiendo en las Tablas 1 y 2 los de mayor interés para el diagnóstico de la deficiencia de hierro (DH).

5.1. Parámetros hematimétricos

Volumen Corpuscular medio (VCM). Refleja el volumen medio de los eritrocitos circulantes, siendo sus valores normales de 80 a 100 fL. Es un parámetro no costoso y universalmente disponible, que nos permite clasificar las anemias en microcíticas, normocíticas o macrocíticas. Tiene el inconveniente de que su valor desciende también en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías (talasemia) y anemia sideroblástica y que se ve influenciado por el almacenamiento de la muestra. Respecto a su capacidad diagnóstica, posee una alta sensibilidad en el diagnóstico de la DH establecida y es útil para monitorizar el efecto del tratamiento (semanas-meses), pero no es válido para valorar cambios agudos en la disponibilidad de hierro secundarios al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs).

Hemoglobina corpuscular media (HCM). Refleja la cantidad media de hemoglobina en los eritrocitos circulantes, siendo sus valores normales de 20 a 35 pg. Es un parámetro no costoso y universalmente disponible, que nos permite clasificar las anemias en hipocrómicas, normocrómicas e hiperocrómicas. Tiene el inconveniente de que sus valores descienden, no solo en la DH, sino también en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías (talasemia) y anemia sideroblástica, aunque se ve menos afectado por el almacenamiento de la muestra que el VCM. Al igual que VCM, es útil para monitorizar el efecto del tratamiento (semanas-meses), pero no es válido para valorar cambios agudos en la disponibilidad de hierro secundarios al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs).

Tabla 1. Resultado de los parámetros hematimétricos en la deficiencia de hierro (DH)

	¿Cómo suele encontrarse en el DH?	Ventajas	Inconvenientes	Capacidad diagnóstica
Volumen Corpuscular medio (VCM)	Microcitosis (VCM < 80 fL).	No costoso. Disponibilidad universal.	Desciende también en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías (talasemia) y anemia sideroblástica. Influenciado por el almacenamiento de la muestra.	Alta sensibilidad en diagnóstico de DH establecida. Útil para monitorizar el tratamiento (semanas-meses).
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Hipocromía (< 28 pg).	No costoso. Disponibilidad universal.	Descienden en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías (talasemia) y anemia sideroblástica.	Alta sensibilidad en diagnóstico de DH establecida. Útil para monitorizar el tratamiento (semanas-meses).
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)	Anisocitosis (ADE > 15).	No costoso. Disponibilidad universal.	Aumenta también en crisis reticulocitarias, durante la corrección de la anemia ferropénica.	Puede sugerir DH incluso antes de que aparezca la anemia. Útil para diferenciar anemia ferropénica (elevado) de talasemia (normal).
Plaquetas	Normales o aumentadas (normal > 450 x 10 ⁹ /L).	No costoso. Disponibilidad universal.	Puede elevarse también después de ciertas infecciones, cirugía mayor o traumatismo, reacciones alérgicas o extirpación reciente del bazo, y en pacientes con cáncer y algunas hemopatías.	Un recuento de plaquetas > 400 en presencia de anemia microcítica, es altamente sugestivo de anemia ferropénica.
% hematíes hipocrómicos (%Hypo), equivalente de hematíes hipocrómicos (%Hypo-He), Low density hemoglobin (LDH) ¹¹	%Hypo ≥ 6.		Se afecta por la conservación de la muestra. Solo disponible en determinados contadores que utilizan citómetros de flujo en su recuento (Siemens, Sysmex, Beckman-Coulter, Abbott).	
Contenido de Hb reticulocitaria (CHR) o equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He)	CHR < 26 pg.	Muy sensible a cambios rápidos en la disponibilidad de hierro.	Se afecta por la conservación de la muestra durante más de 24 horas. Riesgo de resultados normales falsos en casos de elevación del VCM o talasemia ¹⁰ . Sólo disponible en determinados contadores que utilizan citómetros de flujo en su recuento (Siemens, Sysmex).	Un CHR < 29 pg o un Ret-He < 29 pg predicen DFH en pacientes tratados con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs). Un Ret-He < 25 pg distingue entre AF y AIC ⁶ . Un Ret-He < 30.6 pg valor predictivo de respuesta a hierro IV en pacientes en diálisis ¹ .
Red blood cell size factor (Rsf)	Rsf < 87.7 fL.	Muestra una buena correlación con el CHR, con una sensibilidad ligeramente mejor e idéntica especificidad para la detección de la eritropoyesis ferropénica.	Solo disponible en determinados contadores (Beckman-Coulter).	

Ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

Dispersión del tamaño de los eritrocitos y sus valores normales que oscilan entre 11 y 15. Es un parámetro no costoso y universalmente disponible, que nos permite estimar el grado de anisocitosis. Un ADE elevado es característico de la DH, pero también se eleva en las crisis reticulocitarias y durante la corrección de la anemia ferropénica (AF). Una elevación del ADE puede sugerir una DH incluso antes de que aparezca la anemia. Este parámetro es muy útil para diferenciar la AF (ADE elevado) de la talasemia (ADE normal).

Recuento de plaquetas (RPLT). Los valores normales del RPLT oscilan entre 150 y 400 x 10⁹/L. Es también un parámetro no costoso y universalmente disponible, que nos permite el diagnóstico de trombopenia (RPLT bajo) y trombocitosis (RPLT elevado). La DH absoluta o funcional puede acompañarse de trombocitosis, como respuesta a la estimulación moderada de la médula ósea por la eritropoyetina (EPO), liberada endógenamente en respuesta a la anemia o administrada de forma exógena, en ausencia de un adecuado aporte de hierro. Por ello, un RPLT > 400 x 10⁹/L en presencia de anemia microcítica, es sugestivo de AF. Sin embargo, el RPLT también puede elevarse también después de ciertas infecciones, cirugía mayor o traumatismo, reacciones alérgicas o extirpación reciente del bazo, y en pacientes con cáncer, leucemia mielocítica crónica (LMC), policitemia vera o trombocitemia primaria, etc.

Porcentaje de hematíes hipocrómicos (%Hypo).

Es el porcentaje de la población total de hematíes con un contenido de Hb <28 g/dL, y refleja la hemoglobinización de los hematíes en los últimos 90 días. En condiciones normales es inferior al 5%. Es un indicador sensible de la DH, pero se afecta por la conservación de la muestra y tanto él como algunos marcadores similares (Equivalente de hematíes hipocrómicos [%Hypo-He] o baja densidad de hemoglobina [LDH]) solo están disponibles en determinados citómetros (Siemens, Sysmex, Beckman- Coulter, Abbot). Un %Hypo ≥6 es el mejor parámetro para el diagnóstico de la deficiencia funcional de hierro (DFH).

Contenido de Hb reticulocitaria (CHr).

Representa la HCM de los reticulocitos (28 – 35 pg) y refleja la disponibilidad de Fe para la hemoglobinización de los hematíes en los últimos 3-4 días. Por tanto, es muy sensible a cambios rápidos en la disponibilidad de hierro, pero se afecta por la conservación de la muestra durante más de 24 horas y hay riesgo de resultados normales falsos (falsos negativos) en casos de elevación del VCM o talasemia. Además, al igual que el %Hypo, tanto él como algunos marcadores similares (Equivalente de hemoglobina reticulocitaria [Ret-He]) solo están disponibles en determinados citómetros (Siemens, Sysmex, Beckman- Coulter, Abbot). No obstante, sería el parámetro de elección para el diagnóstico de DFH, después del %Hypo. Un CHr <29 pg o un Ret-He < 29 pg predicen DFH en pacientes tratados con AEEs. Un Rrt-He <25 pg distingue entre AF y AIC (6). Un Ret-He <30.6 pg tiene valor predictivo de respuesta a hierro IV en pacientes en diálisis.

Red blood cell size factor (Rsf). Este parámetro se deriva de la raíz cuadrada del producto de los volúmenes corpusculares medios de hematíes y reticulocitos, y sus valores normales se sitúan entre los 91 y los 107 fL. Muestra una buena correlación con el CHr, con una sensibilidad ligeramente mejor e idéntica especificidad para la detección de la eritropoyesis ferropénica. Presenta el inconveniente de solo estar disponible en determinados citómetros (Beckman-Coulter). Un Rsf > 87.7 fL indica una alta probabilidad de que nos encontremos ante una anemia inflamatoria (AIC), mientras que si es menor indica AF.

5.2. Parámetros bioquímicos

Ferritina (Ft). La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro. Su presencia en plasma es consecuencia de su excreción por parte de las células productoras, siendo sus concentraciones normales de 15 – 300 ng/mL. La determinación de ferritina plasmática es un test universalmente disponible y bien estandarizado. En ausencia de inflamación, es el test que mejor se correlaciona con los depósitos de Fe (1 ng/mL = 8 mg de Fe). Sin embargo, al ser una proteína de fase aguda, sus niveles aumentan en inflamación aguda o crónica, neoplasias, hepatopatías; situaciones en las que su determinación pierde significado diagnóstico. Sus niveles también aumentan con

la edad. Una Ft <30 ng/mL define DH con una sensibilidad del 92%, y una especificidad de 98%. En presencia de inflamación, una Ft de 50-100 ng/mL es sugestiva de DH (<200 ng/mL en pacientes en diálisis). No obstante, los niveles de Ft no son útiles para predecir la respuesta a AEEs en anemia asociada al cáncer. Finalmente, recordar que una Ft >500 ng/mL en ausencia de inflamación sugiere sobrecarga de Fe.

Índice de Saturación de la Transferrina (IST). Es el cociente entre el hierro sérico y la capacidad total de unión de hierro a la transferrina (TIBC, *total iron binding capacity*) y sus valores normales oscilan entre el 20% y el 50%. Al ser la transferrina la principal proteína transportadora de hierro en plasma, mide el compartimento de transporte de Fe (Fe disponible para la eritropoyesis?). Es asimismo un test universalmente disponible y bien estandarizado, aunque presenta el inconveniente de estar influenciado por la alta variabilidad en el hierro sérico y la transferrina (proteína de fase aguda negativa). Un IST <16% sugiere DH (absoluta o funcional); en presencia de inflamación, se aconseja subir el nivel de corte IST <20%. Para el diagnóstico de DFH se recomienda la determinación conjunta de ferritina, % HRC o CHr. Por otra parte, un IST >50% sugiere sobrecarga de Fe. Recordar que la determinación del IST carece de toda utilidad en los primeros días tras la administración de Fe intravenoso (Niveles de IST falsamente elevados).

Tabla 2. Resultado de los parámetros bioquímicos en la deficiencia de hierro (DH)

	¿Cómo suele encontrarse en el DH?	Ventajas	Inconvenientes	Capacidad diagnóstica
Ferritina (Ft)	Ferritina <30 ng/mL, en ausencia de inflamación. En presencia de inflamación, ferritina 50-100 ng/ml sugestiva de DH (<200 ng/mL en diálisis).	Universalmente disponible. Bien estandarizado.	Proteína de fase aguda (inflamación aguda o crónica, neoplasias, hepatopatías). Sus niveles aumentan con la edad. Los niveles de Ft no son útiles para predecir la respuesta a AEEs en anemia asociada al cáncer ¹ .	Ferritina >500 en ausencia de inflamación sugiere sobrecarga de Fe.
Índice de Saturación de la Transferrina (IST)	Un IST <16% sugiere DH (absoluta o funcional). Un IST <20% sugiere DH (absoluta o funcional) en presencia de inflamación.	Universalmente disponible. Bien estandarizado.	Influenciado por la alta variabilidad en el hierro sérico y la transferrina (proteína de fase aguda negativa). No medirla tras la administración de Fe intravenoso.	Un IST >50% sugiere sobrecarga de Fe. Para el diagnóstico de DH funcional usar junto con ferritina, % HRC o CHr.
Receptor soluble de la transferrina en suero (sTfR)	>4.5 mg/dL.	Sus niveles no están influenciados (o muy poco) por la presencia de inflamación.	Caro. No universalmente disponible. Técnica no estandarizada (usar el estándar de la OMS). Refleja también un aumento de la actividad eritropoyética (anemia hemolítica, leucemia linfocítica crónica, tratamiento con AEEs).	
Índice de ferritina (sTfR/logFt)	Índice de ferritina <1: anemia inflamatoria. Índice de ferritina >2-3: anemia ferropénica.	Tiene una capacidad de discriminación de DH superior a la de la Ft o el sTfR por separado.	Los mismos que el sTfR.	Puede usarse junto con el %Hypo o el CHr en un diagrama diagnóstico (Thomas plot).
Protoporfirina zinc eritrocitaria (ZPP)	ZPP eritrocitaria >80 mg/dL diagnóstico de anemia ferropénica.	Sensibilidad y especificidad cercanas a las del aspirado medular.	No universalmente disponible por problemas de automatización de la técnica (hematofluorimetría). La concentración de ZPP puede aumentar también en infección, inflamación, intoxicación por plomo, hemodiálisis, anemia hemolítica, o aumento de BRB. Menos sensible que el %Hypo o el CHr a los cambios rápidos en la disponibilidad de hierro.	

Nota: A día de hoy están pendientes de incorporarse a la práctica asistencial las determinaciones de hepcidina y eritroferrona.

Receptor soluble de la transferrina (sTfR).

El sTfR en suero es un fragmento derivado de la proteólisis del receptor de la transferrina de las membranas celulares, siendo sus valores normales de 0.76 – 1.76 mg/L. Refleja la DH tisular e, inversamente, la disponibilidad de Fe para la eritropoyesis, pero también un aumento de la actividad eritropoyética (anemia hemolítica, leucemia linfocítica crónica, tratamiento con AEEs). En la DH aumenta la síntesis del receptor de transferrina, con el correspondiente incremento de los niveles de sTfR, por lo que unos niveles elevados de sTfR son diagnósticos de DH: sensibilidad 86%, especificidad 75%. Presenta la ventaja de que sus niveles no están influenciados (o muy poco) por la presencia de inflamación, pero su determinación es cara, no está universalmente disponible, y no es una técnica no estandarizada (usar el estándar de la OMS).

Índice de ferritina (sTfR/logFt). Es la relación entre el nivel de sTfR y el logaritmo de la concentración sérica de ferritina (valor normal <1); siendo este cociente directamente proporcional al déficit tisular en pacientes con DH. En presencia de inflamación, tiene una capacidad de discriminación de la DH superior

a la de la Ft o el sTfR por separado: Índice de ferritina <1: anemia inflamatoria; índice de ferritina > 2-3: anemia ferropénica. Puede usarse junto con el %Hypo o el CHr en un diagrama diagnóstico (Thomas plot). Sus inconvenientes son los mismos que los del sTfR.

Protoporfirina zinc eritrocitaria (ZPP). La ZPP es un producto residual de la síntesis de Hem y cualquier circunstancia que reduzca el aporte de hierro a la médula ósea o estimule la síntesis de porfirina aumenta su concentración en los eritrocitos circulantes, como reflejo del aumento del transporte intestinal de Zn en pacientes con DH. Sus valores normales oscilan entre 0 - 70 µg/dL: una ZPP eritrocitaria >80 µg/dL proporciona un diagnóstico de AF con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 70%, comparada con el aspirado medular. Entre sus inconvenientes destacan que su determinación no está universalmente disponible por problemas de automatización de la técnica (hematofluorimetría), que la concentración de ZPP puede aumentar también en infección, inflamación, intoxicación por plomo, hemodiálisis, anemia hemolítica, o aumento de bilirrubina, y que es menos sensible que el %Hypo o el CHr a los cambios rápidos en la disponibilidad de hierro.

6. RECOMENDACIONES

Con respecto a los estudios mínimos imprescindibles para el diagnóstico de la DH debemos solicitar, al menos, un hemograma completo (con reticulocitos, VCM, HCM y ADE) y un perfil del hierro (con ferritina e IST).

En los casos dudosos, el resto de parámetros descritos, si están disponibles en el laboratorio, nos pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. El frotis de sangre periférica es una prueba que también puede orientar en el diagnóstico de esta entidad, aunque generalmente no es necesario

dado que los parámetros hematimétricos y bioquímicos suelen ser suficientes para confirmar el diagnóstico.

Para monitorizar la respuesta al tratamiento, el parámetro que se normaliza más rápidamente es el CHr. Tras este, se normalizan los reticulocitos. Será siempre necesario confirmar con un estudio del hierro (Ft e IST) la normalización completa de los depósitos del organismo (DH) y no sólo la corrección de la anemia en el hemograma.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219-30.
2. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:303-8.
3. Canals C, Remacha AF, Sarda MP, Piazuolo JM, Royo MT, Romero MA. Clinical utility of the new Sysmex XE2100 parameter –reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia. *Hematologica* 2005; 90:1133–4.
4. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18:319-32.
5. Das S, Philip KJ. Evaluation of iron status: zinc protoporphyrin vis-a-vis bone marrow iron stores. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51:105-7.
6. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:642-9.
7. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46:678-84.
8. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014;124:2569-74
9. Malope BI, MacPhail AP, Alberts M, Hiss DC. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *Br J Haematol* 2001; 115:84-9.
10. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45-51.
11. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011; 64: 281-286.
12. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: Iron deficiency and iron overload . *J Clin Pathol* 2011; 64: 287-296
13. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica* 2006; 91: 727 – 32.
14. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 2001; 131:616S–635S.
15. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion*. 2010;50:1144-55.
16. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113: 5277-86.
17. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot. A concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoietin therapy. *Medical Oncology* 2006; 23:23–36.
18. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T Cavill I, on behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*, 2013; 161:639–48
19. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and Reticulocyte Indices on the LH 750 as Potential Markers of Functional Iron Deficiency. *Anemia* 2010; 2010: ID 625919
20. Urrechaga E. Clinical utility of the new Beckman-Coulter parameter red blood cell size factor in the study of erythropoiesis. *Int J Lab Haematol* 2009; 31:623–9.
21. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.