

Receptores solubles de transferrina como mejor indicador bioquímico para definir deficiencia de hierro

Soluble transferrin receptors as best biochemical test for iron deficiency

► Eugenia María Quintana Guzmán¹, María del Pilar Salas Chaves²

1. Magister Scientiae, Catedrática, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

2. Magister Scientiae, Profesora Asociada, Departamento de Microbiología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Resumen

Con el propósito de valorar el mejor análisis bioquímico como indicador del perfil de hierro en niños preescolares sin anemia se analizaron 149 muestras de niños y niñas con una edad promedio de 4 años de una comunidad urbana marginal y otra rural de Costa Rica a los que se les realizó análisis de hemoglobina, ferritina, receptores solubles de transferrina, protoporfirina eritrocitaria y proteína C reactiva. El 42% de las muestras presentaron un perfil de hierro dentro de los intervalos de referencia. Sin embargo, se detectó deficiencia de hierro en el 30,8% utilizando receptores solubles de transferrina, en un 14% utilizando la protoporfirina zinc eritrocitaria y en un 10% mediante la ferritina sérica. Además, el 16,8% de las muestras mostraron una elevación inespecífica de la ferritina debido a un proceso infeccioso o inflamatorio agudo y el 5% elevación de la protoporfirina zinc eritrocitaria. Se puede concluir que si se cuantifica únicamente ferritina sérica para evaluar perfil de hierro se estaría diagnosticando mal a una proporción importante de la población (16,8%). Si se considera únicamente la protoporfirina eritrocitaria aumentarían en un 19% las muestras deficientes en hierro pero con un 5% de falsas disminuciones. En cambio, si se evalúan los receptores solubles de transferrina se estaría detectando un número mayor de muestras, un 30,8% con perfil bajo de hierro. Por lo tanto, en la experiencia de estos autores resultó de mayor utilidad usar los receptores solubles de transferrina como mejor indicador bioquímico para valorar perfil de hierro, ya que la ferritina y la protoporfirina eritrocítica son sensibles a los cambios circadianos y a la presencia de procesos agudos inespecíficos. Asimismo, de acuerdo a los datos obtenidos, no se consideró necesario utilizar intervalos de referencia según sexo y lugar de residencia en niños y niñas de 4 años ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre sexo y zona urbana marginal y rural para ningún análisis estudiado.

Palabras clave: anemia * hierro * receptores solubles de transferrina * ferritina * protoporfirina eritrocítica * niños * niñas

Summary

With the aim to evaluate the best biochemical analysis of iron status in preschool children without anemia, a hundred and forty-nine samples of boys and girls with an average age of 4 years from an urban marginal community

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

and a rural area from Costa Rica hemoglobin, ferritin, soluble receptors of transferrin, erythrocyte protoporphyrin and C reactive protein were analysed. Forty-two per cent of the samples presented iron status between the reference interval. Nevertheless, iron deficiency was detected in 30.8% of the cases using soluble transferrin receptor, 14% with erythrocyte protoporphyrin and 10% with serum ferritin. In addition, 16.8% of the samples had an unspecified increase in ferritin due to acute infectious or inflammatory process, and 5% of erythrocyte protoporphyrin. It can be concluded that if serum ferritin is quantified solely to evaluate iron status, an important portion of the population (16.8%) would be wrongly diagnosed. If erythrocyte protoporphyrin was considered alone, it would increase the iron deficient samples by 19%, but with 5% of false reductions. However, evaluating the soluble receptors of transferrin we would be detecting a greater number of samples,—30.8% with low iron status. In the experience of the authors, it was of major utility use to use the soluble receptors of transferrin as better biochemical indicators to assess iron status, since ferritin and erythrocyte protoporphyrin are sensible to circadian changes and to the presence of unspecific acute processes. Because of the data obtained, it was not considered necessary to use different reference values for sex or place of residence in four year-old boys and girls because there are no significant statistical differences between sex or residency for any analysis studied.

Key words: anemia * iron * soluble transferrin receptor * ferritin * erythrocyte protoporphyrin * boys * girls

Introducción

Anemia es la disminución de la masa eritrocitaria habitual en relación con el intervalo de referencia según la edad y sexo y para llegar a su diagnóstico se deben considerar la historia clínica del paciente, una exploración física completa y análisis de sangre (1)(2).

Las carencias de micronutrientes constituyen la forma de malnutrición más generalizada del mundo (3). La anemia por deficiencia de hierro afecta al 3% de los niños mayores de 2 años, 3% de los adolescentes y se sabe que el 80% de los niños en los países en desarrollo desarrollarán anemia en los primeros 18 años de vida (4). La deficiencia de hierro continúa siendo una de las carencias nutricionales más frecuentes en los países en desarrollo (5-8). El problema de la anemia es que puede ocasionar retraso en el crecimiento y en el desarrollo del niño, alteraciones de conducta y aumento de la sensibilidad a las infecciones que puede persistir a lo largo de toda la infancia (9).

Las causas de anemia ferropénica se pueden clasificar de acuerdo con su mecanismo de producción, ya sea por aumento de los requerimientos, por aumento de las pérdidas o por aporte insuficiente (10). La deficiencia de hierro ocurre en etapas de severidad creciente; primero ocurre un agotamiento de los depósitos de hierro que se caracteriza por una reducción de la ferritina sérica (deficiencia latente de hierro o depleción de los depósitos). Al progresar la deficiencia se compromete el aporte de hierro a los tejidos caracterizándose por un aumento en los receptores séricos de transferrina y posteriormente reducción de la saturación de la transferrina y un aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria (eritropoyesis deficiente en hierro) (8). En esta etapa se aprecia una reduc-

ción en la síntesis de hemoglobina sin que su concentración disminuya por debajo del límite normal. Por último, la etapa más severa es la de la anemia ferropriva (4).

La mayoría de los niños con anemia son asintomáticos (11) y su diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio. El diagnóstico de anemia es relativamente fácil pero no así el diagnóstico de la deficiencia de hierro con o sin anemia, ya que no hay una prueba única ideal para medir el perfil de hierro.

El estándar de oro para identificar la deficiencia de hierro es una prueba directa, la tinción de una biopsia de médula ósea con azul de Prusia (12). El problema es que la aspiración de médula ósea es un método invasivo, por lo que se utilizan en su lugar pruebas hematológicas y bioquímicas.

Las pruebas bioquímicas detectan la carencia de hierro antes del inicio de la anemia, lo que es útil para evitar los efectos de la deficiencia de hierro. Las mediciones de laboratorio comúnmente utilizadas para estimar el estado de hierro varían en sensibilidad y especificidad y en algunos casos tienen limitado valor diagnóstico debido a que se modifican por otras condiciones, independientemente del estado de hierro, complicando su interpretación (13).

En los últimos años se han obtenido notables avances en el conocimiento del metabolismo del hierro. Un aporte importante fue el descubrimiento del papel de los receptores de membrana de la transferrina en la captación del hierro por las células, su relación con la proteína transportadora y el papel de su receptor soluble como marcador indirecto del hierro disponible para la eritropoyesis (14).

Para el diagnóstico de la deficiencia de hierro se dispone de análisis sencillos y de bajo costo para su tamizaje, como la hemoglobina y el hematocrito, y otros análisis más

complejos y caros para su confirmación como la protoporfirina libre eritrocitaria, los receptores solubles de transferrina y la ferritina sérica.

La concentración de hemoglobina se utiliza como prueba de tamizaje de deficiencia de hierro pero es un marcador tardío, no específico con valor predictivo bajo cuando la prevalencia de anemia ferropénica es baja (4).

La ferritina es un compuesto de almacenamiento para el hierro y la ferritina sérica correlaciona con las reservas totales del organismo. Cuando las reservas de hierro descienden por debajo de 10-12 µg/dL el descenso de ferritina sérica es un marcador temprano de deficiencia de hierro que posee elevada especificidad. La medición de ferritina tiene un valor diagnóstico limitado debido a sus grandes variaciones circadianas y a los numerosos trastornos clínicos que la modifican (15). Diferentes factores como la infección aguda o crónica, deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico, consumo excesivo de alcohol y enfermedades hepáticas producen un aumento significativo de este parámetro (16).

El receptor soluble de transferrina está presente en los reticulocitos y es liberado de la membrana cuando el reticulocito madura. En la deficiencia de hierro se produce un aumento proporcional del número de receptores de transferrina siendo un marcador precoz de deficiencia de hierro que permite diferenciar, además, anemia ferropiva de la anemia de enfermedad crónica (13)(17). El receptor soluble de transferrina ofrece la ventaja, para evaluar el estado de hierro celular, de no alterarse en situaciones de enfermedad aguda o crónica (18).

La protoporfirina eritrocitaria o protoporfirina zinc se forma cuando el zinc se incorpora a la protoporfirina en lugar del hierro en la etapa final de la biosíntesis del hemo. Cuando el hierro es deficiente, la producción de protoporfirina zinc se eleva. La determinación de protoporfirina zinc no unida al hierro puede detectar tempranamente la deficiencia de hierro, antes de que se produzca la anemia (19). La falta de hierro produce un exceso de protoporfirina libre en los eritrocitos y vuelve a su normalidad de 3 a 4 meses después del tratamiento con hierro (11).

Como la sensibilidad y especificidad de los indicadores de laboratorio para estimar el nivel de hierro difieren considerablemente y en algunos casos tienen limitado valor diagnóstico debido a que se modifican por otras condiciones independientes del estado de hierro, se decidió hacer un estudio comparativo en niños preescolares sin anemia para valorar cuál parámetro estudiado es el mejor para indicar el perfil de hierro, a saber entre ferritina, receptores solubles de transferrina y protoporfirina eritrocítica libre.

Materiales y Métodos

Se obtuvieron muestras de sangre sin anticoagulante de 149 niños y niñas sin anemia en edad preescolar de

una comunidad urbana marginal y otra rural de Costa Rica. Las muestras se obtuvieron por punción venosa y se les realizó la determinación de hemoglobina por métodos automatizados convencionales, protoporfirina zinc utilizando un hematofluorómetro convencional, ferritina analizada por un método de radioinmunoensayo (IRMA), receptores solubles de transferrina por un método de inmunoensayo (EIA) y proteína C reactiva por nefelometría.

La hemoglobina se determinó en un equipo automatizado Sysmex SF-3000 (Sysmex Corporation of America, TOA Medical Electronics Co. Ltd., Japón) utilizando los reactivos comerciales SULFOLYSER y CELLPACK. La determinación de la protoporfirina zinc se realizó en un hematofluorómetro AVIV Modelo 206D (Aviv Biomedical Inc., EEUU), utilizando los portaobjetos proporcionados por la misma compañía. La ferritina fue analizada en un equipo Axym (Abbott Laboratories, EEUU) utilizando los reactivos Coat-A-Count Ferritin IRMA de Diagnostic Products Corporation Corporate Offices. Los receptores solubles de transferrina se analizaron por un inmunoensayo de Ramco catálogo número TFC-94 (Ramco Laboratories Inc., Texas, EEUU). La proteína C reactiva se analizó utilizando un analizador de proteínas Turbox plus (Orion Diagnostica, Finlandia) utilizando las cubetas proporcionadas por la casa comercial. La ferritina fue analizada en el Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social y el resto de los análisis se llevaron a cabo en el Laboratorio del Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, que participa en el Programa de Evaluación Externa del Desempeño en Química Clínica del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) y en el Servicio de Aseguramiento Externo de la Calidad (SAEC), Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica, como Control de Calidad Externo. Además, este laboratorio lleva a cabo un Control de Calidad Interno adecuado utilizando los controles necesarios según la metodología realizada.

Se solicitó por escrito el consentimiento informado de los padres para que los niños participaran en el estudio, el cual fue aprobado por el Comité de Ética de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica.

Se utilizaron como valores de corte para establecer deficiencia de hierro una hemoglobina menor o igual a 11,0 g/dL, protoporfirina zinc mayor o igual a 70 µmol P-Z / µmol HEMO, ferritina sérica menor o igual a 12 ng/dL, receptores de transferrina mayores o iguales a 8,5 mg/L y un valor de corte para establecer aumento en la concentración de proteína C reactiva de 5 mg/L.

Se aplicaron pruebas de significancia estadística según diferencia por sexo y lugar de procedencia utilizándose para tal fin la prueba estadística de *t* de Student.

Resultados

En la Tabla I se pueden observar las características de la población estudiada, en total 149 muestras analizadas de niños y niñas sin anemia con una edad promedio de 4 años, de los cuales aproximadamente la mitad fueron varones distribuidos a partes iguales entre zona urbana marginal y zona rural. La otra mitad fueron niñas, 34% de zona rural y 14% de zona urbana.

En la Tabla II se encuentran los datos obtenidos de este estudio. Algunas de estas muestras presentaron alteración de alguno de los análisis bioquímicos realizados, lo que indica que tenían deficiencia de hierro. A todas las muestras se les analizó proteína C reactiva para identificar presencia de infección o inflamación inespecífica aguda y descartar así la posibilidad de que por esta causa la ferritina estuviera enmascarando una posible carencia en los depósitos de hierro y la protoporfirina eritrocitaria, por el contrario, estaría aumentando su concentración a causas no atribuibles a la deficiencia de hierro.

Tabla I. Población estudiada según lugar de residencia, sexo y edad

	Zona rural	Zona urbana-marginal	Total
Niños(%)	38 (25,5)	38 (25,5)	76 (51)
Niñas(%)	51 (34)	22 (15)	73 (49)
Edad en años	4,0	4,0	149 (100)

En la Tabla III se encuentran los valores promedios de los análisis realizados y su respectiva desviación estándar en los niños y niñas según su lugar de procedencia. Se realizó la prueba estadística *t* de Student para cada uno de estos análisis para determinar si había alguna diferencia y en todos los casos esta prueba estadística dio como resultado una probabilidad mayor al nivel de significancia ($p>0,05$). Esto demuestra la inexistencia de diferencia estadísticamente significativa por lo que los valores promedios obtenidos de estos análisis, tanto para niños como para niñas y tanto de zona urbana marginal como rural, se pueden considerar iguales.

Discusión y Conclusiones

Al utilizar indicadores de laboratorio se deben considerar las variaciones que se pueden presentar como los procesos inflamatorios y/o infecciosos agudos o crónicos (20-23), procesos que pueden persistir hasta tres semanas después de su resolución (24). Tanto la ferritina como la protoporfirina zinc son sensibles a estas alteraciones, no así los receptores solubles de transferrina. Algunos investigadores sostienen que los receptores solubles de transferrina cuantifican el hierro funcional con una eficiencia diagnóstica comparable a la histoquímica medular, agregando información cuantitativa que este método no siempre proporciona (14).

Tabla II. Perfil de hierro en niños preescolares sin anemia según análisis bioquímico

	Niños	Niñas	Total
Población (%)	76 (51)	73 (49)	149(100)
Ferritina>12 ng/mL RST<8,5 ng/mL PCR<5 mg/L PPZn<70 µmol P-Z/µmol HEMO	30 (20)	33(22)	63(42)
RST>8,5 ng/mL	26(17,4)	20(13,4)	46(30,8)
PPZn>70 µmol P-Z/µmol HEMO	15(10)	14(9)	29(19)
Ferritina>12 ng/mL PCR>5 mg/L	13(8,7)	12(8)	25(16,8)
Ferritina<12 ng/mL	9(6)	6(4)	15(10)
PPZn>70 µmol P-Z /µmol HEMO PCR>5 mg/L	4(2,7)	4(2,7)	8(5,4)
RST: receptor soluble de transferrina PCR: proteína C reactiva PPZn: protoporfirina zinc eritrocitaria			

Tabla III. Valores promedio y desviación estándar en niños y niñas según lugar de procedencia

Análisis	Zona urbana-marginal		Zona rural	
	X+/-DE niños	X+/- DE niñas	X+/- DE niños	X+/- DE niñas
Hemoglobina	12,97+/- 1,0	13,13+/-0,88	12,5+/- 0,75	12,7+/-0,82
Ferritina	32,48+/-14,53	40,83+/-20,20	31,0 +/-30,39	29,5+/-19,60
RST	7,88+/-1,92	7,51+/-2,76	7,2+/-2,8	6,6+/-2,38
PCR	4,47+/-5,42	7,51+/-2,76	4,70+/-7,34	7,70+/-19,81
PPZn	41,63+/-16,6	45,67+/-16,44	61,0+/-18,25	58,0+/-19,65

X: valor promedio
DE: desviación estándar
RST: receptor soluble de transferrina

PCR: proteína C reactiva
PPZn: protoporfirina zinc eritrocitaria

La protoporfirina libre eritrocitaria aumenta cuando existe una disminución del hierro disponible en el eritroblasto para combinarse con la protoporfirina y formar hemo, por lo que se eleva en la eritropoyesis deficiente de hierro. Al contar con un hematofluorómetro esta medición es sencilla, bastando una gota de sangre, pero valores aumentados también se encuentran en la intoxicación con plomo y en la anemia de la inflamación e infección aguda y crónica (4).

En la deficiencia de hierro tisular se produce un incremento proporcional del número de receptores de transferrina siendo un marcador precoz de deficiencia de hierro. Este receptor tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección de la deficiencia de hierro (13). Este parámetro se eleva en deficiencia de hierro con la gran ventaja de que no se altera en los procesos infecciosos e inflamatorios agudos o crónicos como sí se alteran la ferritina sérica y la protoporfirina libre eritrocitaria (17); por lo tanto, se propone la utilización de los receptores de transferrina como análisis bioquímico ideal para realizar el diagnóstico de deficiencia de hierro.

Del total de 149 niños, 63 (42%) presentaron todos los análisis dentro de los intervalos de referencia indicando adecuado perfil de hierro. Sin embargo, 46 niños presentaron un aumento en los receptores solubles de transferrina correspondiendo al 30,8% de la población estudiada, mostrando deficiencia de hierro a pesar de presentar una hemoglobina normal. Otros 29 niños (19%) presentaron elevación de la protoporfirina zinc eritrocitaria, de los cuales 8 (5%) tenían una proteína C reactiva elevada; esto indica que un 14% de los niños eran deficientes de hierro si se considera únicamente la protoporfirina eritrocitaria. Si se considera únicamente la ferritina sérica sólo el 10% de los niños hubieran sido detectados como deficientes. Además, el 16,8% de los niños presentaron tanto ferritina sérica como proteína C reactiva elevadas lo que significa que 25 de los niños podrían ser considerados como deficientes de hierro por una elevación inespecífica de la ferritina debido a un proceso infeccioso o inflamatorio agudo.

En 1991 se participó en un estudio con población es-

colar de 475 niños del Cantón Central de San José, zona urbana, en donde tampoco se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas para los análisis de hemoglobina, hematocrito, concentración de hemoglobina corpuscular media, hierro sérico, capacidad de fijación de hierro sérico, índice de saturación de la transferrina y protoporfirina unida al zinc (25). En esta oportunidad se establecieron intervalos de referencia para estos análisis sin diferenciar entre los niños y las niñas. Este estudio coincide con el actual en cuanto a que no se deben hacer diferencias por sexo en niños.

Se puede concluir de este estudio que si se cuantifica únicamente ferritina sérica para evaluar perfil de hierro se estaría diagnosticando mal a una porción importante de la población ya que sólo se obtuvo con su medición un 10% de detección de hierro bajo contra un 16,8% de posible enmascaramiento o falsos negativos. Si se considerara únicamente la protoporfirina eritrocitaria aumentarían en un 14% los niños deficientes en hierro. En cambio, al evaluar los receptores solubles de transferrina se estaría detectando un número mayor de niños, un 30,8% con perfil bajo de hierro. Por lo tanto se recomienda utilizar los receptores solubles de transferrina como mejor indicador bioquímico para valorar perfil de hierro, ya que la ferritina y la protoporfirina eritrocítica son sensibles a cambios circadianos y a la presencia de procesos agudos inespecíficos.

La utilidad clínica de la determinación del receptor soluble de transferrina radica en su utilización para diferenciar la anemia por deficiencia de hierro con respecto a otros tipos de anemia, principalmente en países y regiones donde la prevalencia de infecciones es elevada ya que este receptor no se afecta por cambios cíclicos ni por procesos inflamatorios ni infecciosos ni tampoco por enfermedad hepática (20) (21).

De acuerdo con los datos obtenidos no se consideró necesario utilizar intervalos de referencia según sexo y lugar de residencia en niños y niñas de 4 años ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre sexo y zona urbana marginal y rural para ningún análisis estudiado.

CORRESPONDENCIA

DRA. EUGENIA MA. QUINTANA
 Departamento de Análisis Clínicos
 Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica
 Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, SAN PEDRO,
 Montes de Oca, Costa Rica
 Teléfono (506) 25118595, Fax (506) 25115440
 E-mail: eugenia.quintana@ucr.ac.cr

Referencias bibliográficas

1. Comité Nacional de Hematología. Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2009; 107(4): 353-61.
2. Estella J. Orientación diagnóstica de las anemias en Pediatría. Bol Pediatr 2006; 46: 328-33.
3. Fernandez A, Troncoso L, Nolberto V. Estado de nutrición en hierro en una población de 4 a 14 años urbano marginal de Lima. An Fac Med 2007; 68 (2): 1-10.
4. Merino JM. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. Pediatr Integral 2004; VIII (5): 385-403.
5. Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. Arch Argent Pediatr 2008; 106(4): 320-7.
6. Ortega P, Leal J, Amaya D, Chávez C. Anemia y depleción de las reservas de hierro en adolescentes de sexo femenino no embarazadas. Rev Chil Nutr 2009; 36(2): 111-9.
7. Winocur D, Ceriani J, Imach E, Otasso J, Morales P, Gards A. Prevalencia de anemia ferropénica en niños pre-escolares y escolares con necesidades básicas insatisfechas. Medicina 2004; 64: 481-6.
8. Olivares M, Walter K. Consecuencias de la deficiencia de hierro. Rev Chil Nutr 2003; 30: 1-3.
9. Urrestarazu M, Basile F, Sigulem D. Factores de protección para la anemia ferropriva: estudio prospectivo en niños de bajo nivel socioeconómico. ALAN 2004; 54 (2): 1-11.
10. Donato H, Rosso A, Buys C, Rossi N, Rapetti C, Matus M. Anemia ferropénica. Normas de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr 2001; 99 (2) 162-7.
11. Fernández N, Aguirreza B. Anemias en la infancia. Anemia ferropénica. Bol Pediatr 2006; 46: 311-7.
12. Castillo M, Coy LS, Mora A, Oliveros A. Utilidad del índice de transferrina-ferritina en el diagnóstico diferencial de deficiencias de hierro. Nova 2005; 3 (3): 114-5.
13. Barón MA, del Real S, Solano L, Sánchez A. Receptor soluble de transferrina como indicador del estado de nutrición de hierro en preescolares venezolanos. ALAN 2005; 55(3): 1-7.
14. Sandoval M, Aggio M, Roque M. Análisis multiparamétricos para el diagnóstico de la anemia ferropriva. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59: 710-6.
15. Facchini M. La ferritina sérica es ideal para la evaluación de los contenidos férricos del organismo. Obesidad 2005; 16 (2): 22-6.
16. Bocio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, et al. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. ALAN 2003; 53 (2): 1-15.
17. Díaz NB, Lardo MM, Gasparini S, Grinspon D, Cantenys N, Carbía CD, et al. Receptor soluble de transferrina y eritropoyetina en la anemia de los procesos crónicos con y sin deficiencias de hierro. Medicina (Buenos Aires) 2001; 61: 552-6.
18. Aleo E, Gil C, González FA, Villegas A, Valverde F. Receptor sérico de transferrina en niños sanos. Valor diagnóstico en la anemia infecciosa y en la ferropénica. An Pediatr 2004; 60 (5): 428-35.
19. Langini SH, Fleischman S, López LB, Lardo MM, Ortega CR, Martin ML. Utilidad en el post parto de la determinación de protoporfirina eritrocitaria y su relación con el receptor soluble de transferrina. Medicina (Buenos Aires) 2004; 64: 313-9.
20. Lee GR. The anemia of chronic disease. Sem Hematol 1983; 20: 61-80.
21. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizarro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1191-5.
22. Olivares M, Walter T, Cook JD, Llaguno S. Effect of acute infection on measurement of iron status: usefulness of the serum transferrin receptor. Int J Pediatr Hematol Oncol 1995; 2: 31-3.
23. Olivares M, Walter T, Llaguno S. Anemia en infecciones agudas leves. Rev Chil Pediatr 1995; 66: 19-23.
24. Olivares M. Anemia Ferropriva: Diagnóstico y prevalencia. Santiago (Chile): Andromaco; 2001. p.1-28.
25. Quintana E, Alvarado M, Rodríguez W. Valores hematológicos de referencia en niños escolares costarricenses. Rev Cost Cienc Med 1991; 12 (1,2): 25-31.

Aceptado para su publicación el 28 de mayo de 2010