
EL RECEPTOR SÉRICO DE LA TRANSFERRINA. UN PARÁMETRO ÚTIL EN EL
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA DEL ANCIANO

Eva M^a Calvo Beguería

Tesis Doctoral
Universidad de Zaragoza

<http://zaguan.unizar.es>

TDRUZ [Tesis Doctorales en Red Universidad de Zaragoza]



Biblioteca
Universitaria

Universidad Zaragoza

TESIS DOCTORAL

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

EL RECEPTOR SÉRICO DE LA TRANSFERRINA. UN PARÁMETRO ÚTIL EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA DEL ANCIANO

Memoria presentada por :

Dña. Eva M^a Calvo Beguería

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por :

- Dr. Juan I. Pérez Calvo

Profesor Asociado Médico, Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría,
Facultad de Medicina, Zaragoza

***A mis hijas,
a Valen.***

AGRADECIMIENTOS

A Juan I. Pérez Calvo, por sus enseñanzas durante mi periodo de formación como especialista, su estímulo, apoyo y confianza en la realización de este trabajo.

Al Dr. Pedro Vives, por su consejo y ayuda en el proceso de elaboración de esta tesis doctoral.

A la Dra Carla Toyas por su ayuda en la obtención de casos, apoyo y compañerismo.

A la Dra Pilar Bueso por su amistad y buenos consejos.

A la Dra Isabel Gutierrez por su estímulo y su apoyo.

Al Dr. Ángel Lanas por prestarme sus conocimientos demográficos del cáncer colorrectal.

A la Dra María Soledad Romero por su apoyo en las determinaciones del sRTf. Sin ella no hubiera podido ser este trabajo.

A todo el personal del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en especial a Fernando Ruiz, Pilar Samperiz, Manuel Amores, y del Servicio de Infecciosas por su contribución a mi formación como especialista y como persona.

A mis actuales compañeros del Hospital de Barbastro por su apoyo en la recta final de este trabajo.

A todo el personal del Servicio de Laboratorio del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, especialmente a Concha y Carmen, en el análisis de las muestras.

A mis amigos, por su comprensión y paciencia.

A mi familia, en especial a mis padres y hermanas, por ser como son.

A todos aquellos que de una manera u otra han hecho posible el desarrollo de esta tesis doctoral.

ÍNDICE

1. METABOLISMO DEL HIERRO
 - 1.1 INTRODUCCIÓN
 - 1.2 DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO
 - 1.3 REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO
 - 1.3.1 ABSORCIÓN
 - 1.3.2 TRANSPORTE DEL HIERRO
 - 1.3.3 UTILIZACIÓN
 - 1.3.4 RESERVA
 - 1.3.4.1 ERITRONA
 - 1.3.4.2 MACRÓFAGOS DEL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL (SRE)
 - 1.3.4.3 HÍGADO
 - 1.3.4.4 HIERRO DE DEPÓSITO
 - 1.4 REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO
- 2 ESTUDIO DEL METABOLISMO DEL HIERRO
 - 2.1 MAGNITUDES HEMATOLÓGICAS
 - 2.1.1 HEMOGRAMA
 - 2.1.1.1 HEMOGLOBINA
 - 2.1.1.1.1 SIGNIFICADO CLÍNICO
 - 2.1.1.1.2 METODOS ANALÍTICOS
 - 2.1.1.2 HEMATOCRITO
 - 2.1.1.2.1 SIGNIFICADO CLÍNICO
 - 2.1.1.2.2 METODOS ANALITICOS
 - 2.1.1.3 RECuentos CELULARES

2.1.1.4 INDICES ERITROCITARIOS SECUNDARIOS

2.1.1.4.1 VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

2.1.1.4.2 CHCM

2.1.2 RECUENTO DE RETICULOCITOS

2.2 EXAMEN DEL FROTIS SANGUINEO

2.3 MAGNITUDES BIOQUIMICAS

2.3.1 HIERRO

2.3.1.1 SIGNIFICADO CLINICO

2.3.1.2 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA SU DETERMINACIÓN

2.3.2 TRANSFERRINA

2.3.2.1 SIGNIFICADO CLÍNICO

2.3.2.2 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA SU DETERMINACIÓN

2.3.3 FERRITINA

2.3.3.1 SIGNIFICADO CLÍNICO

2.3.3.2 MÉTODOS ANALÍTICOS PARA SU DETERMINACIÓN

2.3.4 RECEPTOR DE LA TRANSFERRINA

2.3.4.1 RECEPTOR CELULAR DE LA TRANSFERRINA

2.3.4.1.1 ESTRUCTURA Y LOCALIZACIÓN

2.3.4.1.2 CICLO INTRACELULAR

2.3.4.2 RECEPTOR SÉRICO DE LA TRANSFERRINA

A/ MÉTODOS ANALÍTICOS PARA SU DETERMINACIÓN

B/ VARIABLES FISIOLÓGICAS QUE AFECTAN AL RECEPTOR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINA

C/ UTILIDADES DEL RECEPTOR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINA EN LA CLÍNICA

D/ EVALUACIÓN DE LA ERITROPÓYESIS

E/ EVALUACIÓN DE LA ERITROPÓYESIS CUANDO COEXISTE DÉFICIT DE HIERRO

F/ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DÉFICIT DE
HIERRO

G/ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ANEMIA
FERROPÉNICA, ANEMIA DE PROCESOS CRÓNICOS Y LA
COEXISTENCIA DE AMBAS

3 ANEMIA

3.1 CONCEPTO

3.2 ANEMIA FERROPÉNICA

3.2.1 FISIOPATOLOGÍA

3.2.2 PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO

3.3 ANEMIA DE PROCESOS CRÓNICOS

3.3.1 FISIOPATOLOGÍA

3.3.2 DIAGNÓSTICO

3.4 ANEMIA EN EL ANCIANO

3.5 ANEMIA EN EL CÁNCER

4 ALGORITMO PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE AF y APC Y LA COEXISTENCIA DE AMBAS.

5 ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA

6 CÁNCER DEL APARATO DIGESTIVO

6.1 CÁNCER COLORRECTAL

6.1.1 INCIDENCIA

6.1.2 MORTALIDAD

6.1.3 PREVALENCIA

6.1.4 CAUSALIDAD

7 JUSTIFICACIÓN

8 HIPÓTESIS DE TRABAJO

9 OBJETIVOS

10 MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 PACIENTES

10.1.1 UNIVERSO POBLACIONAL

10.1.2 UNIVERSO MUESTRAL

10.1.2.1 VARIABLES RECOGIDAS

10.1.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

10.1.2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

10.1.2.4 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES

10.2 MÉTODOS

10.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

11 RESULTADOS

11.1 ESTUDIO DEL RECEPTOR SÉRICO DE LA TRANSFERRINA COMO MARCADOR DE FERROPENIA

11.1.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO (VARIABLES CUANTITATIVAS Y CUALITATIVAS) EN EL GRUPO CONTROL

11.1.2 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN EN EL GRUPO CONTROL

11.1.3 SUBDIVISIÓN POR VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO EN EL GRUPO CONTROL

11.1.4 TABLA DE CONTINGENCIA DEL sRTf CON LA SUBDIVISIÓN POR VCM EN EL GRUPO DE CONTROLES

11.1.5 CURVAS ROC EN EL GRUPO DE CONTROLES

11.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES RECOGIDAS EN AMBOS GRUPOS

11.3 CURVAS COR

11.4 SUBDIVISIÓN POR VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

11.4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO EN PACIENTES
CON ANEMIA MICROCÍTICA

11.4.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO EN PACIENTES
CON ANEMIA NORMOCÍTICA

12 DISCUSIÓN

13 CONCLUSIONES

14 BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

METABOLISMO DEL HIERRO

INTRODUCCIÓN

El hierro (Fe) es uno de los metales más abundantes del planeta. En el organismo lo podemos encontrar en un heterogéneo grupo de proteínas. Es un metal de transición, oscila con facilidad donando o captando electrones entre sus iones Fe_{2+} y Fe_{3+} . Esto le permite actuar indistintamente como donante o aceptor reversible de electrones durante el metabolismo celular.

El Fe en el organismo participa como catalizador de muchas reacciones enzimáticas necesarias para el desarrollo, diferenciación y proliferación celular. Desempeña un papel fundamental en el transporte de oxígeno como componente metálico del grupo hemo de la hemoglobina (Hb) y mioglobina.

Este metal en su forma libre es fácilmente oxidado en medio acuoso, originando radicales de oxígeno potencialmente nocivos. Por este motivo en todos los organismos vivos el Fe se encuentra estrechamente vinculado a proteínas u otros complejos orgánicos, y sólo existen cantidades mínimas de Fe tisular libre. Su homeostasis depende del equilibrio entre la absorción intestinal y el control de las reservas.⁴⁹

1.2 DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO

En el hombre la cantidad de Fe total del organismo oscila entre 3 y 4 g. En su mayoría (78%) está contenido en la Hb (2/3 partes), la mioglobina y los citocromos. El 22% restante se halla formando parte de la ferritina, hemosiderina, la transferrina y proteínas no hemínicas.

El organismo humano, una vez completado su desarrollo corporal y la masa eritrocitaria propia del adulto, tiende a mantener la cantidad total de Fe constante, en continua recirculación interna pero con un intercambio mínimo del metal con su entorno.

En el adulto, los ingresos deben equilibrar exactamente las pérdidas.

Una dieta normal aporta 1 y 1,5 mgr. de hierro al día, cantidad similar a la que se pierde fisiológicamente por la descamación epitelial, el sudor y la saliva.

La práctica totalidad del hierro necesario para la eritropóyesis, el 95-98%, (la formación de 1 ml de eritrocitos precisa, aproximadamente, 1 mg de hierro, por lo que la eritropóyesis consume diariamente 20 y 25 mg) procede de las reservas (macrófagos del bazo, hígado y medula ósea) y solo del 2 al 5%, de la absorción intestinal⁸³. Así pequeños aumentos en las pérdidas o necesidades diarias de hierro pueden precipitar la aparición de ferropenia⁵⁰.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO (HOMEOSTASIS)

La homeostasis del hierro requiere la acción coordinada de cuatro procesos diferentes: absorción, transporte, utilización y reserva.

ABSORCIÓN

La absorción del Fe procedente de la dieta, se lleva a cabo en el duodeno y yeyuno proximal. La absorción del Fe por los enterocitos debe equilibrar la cantidad que pierde el organismo y disponer de la capacidad de incrementar estos ingresos en caso de demandas aumentadas.

La cantidad absoluta de Fe absorbido en la luz intestinal depende de dos factores: la tasa de absorción del enterocito, y la concentración y forma química del Fe en la dieta.

La tasa absorptiva del enterocito la condiciona la situación de balance neto de Fe del organismo y el grado de eritropóyesis.⁸⁴

TRANSPORTE DEL HIERRO

La sangre constituye el medio de transporte del Fe, que circula unido a una proteína del plasma, la transferrina (Tf).

La concentración plasmática de transferrina oscila entre 250 y 450 microgr/dl.

La Tf sólo puede ligar los átomos de Fe cuando éstos se encuentran en forma de ion férrico (Fe^{3+}); en contraste, para atravesar las membranas celulares precisa encontrarse en forma ferrosa (Fe^{2+}).

De esta manera, el paso del Fe de cualquier tipo de célula a la Tf, vía común del transporte de Fe, requiere la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} en la superficie de

la membrana celular. El proceso está catalizado por dos proteínas, que actúan como ferrioxidasas, la ceruloplasmina o la hefestina⁵⁰.

La ceruloplasmina predomina en la mayoría de los tejidos excepto en la célula intestinal.

Los macrófagos responsables de la hemocateresis (mecanismo por el cual se reutiliza el Fe presente en la Hb de los hematíes senescentes) dependen exclusivamente de la ceruloplasmina para la incorporación del Fe a la Tf.

La mayoría de los tejidos pueden ceder o captar Fe de la Tf según las necesidades o el momento del ciclo celular⁸⁵.

En condiciones normales, la mayor parte del Fe transportado por el plasma lo hace ligado a la Tf, pero una pequeña fracción, conocida como hierro no ligado a la transferrina (HNL), lo puede hacer por otros mecanismos secundarios, no bien conocidos.

UTILIZACIÓN

El Fe circulante ligado a la Tf es cedido a los tejidos por un proceso mediado por un receptor de membrana específico para la Tf, presente en todos los tejidos, denominado receptor de la Tf o RTf (CD71).

El RTf está expresado virtualmente en todas las células nucleadas aunque su expresión es particularmente elevada en los precursores eritroides (eritroblastos y reticulocitos), placenta e hígado, órganos que captan grandes cantidades de Fe.

El RTf es una glucoproteína integral, compuesta por dos subunidades, unidas por un puente disulfuro. Cada subunidad puede fijar una molécula de Tf. Su síntesis se activa por la ferropenia e inhibe por el grupo hemo. El número de RTf en la membrana celular constituye el determinante principal del aporte del Fe a la célula.

La utilización del hierro transferrínico por las células se realiza siguiendo el siguiente esquema⁵⁰:

Una vez que la Tf se une al RTf, el complejo es internalizado en una vacuola recubierta de clatrina, denominada siderosoma, el Fe se desprende de la Tf y es reducido, siendo liberado al citoplasma.

Tras la liberación del Fe, la Tf y el RTf son reciclados intactos a la superficie de la célula (RTf) o liberados al plasma (Tf) para ser reutilizados.

La endocitosis de la Tf por los eritroblastos se halla inversamente relacionada con la síntesis del grupo hemo, de forma que cuando éste disminuye (ferropenia) se favorece la entrada de hierro a los eritroblastos y cuando aumenta, ésta disminuye.

El RTf se halla en la membrana asociado a un complejo compuesto por la proteína HFE y la Beta-microglobulina, este complejo modifica la afinidad del RTf para la Tf.

Una pequeña fracción del RTf de la membrana es escindida y liberada al plasma; su concentración sérica es proporcional a la cantidad total de RTf en el organismo⁷⁵.

Como el 80% de la masa total de RTf se encuentra en el tejido eritroide, la determinación de RTf libre en suero es una medida indirecta del número de RTf en la eritrona.

RESERVA

ERITRONA

El órgano eritroide o eritrona comprende todos los precursores eritrocitarios alojados en la médula ósea y los hematíes circulantes. En condiciones basales, la eritrona repone continuamente los hematíes senescentes destruidos por el sistema reticuloendotelial (SRE) en el proceso fisiológico de hemocateresis.⁵⁰

La eritrona por tanto, debe producir unos 2×10^{11} hematíes o, lo que es lo mismo, 65g de Hb o 40ml de sangre diariamente en el varón adulto, para lo que se necesita unos 23 mg de Fe diarios.

Los precursores eritroides requieren por tanto grandes cantidades de Fe para la síntesis de Hb, razón de la gran concentración de RTf en su membrana y su avidez por este metal.

El Fe citoplasmático liberado del siderosoma es rápidamente dirigido hacia la mitocondria, donde tiene lugar la síntesis del grupo hemo de la Hb y la incorporación del Fe al grupo hem.

En condiciones normales sólo mínimas cantidades del Fe citoplasmático se derivan hacia la ferritina (Ft), el compartimento de depósito.

MACRÓFAGOS DEL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL (SRE)

La fagocitosis y eliminación de los hematíes senescentes (hemocateresis) se lleva a cabo en macrófagos del SRE presentes en hígado, bazo y médula ósea.⁵⁰

En condiciones basales, la mayor parte del Fe ingresado por fagocitosis es devuelta al plasma, en cuantía de unos 22 mg/día.

En situaciones de exceso de hierro, hasta un 80% del Fe derivado de la destrucción eritrocitaria puede ser almacenado por el macrófago. Éstos apenas captan Fe por la vía de la Tf.

HÍGADO

Posee una importante fracción de macrófagos especializados en la hemocateresis. En condiciones basales, el trasiego de Fe entre el hepatocito y la Tf es de unos 5mg diarios pero es muy variable.

Recientemente se ha descubierto la existencia de otra proteína que puede unir Tf, es el receptor de la transferrina tipo 2 (RTf2).

El RTf2 es una proteína transmembrana que posee un 66% de homología con el RTf, que se encuentra casi exclusivamente en el Hígado. Este receptor es capaz de unir Tf y de transportar hierro. Su función en el metabolismo del hierro no está bien conocida. Anomalías en este receptor dan lugar a la hemocromatosis hereditaria tipo 3 o mediterránea.⁹⁵

HI ERRO DE DEPÓSITO

El sistema de almacenamiento del Fe es la Ferritina, que facilita una forma de Fe de depósito no tóxico para la célula y de fácil disponibilidad en caso de necesidad.

Todas las células del organismo son capaces de sintetizar Ft para esta finalidad. Algunos órganos como el hígado y el SRE, sintetizan grandes cantidades de Ft y acaparan más del 90% del Fe de depósito del organismo.

REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL HIERRO

Se ha podido determinar que es la concentración intracelular de Fe lo que determina la tasa de síntesis de muchas de las proteínas que intervienen en los procesos descritos hasta ahora, entre ellas la ferritina, el receptor de la transferrina, la transferrina, etc..

ESTUDIO DEL METABOLISMO DEL HIERRO

MAGNITUDES HEMATOLOGICAS

La detección y el estudio inicial de las anemias se basa en el perfil hematológico básico.

Este perfil consiste en 3 pruebas básicas: hemograma, examen morfológico del frotis sanguíneo y recuento de reticulocitos.

HEMOGRAMA

El hemograma informa de la concentración de la hemoglobina, hematocrito y recuentos celulares (hematíes, leucocitos y plaquetas). Y también de los llamados índices eritrocitarios secundarios: volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).

Hemoglobina

La hemoglobina es el componente mayoritario de los eritrocitos maduros y su función principal en el organismo es la oxigenación de los tejidos.

Estructuralmente, es una proteína de 68 KDa, formada por cuatro cadenas de globina y cuatro grupos hemo. Cada cadena está unida a un grupo hemo mediante enlace no-covalente y entre las cuatro organizan un tetrámero que coordina un átomo de hierro.

El adulto normal posee genes que codifican la síntesis de tres tipos de hemoglobina: hemoglobina A (aproximadamente 96%) formada por dos cadenas α y dos β , hemoglobina A₂ (alrededor del 2,6%) formada por dos cadenas α y dos cadenas δ y hemoglobina F (menos del 1,5%) formada por dos cadenas α y dos cadenas γ .

Los defectos congénitos de la hemoglobina se deben a mutaciones en alguno de estos genes. En general, se transmiten con carácter autosómico dominante o codominante.

- *Significado Clínico*

La determinación de la concentración de la hemoglobina es uno de los procedimientos más fiables de los que se dispone para el diagnóstico de anemia.

- *Métodos Analíticos*

Aunque existen otros métodos, el más utilizado es el de la cianometahemoglobina. Entre sus ventajas destacan su gran precisión y fiabilidad.

Hematocrito

El hematocrito es la relación del volumen de eritrocitos con el de la sangre total. Se expresa como un porcentaje.

- *Significado Clínico*

En la interpretación de esta magnitud, al igual que sucede con la concentración de hemoglobina y con el número de hematíes, hay que tener en cuenta la edad y el sexo. Un valor por debajo de lo normal indica anemia, mientras que un valor por encima indica policitemia.

El hematocrito refleja la concentración de hematíes, no su masa total. Así, pueden encontrarse valores bajos, por aumento del volumen sanguíneo y la consecuente hemodilución, en mujeres embarazadas, sin que la cifra total de eritrocitos circulantes esté reducida.

También en pacientes con hemoconcentración, es posible encontrar valores normales o incluso elevados de hematocrito, a pesar de que la masa total de hematíes esté considerablemente disminuida debida a pérdidas.

Tampoco, esta determinación es fiable para valorar la anemia inmediatamente después de una transfusión o de una hemorragia.

- *Métodos Analíticos*

Se puede determinar de forma indirecta, como el producto del VCM por el recuento de hematíes, o directamente por centrifugación.

Recuentos Celulares

Incluye el recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas. Actualmente se determinan gracias al empleo de contadores electrónicos.

Los tres recuentos se expresan como células por unidad de volumen de sangre. El Internacional Comité for Standardization in Hematology recomienda que la unidad sea el litro.

Índices Eritrocitarios Secundarios

Se obtienen relacionando el hematócrito con el número de hematíes y la concentración de hemoglobina. Los autoanalizadores los calculan sistemáticamente.

- Volumen Corpuscular Medio (VCM)

Informa sobre el valor medio del volumen de cada hematíe. Sobre este parámetro se basa la actual clasificación morfológica de las anemias.

Permite clasificarlas en tres grandes grupos: Macroscíticas (VCM > 98fL), Normocíticas (VCM entre 82 y 98 fL) y Microscíticas (VCM < 82 fL).

La presencia de microcitosis, contrariamente a lo que sucede en la macrocitosis, que puede tener múltiples orígenes, en la práctica se debe a dos causas fundamentalmente: ferropenia y talasemia.

- Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)

Se refiere al contenido medio de hemoglobina en cada eritrocito. Su valor normal se sitúa entre 28 y 32 picogramos. Esta disminuida en las anemias microscíticas, lo que corresponde al criterio morfológico de hipocromía. Y se encuentra aumentada en las macroscíticas.

- Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM)

Informa sobre el contenido medio de hemoglobina por mL de eritrocitos, relaciona pues el VCM con la HCM. Sus valores normales se encuentran entre 32 y 36%.

EXAMEN DEL FROTIS SANGUÍNEO

RECuento DE RETICULOCITOS

Los Reticulocitos son hematíes inmaduros, sin núcleo, que contienen ácido ribonucleico (RNA).

En sangre periférica, tardan aproximadamente un día en perder su RNA y convertirse en eritrocitos. Su recuento proporciona información sobre la producción de eritrocitos. Para su determinación se usa la tinción de azul de metileno, que hace precipitar el RNA.

MAGNITUDES BIOQUÍMICAS

Las magnitudes bioquímicas utilizadas, con mayor frecuencia, en el estudio de la anemia son: hierro, transferrina, índice de saturación de la transferrina, ferritina. En algunos estudios, actualmente, incluyen el receptor sérico de la transferrina.

HIERRO

En la práctica su determinación de forma aislada es poco fiable. En su mayor proporción esta unido a la transferrina.

Asimismo, está sujeto a una gran variabilidad biológica debido al sexo, al ritmo circadiano (su concentración es máxima por la mañana y mínima por la noche) y otros ritmos cíclicos, al embarazo ⁸¹.

- *Significado Clínico*

Su concentración esta disminuida en la anemia ferropénica y en la de procesos crónicos, también en enfermedades con hipoproteinemia intensa, policitemia vera y hemosiderosis pulmonar idiopática.

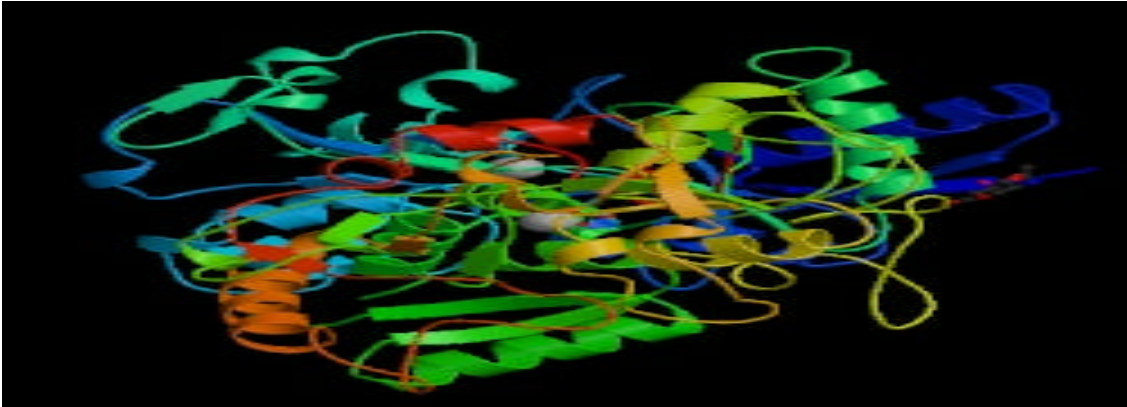
Por el contrario esta aumentada en las hepatopatías, la hemocromatosis, el alcoholismo.

Estará aumentado en aquellas situaciones en las que la médula ósea no puede utilizar el hierro para la síntesis de hemoglobina, como sucede en la anemia megaloblástica, las talasemias y las anemias asociadas a la existencia de hemoglobinas anormales o la hemólisis.

- *Métodos Analíticos para su Determinación*

El método más utilizado es el automatizado colorimétrico con ferrozina sin precipitación de proteínas.

TRANSFERRINA (Tf)



Es una glucoproteína 80 KDa de peso molecular y configuración bilobulada. La vida media de la Tf en la circulación es de 8 días y su principal órgano productor es el hígado.

Esta síntesis está regulada por la concentración del hierro intracelular, así, cuando ésta baja, la Tf plasmática aumenta.

Cada molécula de Tf es capaz de fijar dos átomos de Fe en forma oxidada (Fe^{3+}) de forma que la molécula de Tf puede circular en forma diférrica, con 2 átomos de Fe, monoférrica, con un átomo de Fe o como apotransferrina, con ninguno, es decir con 100%, 50% o 0% de "saturación". La proporción de cada una de estas tres formas de Tf depende de la cantidad de hierro del organismo.

La concentración plasmática de transferrina oscila entre 250 y 450 microgr/dl. Su vida media es de 8 a 12 días.

La capacidad de fijación de hierro (CTFH) expresado en mg/dl, se calcula a partir del valor de la Tf sérica, multiplicándola por 1,4. Expresa la cantidad total de Fe en plasma en el caso de que todas las moléculas de Tf portasen 2 átomos de Fe.

El índice de saturación de la transferrina (IST) parámetro que se refiere al grado de saturación de la Tf por el hierro. Su cálculo se realiza dividiendo la sideremia por el CTFH todo ello por 100. Su valor normal esta entre 20 y 50%. Se considera que la eritropóyesis es ferropénica cuando disminuye por debajo del 16%

La Tf sólo puede ligar los átomos de Fe cuando éstos se encuentran en forma de ión férrico (Fe^{3+}); en contraste, para atravesar las membranas celulares precisa encontrarse en forma ferrosa (Fe^{2+}). De esta manera, el paso del Fe de cualquier tipo de célula a la Tf, vía común del transporte de Fe, requiere la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} en la superficie de la membrana celular. El proceso esta catalizado por una de estas dos proteínas, que actúan de ferrioxidasas, la ceruloplasmina o la hefestina.

La regulación de sus niveles séricos depende de la biodisponibilidad del hierro. De forma que su síntesis aumenta en la deficiencia de hierro.

- *Significado Clínico*

La concentración de transferrina informa de la cantidad máxima de hierro que puede ser transportada. Su determinación, en suero o plasma, es de utilidad principalmente para el diagnóstico diferencial del tipo de anemia y para la monitorización de su tratamiento.

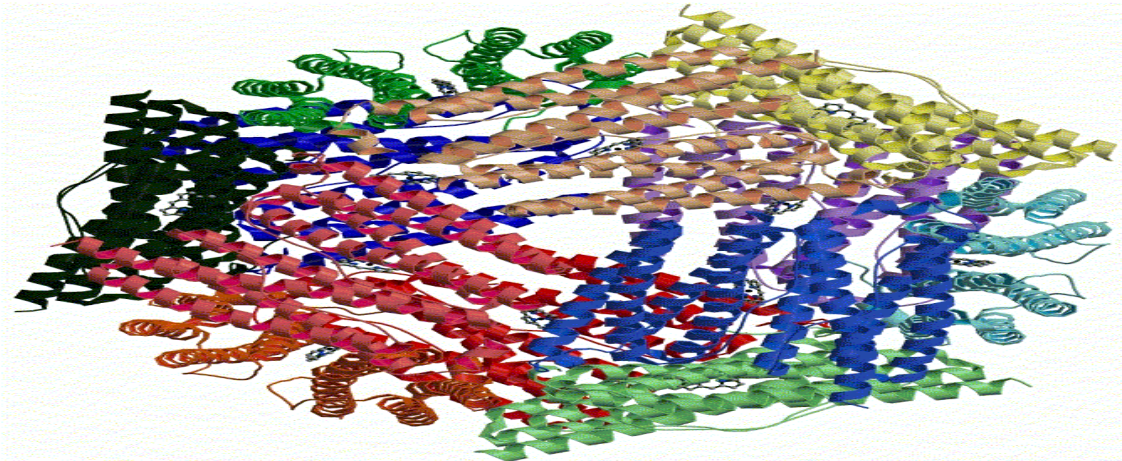
Son numerosos los factores que influyen en la concentración plasmática de la transferrina. Entre otros, el ciclo menstrual, el uso de anovulatorias y la gestación, incluso cuando las reservas de hierro no están alteradas.

El déficit de hierro se asocia a un aumento de la transferrina. Por otra parte, la Tf se comporta como un reactante de fase aguda negativo y disminuye en suero en los procesos inflamatorios o malignos. Su síntesis disminuye en las hepatopatías crónicas severas y en la malnutrición.

- *Métodos Analíticos para su Determinación*

Los más utilizados son la turbidimetría y la nefelometría. De los dos, en nuestro medio, se utiliza con mayor frecuencia el método turbidimétrico.

FERRITINA (Ft)



Es una macroproteína de peso molecular 440 KDa, está constituida por 24 subunidades, 12 cadenas pesadas (H) y 12 ligeras (L) agrupadas formando una esfera hueca en cuyo interior se puede almacenar hasta 4500 átomos de Fe.

Cuando el Fe intracelular acumulado es cuantioso, parte del mismo se almacena en el seno de la hemosiderina, proteína amorfa que constituye una forma de depósito de Fe no soluble y de acceso menos rápido que la Ft.

Una pequeña fracción de la Ft sintetizada es glucosilada y segregada al plasma, donde se encuentra libre en concentración proporcional al total de la Ft intracelular del organismo, de forma que cada microgr/L de ferritina plasmática corresponde aproximadamente a 8-10 mg de hierro celular.

- *Significado Clínico*

La medida de la Ft sérica (oscila entre 12 y 300 microgr/L) constituye una determinación muy útil de los depósitos de Fe del organismo. Debido a ello, su principal aplicación clínica reside en su capacidad para evaluar los depósitos férricos en la médula ósea, evitando la realización de exploraciones invasivas.

Entre los factores que influyen en la concentración sérica de ferritina se encuentran: el sexo, las donaciones de sangre, el contenido de hierro de la dieta, el nivel socioeconómico y el acceso a la atención sanitaria.

Por otra parte hay situaciones donde existe una hemodilución, como ocurre en el embarazo, donde los niveles de ferritina no serán reales.

La determinación de ferritina tiene sus limitaciones. Entre ellas, destaca que la ferritina es un reactante de fase aguda positivo, es decir, su concentración sérica aumenta en presencia de un proceso inflamatorio y/o infeccioso.

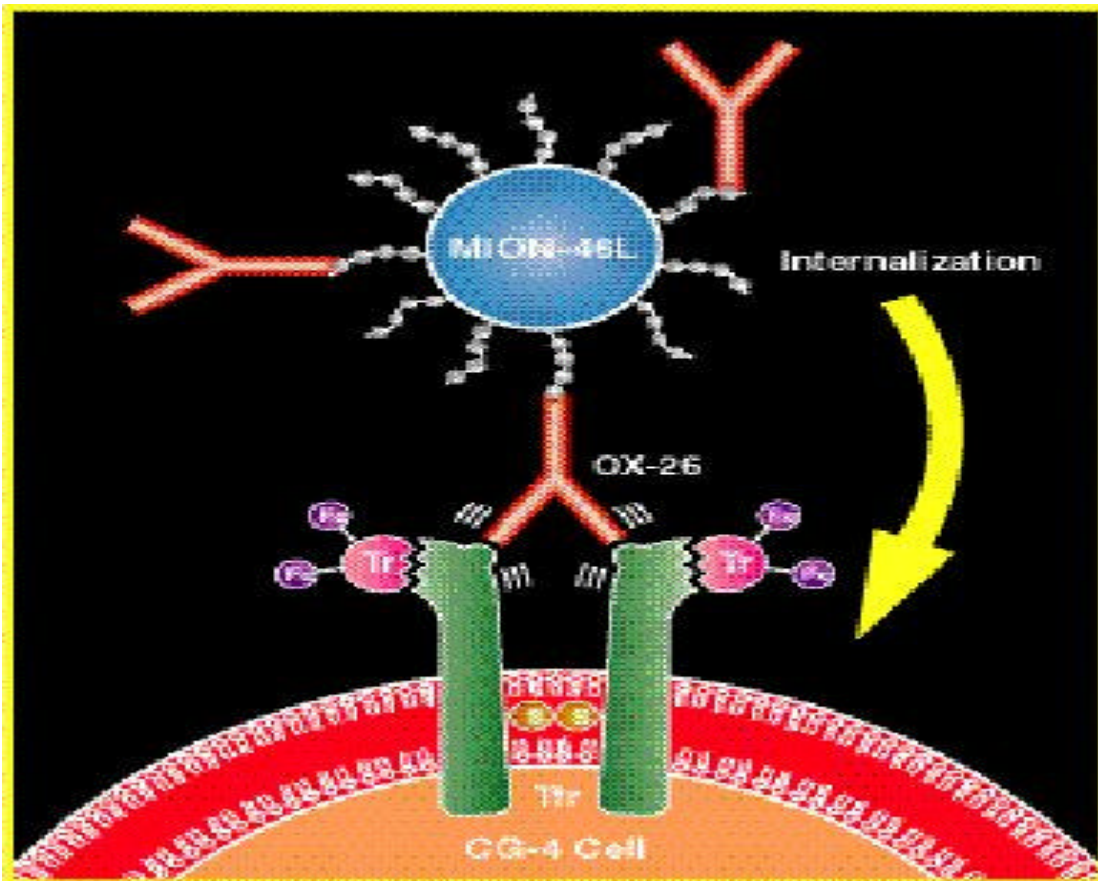
Otras enfermedades en las que la concentración de ferritina puede aumentar son la hemocromatosis, las hepatopatías, las enfermedades crónicas, los procesos hematológicos malignos, tras la ingesta de etanol o en enfermos politransfundidos.

- Métodos analíticos para su determinación

Los métodos más utilizados para su determinación son: la turbidimetría, nefelometría e inmunoradiometría (IRMA). De los tres, en nuestro medio, el método turbidimétrico se utiliza con mayor frecuencia.

RECEPTOR CELULAR DE LA TRANSFERRINA

- Estructura y Localización



Es una glicoproteína de membrana compuesta por dos subunidades idénticas, de 95 KDaltons de peso molecular, que están unidas por puentes disulfuro. Cada subunidad se une a su vez, con una molécula de transferrina, de 80 KDaltons.

El receptor de la Transferrina (RTf) está fijado firmemente en la membrana celular. Cada subunidad posee un pequeño dominio citoplasmático interno, una gran región hidrofóbica situada en el interior de la membrana celular, y una gran cadena polipeptídica extracelular C-terminal. Es la puerta de entrada del hierro en la célula.

Su afinidad por el ligando, depende de la forma química de presentación. Es máxima para la transferrina diférrica, moderada para la monoférrica y nula para la apotransferrina.

El gen del RTf se encuentra situado en 3q 29, próximo al gen de la transferrina y de otras proteínas del mismo grupo (lactoferrina, melanotransferrina..) ⁹⁶.

El RTf está presente en todos los tejidos, aunque en distintas cantidades. La densidad de RTf que expresa la célula en su superficie, es proporcional a los requerimientos de hierro por ésta, y constituye el determinante principal del aporte de hierro. ⁵⁰

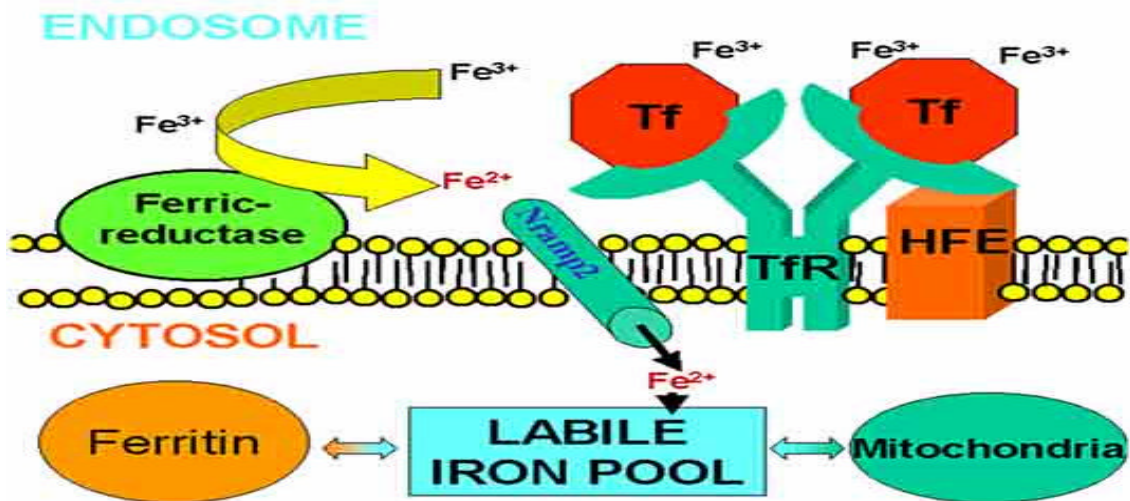
Su expresión es especialmente elevada en las células de los órganos que captan grandes cantidades de hierro, como el hígado y la placenta, y es máxima en las células que son capaces de sintetizar hemoglobina: los precursores eritroides y eritrocitos.

Excepto en el embarazo, el tejido que posee el 70-80% del RTf es la médula ósea eritroide (Eritrona).

Los dos factores que modulan la cantidad de receptor celular y por consiguiente la cantidad de receptor circulante son el estado del hierro intracelular y la actividad eritropoyética.

Así pues, los valores de RTf se encontrarán elevados en casos de ferropenia y eritropóyesis aumentada y, por el contrario, estarán disminuidos en situaciones de aplasia medular o sobrecarga de hierro. ⁸⁸

- Ciclo Intracelular



Los receptores localizados en la superficie celular captan el complejo formado por el hierro-transferrina. Todo ello se internaliza por endocitosis en la célula, formando un endosoma, siderosoma.

En el espacio intracelular por acidificación del medio, el hierro pierde su afinidad por la transferrina y se libera en el citoplasma en forma de hierro oxidado (Fe^{2+}).

La apotransferrina unida todavía al receptor vuelve a la superficie, liberándose ésta y reciclándose el receptor.

RECEPTOR SÉRICO DE LA TRANSFERRINA

Un pequeño número de receptores de la transferrina celulares se escinden y circulan en forma libre en el plasma denominándose, cada uno de ellos, receptor sérico de la transferrina (sRTf).²

Fueron *Kohgo et al.*, los primeros en describir la presencia del receptor de la transferrina libre en sangre usando un método inmunológico. Estos primeros estudios demostraron que la concentración en sangre del sRTf era proporcional a la concentración total del receptor celular del organismo.³

*Shih et al.*³ aislaron la proteína de la sangre utilizando anticuerpos monoclonales y cromatografía. La proteína purificada es más pequeña que la porción celular del receptor, lo cual indica que el sRTf es un fragmento

soluble del receptor compuesto por los primeros 100 aminoácidos. Se obtiene por proteólisis a través de una enzima proteasa localizada en el endosoma de membrana.

- *Métodos Analíticos para su Determinación*

En el momento actual, la utilidad clínica del sRTf esta limitada por las discrepancias en su valor, debidas al método de laboratorio usado para la determinación de la proteína.

Sin embargo, se ha demostrado que a pesar de la diferencias en el rango de valores normales, los cambios encontrados en la concentración del sRTf en diferentes enfermedades, se pueden observar independientemente del método de determinación utilizado.

- *Variables Fisiológicas que afectan al sRTf*

Es interesante nombrar dos estudios que demuestran que no hay diferencias por sexo:

*Flowers et al.*⁴ tras excluir a los pacientes con déficit de hierro, determinan los valores del sRTf en 37 hombres sanos (5.7 ± 1.4 mg/l) y 45 mujeres sanas (5.6 ± 1.0 mg/l), no encontrando diferencias significativas.

Posteriormente, *Cook et al.*⁵ usando un método de determinación diferente, obtienen un valor medio de sRTf en 80 mujeres sanas de 1.5 ± 1.0 mg/l comparado con 1.7 ± 0.5 mg/l en 124 hombres sanos. Estos estudios han demostrado que el sRTf tiene una distribución normal.

A diferencia de la ferritina sérica, no se aprecia influencia en el sRTf por la edad⁶.

*Allen et al.*⁷ estudian la concentración del sRTf en 225 adultos sanos, No se encuentran diferencias significativas en la distribución por sexo y edad. Sin embargo, las personas de raza negra tuvieron un 9% más alto el valor del sRTf que los de otra raza. Los autores lo relacionan con la diferente concentración de hemoglobina entre los dos grupos. Otra diferencia hallada en el estudio esta relacionada con la altitud. Los sujetos que vivían en altitudes mayores, presentaban un 9% más en el valor del receptor que aquellos que viven sobre el nivel del mar. Podría explicarse por el aumento de la eritropoyesis producida por la altitud.

- *Utilidades del sRTf en la Clínica.*

Evaluación de la Eritropóyesis

En la evaluación de la eritropóyesis, el "gold estándar" es el estudio citológico de la médula ósea. Sin embargo es un método cruento y de elevado coste.

El sRTf es un parámetro cuantitativo, fiable y preciso, de la evaluación de la eritropóyesis.

Siempre que se excluya el déficit de hierro, cualquier aumento en la concentración del sRTf es directamente proporcional al número de eritrocitos en médula ósea.

Esto fue demostrado por *Huebers et al.*⁸ quienes midieron la eritropóyesis total en 148 pacientes con una amplia variabilidad de enfermedades de la serie roja, comparándolo con la concentración del sRTf en sangre.

*Bowen et al.*⁹ combinaron los valores del sRTf con el número de Reticulocitos absoluto, observando que proporcionaba una medida cuantitativa de la eficiencia de la eritropóyesis.

En las enfermedades de la serie roja, caracterizadas por una eritropóyesis ineficaz, tales como, síndromes mielodisplásicos, anemias megaloblásticas o talasemias, los reticulocitos varían poco, mientras que el sRTf aumenta.

En resumen, descartado déficit de hierro, un aumento significativo en la concentración del sRTf combinado con un índice de reticulocitos normal, define la existencia de una eritropoyesis ineficaz¹⁰

*Petterson et al.*¹¹ determinan los niveles de sRTf en pacientes con Artritis Reumatoide tras tratamiento con (rHuEPO) observando un aumento significativo en su concentración. Esto también se observó, en niños prematuros, a los cuales se les había administrado rHuEPO¹².

La respuesta del sRTf a la rHuEPO ha sido propuesta como medida objetiva, puesto que es cuantificable, de la respuesta hematológica a la rHuEPO en pacientes con insuficiencia renal crónica^{13,14} y en pacientes con cáncer¹⁵. *Gareau et al.*¹⁶ proponen control del dopaje en atletas utilizando la concentración del sRTf.

Evaluación de la Eritropóyesis cuando coexiste Déficit de Hierro

Una importante proporción de anemias que se ven en la práctica clínica, se caracterizan por un aporte disminuido de hierro a la médula ósea.

Se podrían definir dos grandes categorías de anemias por eritropóyesis deficiente en hierro: La Anemia Ferropénica (A.F.) y la Anemia de Procesos Crónicos (A.P.C.)

Analíticamente observamos, según el tiempo de evolución, una disminución de la concentración de hierro sérico y de la saturación de la transferrina.

Si el déficit de hierro perdura en el tiempo, una disminución de la protoporfirina libre en los eritrocitos e hipocromía. Expresión de una eritropóyesis ineficaz por déficit de hierro.

Posteriormente, aparecerá la microcitosis, definida por un volumen corpuscular bajo y el aumento de la protoporfirina eritrocitaria.

Ambos se pueden usar como screening de eritropóyesis deficiente en hierro. Sin embargo, no son específicos, pues aparecen en enfermedades hematológicas con niveles de hierro elevados, tales como la Talasemia, la Anemia Sideroblástica, etc.

La respuesta fisiológica de las células ante el aporte disminuido de hierro por la transferrina es aumentar la síntesis de receptor de la transferrina celular, para que este compita más eficazmente por el hierro del medio. Consecuentemente, aumentará la concentración sérica del sRTf, de forma proporcional.

Con raras excepciones, el déficit de hierro, es la única entidad que produce una elevación significativa del sRTf. Otras enfermedades son las relacionadas con la expansión de la serie eritroide medular.

Diagnóstico del Déficit de Hierro

La concentración en sangre del sRTf se eleva de forma importante en pacientes con ferropenia¹⁰⁹. Su valor numérico depende del método de determinación utilizado.

*Sears et al.*¹⁷ realizan un estudio multicéntrico que incluye 206 pacientes anémicos, comprobado con examen de médula ósea.

En dicho trabajo, la especificidad de la ferritina fue del 100%, para un valor por debajo del rango normal, y la sensibilidad del 11%, comparada con una especificidad del 68% para el sRTf y una sensibilidad de 69%.

Cuando limitan el estudio a los pacientes con ferritina entre los valores de referencia, se encuentra una sensibilidad de 72% y una especificidad del 95%.

El sRTf es útil también, en la detección de déficit de hierro sin anemia. Situación definida por, niveles de ferritina sérica bajos, sideremia baja, disminución de la saturación de la transferrina o aumento de la protoporfirina eritrocitaria.

*Skikne et al.*¹⁸, realizan sangrías periódicas en sujetos sanos, determinando la concentración de la Ferritina y del sRTf. Observan una disminución de la ferritina paralela a la depleción de los depósitos.

El sRTf es el parámetro de laboratorio que primero aumenta, proporcionalmente al déficit de hierro, antes de la aparición de anemia clínica. El resto de parámetros utilizados habitualmente, no lo hacen.

La ferritina de forma inversa al sRTf, nos marcaría la depleción de hierro por parte de los tejidos.

En el estudio anterior se plantean el cálculo de la Ratio entre sRTf/Ft, concluyen que una Ratio de 500, supondría el punto de corte que identificaría la depleción de los depósitos de hierro

Otra aplicación clínica importante del sRTf es la identificación de anemia ferropénica durante el embarazo.

La evaluación del estado del hierro durante el embarazo constituye un problema clínico. El embarazo altera los valores de los parámetros habituales, utilizados en el estudio de la anemia.

Durante el embarazo se produce una anemia dilucional. La mayoría de las embarazadas presentan ferritina en sangre disminuida, incluso en ausencia de anemia.

Hay descritos en la literatura estudios de los niveles de sRTf en embarazadas, que demuestran su utilidad diagnóstica del déficit de hierro en estas pacientes⁸².

Diagnóstico diferencial entre Anemia Ferropénica (A.F.) y Anemia de Procesos Crónicos (A.P.C.)

Otra causa de anemia por eritropótesis ineficaz secundaria a déficit de hierro, junto con la A.F., es la A.P.C. en la cual existe una utilización patológica del hierro.

Se podrían diferenciar tres subcategorías de ésta última: Las asociadas a infección, a inflamación y aquellas asociadas a cáncer.

La mayoría de los autores excluyen la anemia secundaria a insuficiencia renal terminal, hepática o secundaria a enfermedad endocrina.

La Artritis Reumatoide se considera el prototipo de anemia de procesos crónicos.

El término "Crónica" no está bien definido. La hiposideremia puede aparecer en horas desde el inicio del proceso y la anemia en una o dos semanas.

A pesar que su patogenia continúa estando mal definida, se sabe que tanto una eritropótesis ineficaz como un bloqueo en el aporte de hierro al plasma y una supervivencia disminuida de los glóbulos rojos, contribuyen en distinto grado.

Trabajos recientes, han evidenciado que una característica común es la secreción por los macrófagos de varias citocinas, las más destacables serían la Interleukina-1, el Factor de Necrosis Tumoral- α , Interferon- γ , etc.¹⁹

Su papel se ha demostrado *in vitro*, inhibiendo el crecimiento de los progenitores medulares eritroides, disminuyendo la sensibilidad de estos a la eritropoyetina y suprimiendo la respuesta de secreción de eritropoyetina hipoxia-dependiente. *In vivo*, han demostrado la supresión de la eritropótesis⁹⁰.

El método diagnóstico definitivo para la diferenciación de A.F y A.P.C. es el estudio directo de la Médula Ósea, observando la presencia o ausencia de hierro en el Sistema Reticuloendotelial. La presencia de hierro excluye la A.F. como causa fundamental de la anemia.

La morbilidad y el coste de la biopsia de Médula Ósea, ha hecho que la determinación de la ferritina en sangre se haya utilizado como parámetro diferenciador de ambas entidades.

*Guyatt et al.*²⁰ demuestran las limitaciones de la ferritina en el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica y anemia de procesos crónicos.

Una serie de recientes artículos defienden que el papel clínico más importante del sRTf estaría en el diagnóstico diferencial de A.F y A.P.C.

En este artículo se comparan los valores de sRTf en 17 controles sanos, 17 pacientes con A.F y 20 pacientes con infección aguda, encontrando elevado el sRTf de forma significativa tan sólo en los 17 pacientes con A.F. con una media de 13.9 mg/l, comparado con la media de 5.4mg/l en los controles²¹.

Punnonen et al. Obtienen las mismas conclusiones en un estudio realizado a 55 pacientes, divididos en tres grupos (Anemia Ferropénica, Anemia de Procesos Crónicos y controles sanos)²².

Posteriormente se planteó, si el sRTf podría diferenciar anemia ferropénica de anemia mixta (A.P.C. donde subyace una ferropenia).

*Petterson et al.*²³ realizaron estudio de Médula Ósea en 34 pacientes, incluyendo 11 pacientes con A.F. pura, 10 pacientes con A.P.C. y 13 pacientes con A.P.C+A.F. (se comprobó por ausencia de depósitos de hierro en médula).

La hemoglobina media fue similar en los 3 grupos. La ferritina presentó valores de 15, 280, 37 microgr/l respectivamente. El sRTf identificó A.F en 11 de los 13 pacientes de la anemia mixta, mientras que la concentración de ferritina en sangre identificó solo 9 de los 13.

Punnonen et al., comparan la batería analítica clásica en el estudio del hierro, con el sRTf, y su cociente sRTf/log Ferritina.

Realizan estudio de médula ósea en 129 pacientes, excluyen pacientes con enfermedades hematológicas malignas, anemia hemolítica y déficit de ácido fólico y/o vitamina B12.

Clasifican a los pacientes en tres grupos, según presencia o no de depósitos de hierro y evidencia clínica y analítica de proceso inflamatorio. 48 pacientes con A.F., 64 con A.P.C. y 17 con mixta.

El sRTf diferenció la A.P.C. y la mixta, mejor que la ferritina en sangre. El test con mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar los 3 grupos fue el cociente sRTf/Log ferritina.²⁴

Este índice relaciona dos fenómenos fisiopatológicos, un aumento del sRTf y una disminución de la ferritina. Ambas variables se refieren tanto al hierro en los depósitos, la disponibilidad de éste para la eritropoyesis, como la masa total de eritrocitos en médula ósea.⁷¹

También se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial de la anemia aplásica con anemia refractaria, encontrándose más disminuido en esta última.¹¹⁰

*Rimon et al*²⁵, incluyeron en su estudio 49 pacientes mayores de 80 años, a quienes se realizó estudio de médula ósea, comprobando la existencia de ferropenia.

Se comparó el sRTf y su índice sRTf/Log Ft con los parámetros analíticos habituales en el estudio de la ferropenia. Éstos últimos identificaron tan solo 8 pacientes con ferropenia. El índice diagnosticó a 43 pacientes.

Concluyendo que el sRTf/Log parece la prueba no cruenta, más sensible y específica en el diagnóstico del paciente anciano de anemia ferropénica.

*J.D. Cook et al*⁵⁸ en un metaanálisis, analizan tres estudios que incluyen entre 1988 y 1994, tres poblaciones diferentes, sujetos sanos americanos a los que se les realiza flebotomías seriadas hasta una disminución de 2 g/dl de la hemoglobina, embarazadas de Jamaica y mujeres vietnamitas con anemia ferropénica.

En los 3 estudios se compara la batería de parámetros analíticos habitual en el estudio del metabolismo del hierro con la relación sRTf/Log Ft.

Concluyen que este nuevo parámetro es una medida eficaz tanto de diagnóstico como de seguimiento en estas poblaciones estudiadas.

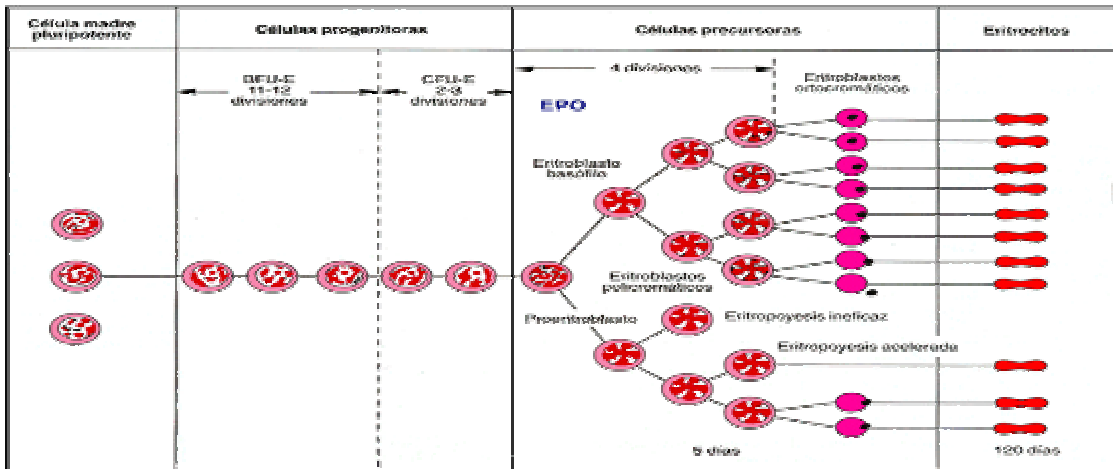
Esta utilidad que se atribuye tanto al sRTf como a su Índice y Ratio hay otros autores que no la defienden.

Lee et al. Incluyen en el estudio 120 pacientes, subdividiéndolos en 4 grupos, 51 pacientes presentaban anemia secundaria a cáncer.

No encuentran que ni el sRTf ni sus índices mejoren la rentabilidad diagnóstica de los parámetros utilizados habitualmente, fundamentalmente la ferritina.⁷⁸

Se han postulado diferentes teorías para explicar esto. Sugiriendo que la anemia que acompaña al cáncer se asocia a disminución en la actividad eritropoyética global de la Médula Ósea, una disminución en la expresión del RTf celular, una ineficaz respuesta de la eritropoyetina endógena al grado de anemia., todo ello mediado por la liberación de citocinas por el tumor.¹⁰¹

ANEMIA



CONCEPTO

Se considera anemia cuando disminuye la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre, aunque la concentración de eritrocitos sea normal o incluso elevada. Los límites de referencia de la concentración de la Hb en sangre pueden variar según la población analizada, ya que depende de factores diversos, tales como el sexo, la edad.

La Organización Mundial de la Salud ha definido unos límites de referencia para la concentración de Hb en sangre, de forma que se considera anemia cuando su valor se halla por debajo del límite inferior correspondiente.

En adultos, cuando la concentración de Hb es inferior a 14,0 g/dl en el varón, o inferior a 12,0 g/dl en la mujer. En la gestación por el aumento de volumen plasmático se puede originar una seudoanemia dilucional, y se acepta como cifra inferior de la normalidad Hb de 11, 0 g/dl.

Con mucho, la causa más frecuente de anemia es la ferropénica, seguida por la anemia de procesos crónicos.

ANEMIA FERROPÉNICA

La anemia ferropénica (AF) se define como el descenso de la hemoglobina secundario a una disminución de la concentración de hierro del organismo.

La deficiencia de hierro (Fe) es una de las patologías más frecuentes en el mundo. En la mayoría de los casos se manifiesta con anemia. La distribución mundial de la anemia ferropénica (AF) es, sin embargo, muy desigual, siendo muy frecuente en países del tercer mundo y relativamente infrecuente en países de alto nivel económico.

En una revisión de estudios realizados en la población española sobre la prevalencia de la carencia de hierro en el año 1997, se observó que los varones adultos y las mujeres entre 52 y 65 años presentaban las cifras menores de ferropenia y anemia ferropénica (< 0.4%)³⁰.

Comparando España con el resto de países industrializados europeos, se observó una menor prevalencia de ambas entidades.

La prevalencia en España aumenta a partir de los 60 años y sobre todo en grupo de pacientes institucionalizados, hasta un 4%. La causa de la anemia en el anciano, es en gran medida de origen no nutricional.

- *Etiopatogenia*

El déficit de hierro puede deberse a un aumento en los requerimientos orgánicos, a un exceso de pérdidas o a una combinación de estos dos factores. La causa más habitual de necesidades de hierro aumentadas, son las hemorragias, siendo el sangrado crónico digestivo la más frecuente.

En nuestro medio, las causas de sangrado por aparato digestivo son las hemorragias gástricas por ulcus, gastritis aguda y crónica, hernia hiatal, divertículos, hemorroides, angiodisplasias y la patología neoplásica. Esta última aumenta con la edad.⁴²

- *Pruebas de laboratorio en el diagnóstico*

La ferropenia se divide en tres estadios: *fase prelatente, latente y fase anémica*.

En la 1ª hay depleción de los depósitos férricos en médula ósea y disminución de la ferritina (Ft) sérica por debajo de 30 microgr/l.

En esta fase se produce un aumento de la absorción intestinal de hierro. La eritropóyesis es normal. Los parámetros del metabolismo del hierro son normales, aunque puede haber descenso de la sideremia.³⁸ El sRTf, es el primer parámetro que se eleva, proporcionalmente al déficit de hierro¹⁸.

En la fase latente, una vez exhaustos los depósitos de Fe, se eleva marcadamente la Tf y se reduce la sideremia a menos de 60 microgr/dl.

De la combinación de aumento de la Tf y descenso de la sideremia, resulta una caída en el porcentaje de saturación de la Tf, o IST por debajo del 30% normal. En esta 2ª fase la eritropóyesis no se ve comprometida.

En la fase anémica, la ferropenia más intensa se expresa por una Tf elevada y sideremia muy reducida, con lo que el IST cae por debajo del 15%, umbral mínimo requerido por la médula ósea para la síntesis de hemoglobina (Hb), y aparece anemia por deprivación férrica. La ferritina sérica es muy baja, habitualmente menor de 10 microgr/l, si no existen alteraciones concomitantes como procesos inflamatorios o necrosis hepática.

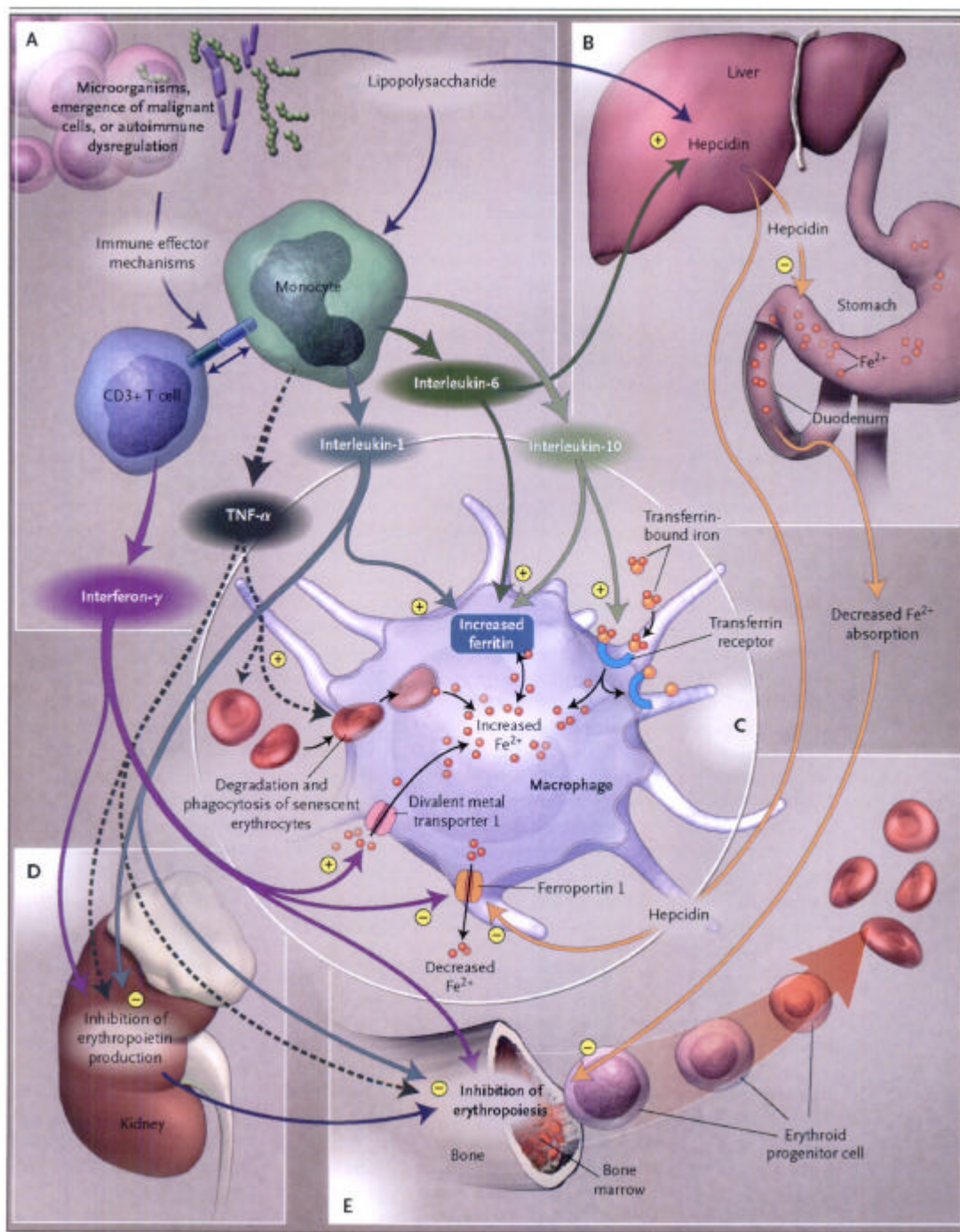
En principio, la utilidad diagnóstica es superior para los parámetros que determinan la carencia más temprana (Ft, sRTf, sRTf/Log Ft, sRTf/Ft) e inferior para los que realizan el diagnóstico en fases avanzadas (Hb, VCM)³⁰.

La repercusión de la ferropenia intensa en la eritropóyesis se caracteriza por la formación de precursores eritroides pobres en hemoglobina (Hb), con citoplasma escaso y desflecado. Son hematíes de tamaño pequeño y con bajo contenido en Hb (microcitosis e hipocromia). El estudio de médula ósea con tinción de azul de Prusia revela una marcada disminución de los sideroblastos y un grado variable de diseritropóyesis.

El diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica, debe hacerse con otros procesos que cursan con microcitosis. De todas ellas, la anemia ferropénica es la única que cuenta con disminución de hierro y ausencia de sideroblastos en la médula ósea.

De las entidades que pueden cursar con anemia microcítica y plantear dudas diagnósticas con la anemia ferropénica, sólo dos son frecuentes en nuestro medio: la anemia de procesos crónicos y las talasemias.

ANEMIA DE PROCESOS CRÓNICOS (A.P.C.)



Es aquella de los pacientes con, infecciones agudas o crónicas, enfermedades autoinmunes (Artritis Reumatoide, Conectivopatías, Vasculitis, Sarcoidosis, Enfermedad Inflamatoria Intestinal), insuficiencia renal crónica, otras enfermedades inflamatorias y cáncer.

Después de la anemia ferropénica, la A.P.C es la más frecuente en la población. La A.P.C. es la anemia más frecuente en ancianos y en pacientes no sangrantes que requieren ingreso hospitalario.³⁷

La anemia de procesos crónicos se caracteriza por disminución de la sideremia, transferrina y su saturación, con ferritina y depósitos repletos.⁸⁶

- *Fisiopatología*

La intensidad de la A.P.C, se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad subyacente.

Los factores involucrados en la patogenia de esta entidad son, los mediadores de la respuesta inmune e inflamatoria.

Existen niveles elevados de factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), interferones (IFN- γ), Lactoferrina, α -1-antitripsina.⁷⁹

Son tres los procesos patogénicos de la anemia de procesos crónicos:

- Acortamiento de la vida media del hematíe. Los mecanismos mediados por citocinas inducen la apoptosis.¹⁰⁰

- Inadecuada respuesta eritropoyética de la médula ósea a la anemia, debida a una alteración en la producción de eritropoyetina (EPO) y a un deterioro en la respuesta de los progenitores eritroides a la EPO: se ha comprobado in vitro, que las citocinas inflamatorias inhiben la producción de EPO y por lo tanto la eritropóyesis.

Todo esto ocurre en la mayoría de las anemias de procesos crónicos, sobre todo aquellas secundarias a neoplasias, pero no en todas.¹⁰¹

- Bloqueo en la utilización de los depósitos de hierro por el sistema reticuloendotelial. Con la consecuente falta de hierro para los precursores eritroides.

Existe una alteración en el flujo de hierro de las células (células de la mucosa intestinal, hepatocitos y macrófagos) al plasma cuyos mecanismos precisos se desconocen.

Esta alteración del metabolismo del hierro proviene de la activación inmune, respuesta inflamatoria y del efecto de las citocinas (TNF- α , IL-1 e IFN- γ , etc.):

- 1- El aumento de lactoferrina de la respuesta inflamatoria compite con la transferrina por el hierro, formando complejos que son aclarados por los macrófagos en el hígado y bazo.
- 2- El aumento de la apoferritina intracelular, existente en la respuesta a la inflamación y cáncer, también secuestra hierro que en condiciones normales estaría disponible para la eritropoyesis.
- 3- La α -1-antitripsina, reactante de fase aguda, parece inhibir la eritropoyesis deteriorando la unión de la transferrina a su receptor (TfR) y posterior internalización del complejo transferrina-TRf.
- 4- La IL-1 y TNF- α producen síntesis de ferritina en macrófagos y hepatocitos.⁹⁸
- 5- La Hecpídina, proteína compuesta por 25 aminoácidos, tiene un papel importante en la patogenia de la A.P.C. Por un lado es capaz de inhibir la absorción de hierro en duodeno y por otro bloquear la salida de éste desde el macrófago. Su expresión está inducida por lipopolisacáridos e IL-6 y es inhibida por el TNF- α .⁹⁹

- *Diagnóstico*

Consiste en la demostración de una anemia hipoproliferativa, con sideremia baja y depósitos de hierro repletos en un paciente con patología asociada (infección, enfermedad inflamatoria y/o cáncer).

El diagnóstico diferencial de la A.P.C, se plantea fundamentalmente con la anemia ferropénica.

Pueden coexistir en algunas ocasiones, en cuyo caso, el paciente se beneficiara de aporte de hierro. Ambas entidades cursan con una sideremia baja y pueden mostrar microcitosis o no.

Sería interesante disponer de un parámetro suficientemente sensible y específico que, diagnosticara dentro del grupo de pacientes con anemia de procesos crónicos, aquellos con falta de hierro. Los parámetros que actualmente se utilizan son insuficientes.

En la A.P.C, existe una reducción de la transferrina, como reactante de fase aguda negativo, en respuesta al estrés tanto agudo como crónico.⁹⁷

La ferritina sérica es probablemente el mejor indicador bioquímico de estado de los depósitos de hierro. Permite el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica en la gran mayoría de los casos, pero su sensibilidad esta limitada en presencia de inflamación, infección y/o neoplasia. En ellos, la ferritina puede ser un reactante de fase aguda positivo y mostrar niveles normales o elevados en presencia de ferropenia, con frecuencia asociada a la A.P.C.⁹⁸

A pesar que el límite inferior de ferritina es 15, por debajo de esta cifra habría una falta de depósitos de hierro, estudios en poblaciones ancianas dan como cifra más cercana a la realidad la de 30.⁶⁸

El sRTF en suero permite aclarar el diagnóstico diferencial de estas dos entidades. Los eritroblastos en la anemia ferropénica muestran un elevado número de Receptor de la Transferrina por célula. En la anemia de procesos crónicos este número de receptores es menor.

Los niveles elevados de sRTf indican depleción de hierro, tanto en pacientes con anemia ferropénica pura, como en aquellos con anemia de procesos crónicos.²³

Hay estudios donde han observado que el sRTf no es un marcador que mejore la eficiencia de la Ferritina en el diagnóstico de ferropenia en el contexto de anemia de procesos crónicos.⁷⁸ Los autores concluyeron que existía un factor de confusión en el diseño de dichos estudios. Se incluían en el grupo de anemias de procesos crónicos, tanto secundarias a enfermedades crónicas de origen infeccioso o inflamatorio, junto a secundarias a cáncer.

Se ha observado que el sRTf no mejora la eficiencia de la ferritina como marcador de ferropenia en los pacientes con cáncer.⁷⁸

ANEMIA EN EL PACIENTE ANCIANO

Hemos hablado del metabolismo del hierro y la fisiopatología de la anemia ferropénica. Ésta es la última manifestación del déficit de hierro, cuando el suplemento es insuficiente mantenido en el tiempo, para mantener niveles normales de hemoglobina.

El déficit subclínico de hierro es más común que la anemia ferropénica. La causa más frecuente de esta entidad es la pérdida de sangre de forma crónica por vía gastrointestinal.

El hallazgo de anemia ferropénica en todo paciente implica el estudio exhaustivo del tracto gastrointestinal.⁶¹

Hay estudios que avalan la necesidad de estudio gastrointestinal completo en el anciano con ferropenia no explicable por patología crónica²⁶. Tanto la gastroscopia como la colonoscopia son pruebas cruentas, no exentas de complicaciones, eso implica que en este tipo de pacientes hay que realizarlas con una indicación justificada.³⁶

Nos encontramos con el verdadero problema, en aquellos pacientes con un déficit subclínico de hierro, situación común en el anciano.

Hay estudios que revelan²⁶ que la prevalencia de lesiones gastrointestinales en pacientes con ferropenia sin anemia es similar a la de aquellos con anemia ferropénica. Encontrando además un tanto por ciento no desechable de pacientes donde no se halla lesión causante de la pérdida de sangre crónica.

En el paciente anciano la anemia frecuentemente es multifactorial, es común encontrar múltiples patologías. Así la batería analítica habitual presenta baja sensibilidad en este tipo de pacientes, para el diagnóstico de anemia ferropénica.³¹

La ferritina sérica³² es el mejor y más utilizado test analítico para el diagnóstico del déficit de hierro, al ser su concentración proporcional a los depósitos de hierro del organismo.

El rango de normalidad de la ferritina es amplio (15-300microgr/l). Hay estudios que revelan que una ferritina sérica menor de 30 en pacientes mayores de 65 años sugiere ferropenia, comparándolo con el valor en adultos jóvenes de ferritina menor de 12.³⁵

En el anciano la ferritina no es un parámetro seguro³³, al ser un reactante de fase aguda positivo, aumenta en situaciones infecciosas, inflamatorias y/o tumorales⁶³.

La ferritina sérica también aumenta con la edad.³⁴, además el rango inferior de normalidad de la ferritina en el anciano no está bien definido.

La prueba que constituye el "patrón oro" en el diagnóstico de la ferropenia es el estudio del hierro medular mediante un aspirado de médula ósea y la tinción de Perls. Al tratarse de un método cruento y con elevado coste, no se utiliza habitualmente.

Los estudios más recientes propugnan el uso del sRTf como un parámetro fiable en el diagnóstico de ferropenia en este grupo de pacientes donde frecuentemente coexisten ferropenia y anemia de procesos crónicos. Sería útil también en la toma de decisión de pruebas diagnósticas a realizar y en la conducta a seguir, en aquellos casos donde no se encuentra lesión macroscópica causante.⁹¹

ANEMIA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

La anemia es una complicación frecuente en el cáncer, ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes²⁷. Tiene una etiología multifactorial.

Actualmente, se propone un mecanismo inmuno-inflamatorio mediado por citocinas, liberadas como respuesta del sistema inmunológico del organismo al tumor.²⁸

Habría un aumento de producción de citocinas inflamatorias tales como, interleukina-1, TNF- α , etc. Estas citocinas reducen la respuesta de la médula ósea eritroide a la eritropoyetina¹⁰¹, acortan la vida media de los eritrocitos, disminuyen la producción de eritropoyetina, e impiden la normal utilización del hierro por el organismo³⁷

*Eun Jung Lee et al.*⁷⁸ realizaron un estudio comparando la utilidad de la ferritina, sRTf e Índice sRTf/Log Ft en el diagnóstico de ferropenia en pacientes con anemia ferropénica pura y pacientes con anemia de procesos crónicos, separando aquellos con cáncer u otra enfermedad crónica.

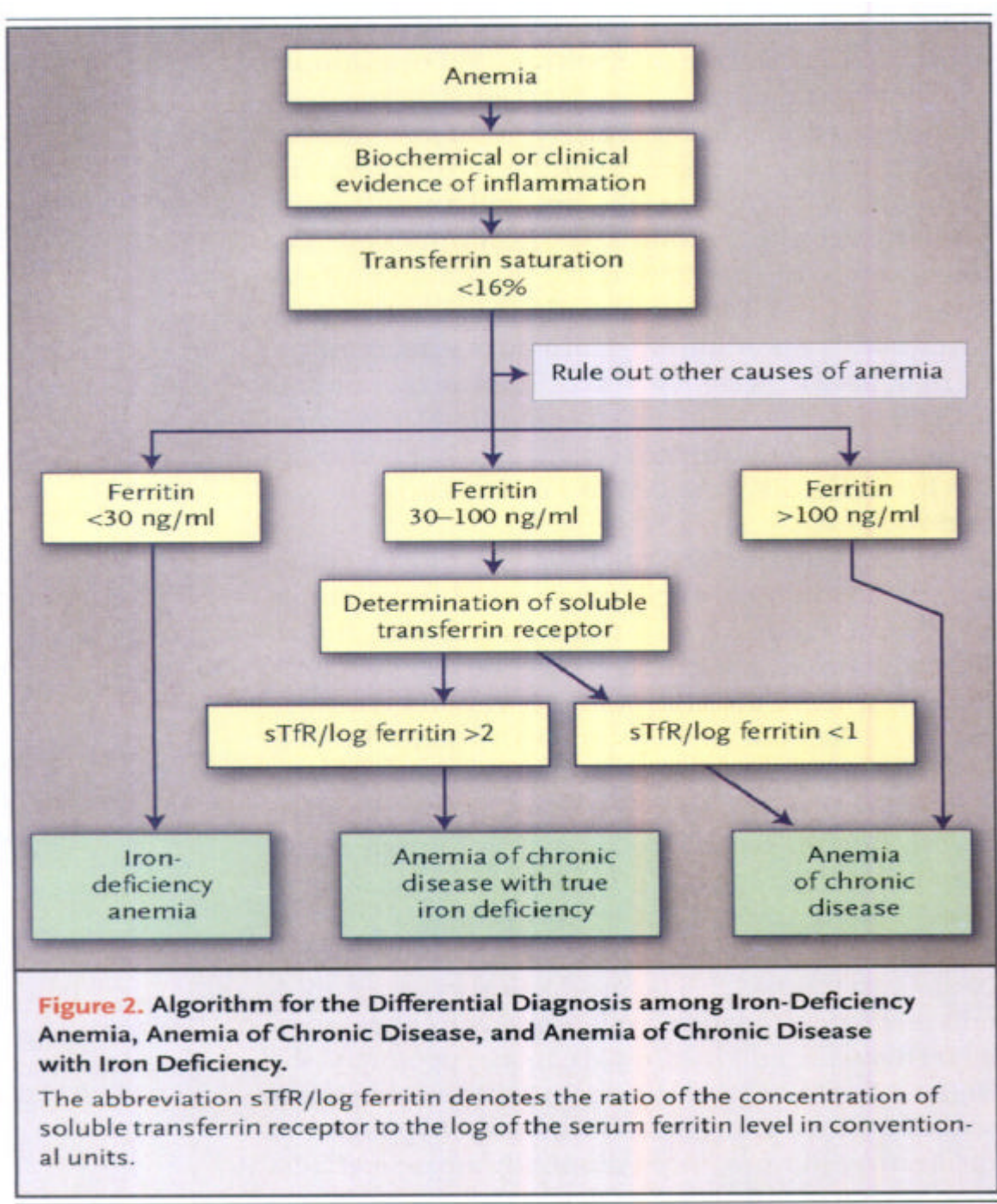
Incluyen 120 pacientes (58 varones y 62 mujeres) anémicos y 81 pacientes no anémicos. Concluyen que ni el sRTf ni su Índice mejoran la eficiencia de la ferritina en el diagnóstico de ferropenia combinada con los parámetros clásicos, en los pacientes con cáncer.

Algunos estudios han observado que, en pacientes con APC, existían niveles deficientes de eritropoyetina en relación al grado de anemia^{105,108}. *Miller et al.*, determinan la eritropoyetina en suero de 81 pacientes con tumores sólidos¹⁰⁶, encontrando sus niveles inapropiadamente bajos para el grado de anemia.

Sin embargo en otros trabajos, los niveles de eritropoyetina de los enfermos eran similares a los hallados en pacientes con anemia ferropénica de la misma magnitud. Encontrando disminuido el nivel de sRTf, lo que sugeriría una menor sensibilidad de la médula a la eritropoyetina circulante¹⁰⁷. Esto indicaría que en la anemia asociada al cáncer habría una disminución de la actividad de la eritropoyetina total de la Médula Ósea, con una menor expresión del Receptor celular de la Transferrina y como consecuencia una disminución en los valores del Receptor Sérico de la Transferrina.

ALGORITMO PARA EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE AF y APC Y LA COEXISTENCIA DE AMBAS.

A continuación se muestra un algoritmo donde los autores incluyen el sRTf y su Índice.



Anemia of Chronic Disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.

ALGORITMO DIAGNOSTICO DE LA ETIOLOGÍA ANEMIA FERROPÉNICA

La anemia ferropénica es la causa más frecuente de consulta hematológica. Es el tipo de anemia más común. Entre el 3.5% y el 5.3% de hombres y mujeres postmenopáusicas sin deficiencias nutricionales la padecen y hasta el 7% de los pacientes geriátricos³⁹.

El sangrado digestivo crónico es la causa más frecuente de ferropenia y por tanto de anemia ferropénica.⁴⁰

Las causas más comunes de sangrado digestivo crónico son, la úlcera péptica, las erosiones mucosas asociadas a las hernias de hiato y al consumo de AINEs, la angiodisplasia, las neoplasias gástricas, colon y recto. Menos frecuente las esofagitis, los pólipos, divertículos y hemorroides.⁴¹

La gastroscopia es la exploración, pues, más sensible y con mayor rentabilidad diagnóstica⁴². No obstante, la elevada incidencia de cáncer colorectal, aisladamente o asociado a lesiones del tracto digestivo superior, parece indicar que la práctica de una colonoscopia es obligada en quienes se inicia estudio para descartar sangrado digestivo oculto, especialmente en aquellos pacientes asintomáticos y mayores de 65 años⁴¹.

La indicación de solicitar sangre oculta en heces es un tema controvertido⁸⁷. Hay autores que recomiendan su empleo sistemático⁴². Sin embargo, *J.D Curie et al*⁴⁴ tras un estudio y seguimiento de 24.246 mayores de 65 años, concluyen que la detección de sangre oculta en heces de forma sistémica no es una medida eficiente.

En el momento actual, se realiza la prueba del guayaco, basada en la actividad peroxidasa de la hemoglobina que provoca un cambio en el color del reactivo en presencia de sangre⁴⁶, con una serie de modificaciones inmunológicas (utilizando anticuerpos dirigidos contra el grupo heme)⁴⁵, para aumentar la especificidad de la prueba.

La determinación de sangre oculta en heces, resulta también útil en aquellos pacientes asintomáticos con exploraciones endoscópicas negativas. Si esta prueba es positiva, estaría indicado el estudio del intestino delgado en estos pacientes⁴⁷.

Rockey D., Cello J., en un estudio realizado en 100 pacientes con anemia ferropénica sin sangrado objetivado. Relacionan los datos de la historia clínica con los hallazgos en la gastroscopia y colonoscopia. A todos los pacientes también, se les solicita prueba de sangre oculta en heces. A aquellos pacientes con el estudio negativo se les realizó un estudio de intestino delgado. Concluyen según los resultados, que los síntomas y hemocult +, aumentan la especificidad en el hallazgo de la lesión causal. Por lo cual el inicio del estudio endoscópico debería estar dirigido por estos síntomas.

Por otro lado, en los pacientes asintomáticos, sobre todo en los ancianos, con mayor riesgo de cáncer colorectal, debería iniciarse el estudio por la colonoscopia y si esta es negativa, continuar con gastroscopia⁴¹.

En conclusión, se ha visto que la intervención con pruebas de cribado en el diagnóstico precoz del cáncer digestivo, especialmente el cáncer colorectal en personas de 50 años o más, es eficaz, mejorando tanto la morbilidad como la mortalidad, quizás no existe un protocolo definido del orden de las pruebas a realizar. Siendo necesaria una buena anamnesis antes de la realización de pruebas más costosas y cruentas⁴⁸.

CANCER DIGESTIVO

Los tumores de mayor impacto en el tubo digestivo son el de estómago, colon, recto, esófago y páncreas

El carcinoma de esófago es frecuente en áreas en vías de desarrollo en el mundo como África o América Latina. El tipo de tumor más frecuente es el escamoso, pero recientemente se está observando un notable incremento del adenocarcinoma, especialmente en varones de raza blanca del mundo occidental.

España presenta unas tasas de incidencia media respecto a otros países. La mortalidad de este cáncer es casi tan alta como la incidencia lo cual refleja la pobre supervivencia asociada a este cáncer.

El carcinoma de estómago fue el cáncer más frecuente en el mundo entre 1970 y 1985, siendo sobrepasado en la actualidad por el cáncer de pulmón. La mejor preservación y refrigeración de los alimentos y la mayor disponibilidad de frutas y vegetales frescos son posiblemente unos de los responsables de este descenso en la incidencia. El diagnóstico precoz y tratamiento del *H. pylori*, responsable de la gastritis como paso inicial para el desarrollo de este cáncer, es también importante.

El carcinoma de colon y recto es el cuarto cáncer más frecuentemente diagnosticado y el segundo como causa de muerte en Estados Unidos¹⁰³.

El cáncer de páncreas destaca por su letalidad. Su incidencia no es alta, influyendo el hecho de ser diagnosticado en estadios avanzados.

La incidencia es mayor en hombres, siendo raro por debajo de los 50 años. El consumo de tabaco se ha identificado como un factor de riesgo importante junto al consumo de café, consumo elevado de grasas, diabetes méllitus y algunas ocupaciones laborales.

CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

- INCIDENCIA

En España se registraron en el año 1997, 19.166 casos nuevos de CCR con una tasa bruta de 58,9 por 100.000 en hombres y 49,59 en mujeres⁵¹.

Son la segunda localización de neoplasias en mujeres, detrás del de mama y la tercera en el hombre, detrás del cáncer de pulmón y de próstata⁵².

En cuanto a los datos disponibles de incidencia en los países europeos, sitúan a España en una posición por debajo de la media europea. Salvo Finlandia, Suecia y Grecia, el resto de países presentan mayor incidencia de cáncer colorrectal que España⁵⁴.

Es más frecuente en hombres que en mujeres. La edad constituye un marcador de riesgo a partir de los 50 años, incrementándose cada década entre 1,5 y 2 veces. El 92,5% de los casos se producen por encima de los 50 años de edad y el 78% se registran antes de los 80 años⁵².

Tanto en España como en el resto de países occidentales existe una tendencia de incremento de la incidencia de cáncer de colón y recto. Sin embargo, en EEUU⁵³ se ha observado un cambio de tendencia en la morbi-mortalidad de la población blanca.

Las diferencias observadas indican que la causalidad del cáncer colorrectal se presenta de manera diferente en las distintas áreas geográficas, y que la inducción de los factores de riesgo es también diferente en ambos sexos, posiblemente asociadas a estilos de vida y condiciones medio ambientales⁵⁴.

- MORTALIDAD

En el año 2000 en España se produjeron 10.952 muertes por cáncer colorrectal (5951 en hombres y 5001 en mujeres)⁵⁶, siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer considerando ambos sexos, detrás del cáncer de pulmón (ambos sexos), siendo la tercera causa de muerte por cáncer en el hombre y segunda en la mujer.

La mortalidad en los hombres en España equivale a la media europea, en tanto que en las mujeres se sitúa por debajo del promedio⁵¹.

A pesar de tener una incidencia inferior a la media europea, la letalidad (mortalidad/incidencia) sitúa a España en peor posición de países como Francia, Portugal, Suecia e Italia.

Al igual que ocurría con la incidencia, la tendencia de la mortalidad en España y Europa es en aumento, frente al descenso de ambas en EEUU. Se podría justificar por el diagnóstico del CCR en estadios tempranos y a los tratamientos más efectivos (o agresivos) en EEUU⁴⁸.

- PREVALENCIA

La tasa de prevalencia estima en una población el número de personas por 100000 que en un momento dado padecen la enfermedad, y ésta condicionada por la incidencia pero también por la calidad de la asistencia sanitaria, tanto la detección precoz como la eficacia terapéutica que deciden la supervivencia. La prevalencia en España es de 67,8 por 10⁵.

El cáncer colorrectal, debe considerarse con una atención prioritaria por parte de los servicios de salud, tanto en España como en Europa dada su alta incidencia y mortalidad como su progresivo incremento del riesgo.

- CAUSALIDAD

Las diferencias observadas en la incidencia del CCR entre áreas geográficas, la evidencia del distinto riesgo generacional y la modificación de la incidencia en los inmigrantes, plantea una causalidad basada en factores medio ambientales, sociales o culturales⁵⁴.

Sin embargo, la multiplicidad de factores asociados al CCR, hace que no se puedan proponer intervenciones colectivas de prevención primaria más allá de recomendar una vida saludable en alimentación y estilos de vida.

La herencia tiene escaso impacto en la incidencia poblacional. Ésta afecta solamente a parientes en primer grado⁵⁵.

Factores medio-ambientales

La dieta es un factor importante, sobre el cual habría que intervenir energicamente. Existen varios estudios que constatan el efecto protector de la fibra vegetal⁵⁴.

El alcohol y el tabaco se asocian a un incremento del CCR en varios estudios epidemiológicos en tanto que la actividad física se manifiesta como protector.

De todo lo expuesto se deduce que unas medidas eficientes de cribaje para un diagnóstico precoz del cáncer colorectal, comportarían una mejora del pronóstico de estos pacientes a medio o largo plazo⁶².

JUSTIFICACIÓN

La anemia de procesos crónicos es aquella propia de pacientes con patología crónica, infecciosa crónica o aguda, o tumoral.

Analíticamente se caracteriza por disminución de sideremia, transferrina y su saturación. Con depósitos repletos y por lo tanto ferritina aumentada, excepto cuando coexiste con ferropenia, encontrándonos con depósitos vacíos y la ferritina normal o ligeramente disminuida⁵⁷.

La anemia en el anciano es con frecuencia multifactorial. Las más frecuentes son las anemias por déficit de hierro, las anemias de procesos crónicos y la coexistencia de ambas⁶¹.

La anemia ferropénica es la última manifestación del déficit de hierro. Aparece cuando los ingresos de éste en el organismo son insuficientes para mantener niveles normales de hemoglobina. Por tanto la ferropenia es más frecuente que la anemia ferropénica⁵⁹.

En los países industrializados, la causa más frecuente de ferropenia es la pérdida crónica de pequeñas cantidades de sangre por vía gastrointestinal, secundaria a lesiones benignas o malignas. Su hallazgo implica la necesidad de un estudio exhaustivo del tubo digestivo⁵⁸

El déficit de hierro subclínico es un problema común entre la población anciana (mayores de 65 años).²⁵ En estudios previos se ha podido comprobar que la prevalencia de lesiones gastrointestinales (tanto benignas como malignas) como causa de ferropenia es igual en aquellos pacientes ancianos con anemia que en los que tienen ferropenia sin anemia²⁶.

Existen evidencias de que el estadio del déficit de hierro previo a la anemia afecta al sistema inmunitario y a la capacidad de defensa frente a las infecciones, a la facultad cognoscitiva y mental y a la capacidad de realizar esfuerzos físicos³⁰.

El diagnóstico y tratamiento precoz es importante para el pronóstico de los tumores gastrointestinales, sobre todo en el cáncer de colon, el más frecuente de ellos. El cribaje sistemático no ha resultado ser, en recientes estudios, una medida eficiente⁶⁰.

De todo lo expuesto se desprenden dos problemas habituales en Medicina Interna:

-Identificar dentro de los pacientes con anemia de proceso crónico, aquellos con ferropenia.

Es un diagnóstico especialmente difícil en los ancianos, ya que la batería analítica rutinaria muestra baja sensibilidad, debido a la coexistencia de pluripatología en este grupo etario ²⁵.

-Qué actitud tomar ante aquellos pacientes en los que, tras estudio endoscópico del tubo digestivo, alto y bajo, no se han encontrado lesiones potencialmente causales de la anemia. Lo que, por otra parte, es habitual en este grupo de población.

La opción de continuar el estudio de intestino delgado tan sólo está indicado en aquellos pacientes con sintomatología, pues malabsorción y enfermedad celiaca, son patologías muy poco frecuentes en el anciano.

Sería interesante encontrar un parámetro analítico, sencillo y de bajo costo, que nos ayudase a resolver estas dos cuestiones.

Esto pone de actualidad la determinación de la porción soluble del receptor de la transferrina (sRTf) en el diagnóstico de ferropenia en pacientes con anemia de procesos crónicos.

A diferencia de la ferritina, los niveles de sRTf no se modifican por la presencia de patología infecciosa, crónica.

Los niveles elevados de sRTf indican deplección de hierro, una vez descartadas enfermedades hematológicas que cursen con aumento de eritropoyesis.

Por eso resulta útil en el diagnóstico de ferropenia y en la monitorización de su tratamiento, en situaciones de insuficiencia renal crónica terminal, artritis reumatoide, embarazo o en pacientes pediátricos.

Así mismo la edad no influye en los valores séricos de sRTf, pero sí eleva el nivel de ferritina sérica, lo que hace del sRTf un marcador potencialmente útil en pacientes mayores.

La determinación del sRTf presenta algunas ventajas frente a otros parámetros de hierro comúnmente utilizados (sideremia, CFH, IST, ADE, PEL, VCM). Es un marcador analítico de ferropenia más precoz, más sensible

y más específico, en situaciones de normalidad eritropoyética toda elevación del sRTf es indicativa de déficit de hierro intracelular.

Además presenta escasa variabilidad biológica diaria, inferior a la ferritina, hierro sérico e IST⁸⁹.

Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico del déficit de hierro en cáncer no ha sido estudiada.

Además, hay artículos donde el sRTf no demostró poder valorar el déficit de hierro en anemia de procesos crónicos. Quizás esto fue debido a la proporción de pacientes con cáncer incluidos en el estudio ⁷⁸.

Podríamos aprovechar esta diferencia en los valores del sRTf hallada entre los pacientes anémicos con cáncer y aquellos con anemia ferropénica, en el diagnóstico diferencial de la anemia a estudio que ingresa en Medicina Interna.

Con nuestro trabajo, queremos probar que el sRTf es un parámetro fundamental a estudiar, junto a los clásicos, en el estudio de la anemia ferropénica, en el grupo de pacientes añosos.

Los diagnósticos erróneos, debidos a la falta de sensibilidad y especificidad de los parámetros bioquímicos, se reducen utilizando en cada individuo una batería de parámetros.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en los pacientes con lesiones neoplásicas del tracto digestivo capaces de desarrollar anemia ferropénica son distintos de los que se producen por lesiones benignas.

Los parámetros comúnmente utilizados en el estudio del metabolismo del hierro ofrecen una ayuda limitada, en el estudio del paciente con anemia.

La quelación del hierro desencadenada por la activación del sistema inmune en los procesos neoplásicos tiene un impacto verificable en los parámetros analíticos del metabolismo férrico.

Concretamente queremos probar la hipótesis de que existiría una disminución en los niveles plasmáticos de Receptor sérico de la Transferrina en aquellas anemias por pérdida sanguínea crónica secundaria a lesiones malignas del tubo digestivo, respecto a aquellas cuya etiología fuera una o varias lesiones benignas.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

1. Estudiar las ventajas que aporta la medición del Receptor sérico de la Transferrina a los parámetros analíticos habituales en el diagnóstico diferencial de la patología digestiva benigna y maligna que cursan con anemia ferropénica en los pacientes mayores de 65 años
2. Probar la necesidad de incluir al Receptor soluble de la Transferrina, y su Índice en el estudio rutinario de anemia en el paciente mayor de 65 años, para el diagnóstico diferencial de ésta.
3. Valorar la utilización y aportación de la medición de parámetros bioquímicos que nos marcan inflamación en el estudio de la anemia, tales como la velocidad de sedimentación globular, la ferritina y la transferrina.
4. Elaborar un algoritmo diagnóstico de la anemia normo y microcítica del anciano.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

UNIVERSO POBLACIONAL

El Hospital Clínico Universitario de Zaragoza es un hospital de la red pública de hospitales del SALUD (Servicio Aragonés de Salud). Está vinculado a la Facultad de Medicina de Zaragoza. La Comunidad Autónoma de Aragón se divide en 4 sectores sanitarios (Zaragoza 1, 2 y 3 y sector Calatayud) en la provincia de Zaragoza y los sectores de Huesca, Barbastro, Teruel y Alcañiz.

El universo poblacional comprende la población rural y urbana adscrita al sector 3 y al sector de Calatayud en la provincia de Zaragoza. La población urbana corresponde a los barrios de Delicias, Oliver, Bombarda-Monsalud, Miralbueno y Valdefierro. Incluye también los barrios rurales situados al oeste del núcleo urbano: Casetas, Garrapinillos, Monzalbarba y Alfocea. La población rural corresponde a la mitad occidental de la provincia de Zaragoza y comprende las comarcas de Cinco Villas, Ribera del Ebro, Moncayo, Calatayud y Daroca. Se trata en general de población dispersa, con tres núcleos importantes de población.

La población urbana del Área, representa el 39.3% de la misma mientras que la población rural representa el 60.7%. El sector de Calatayud representa el 18.67% de la población.

Las características de la distribución por edades y sexos de la población del Área de Salud, muestran un marcado carácter regresivo, con una morfología de la pirámide poblacional en forma de hucha con un alto índice de envejecimiento siendo superior al 18%.

La evolución de la población en los últimos años refleja el alto índice de emigración urbana, con una progresiva despoblación de las zonas rurales, excepto en algunos núcleos urbanos y en la comarca de la ribera del Ebro.

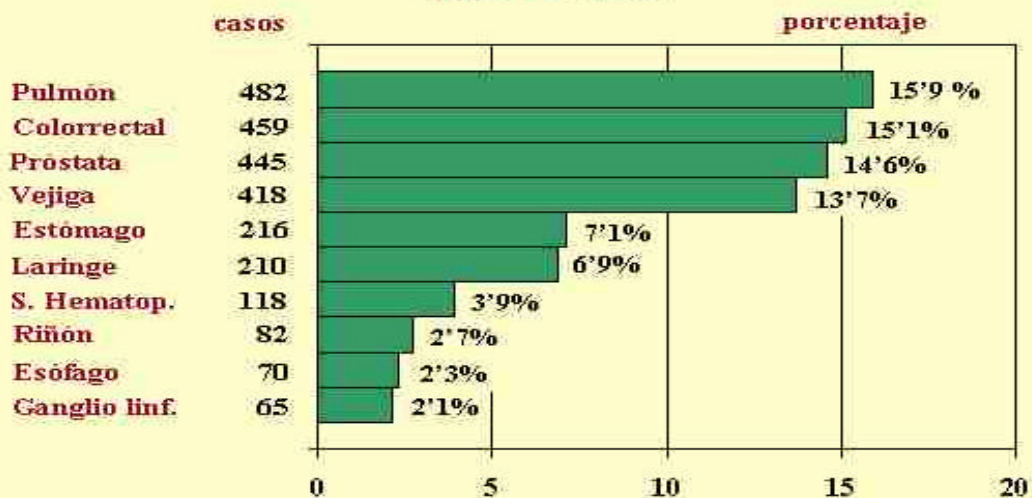
La esperanza de vida al nacer en la provincia de Zaragoza es de 77 años, menor que en la Comunidad Autónoma (77,7 años). Hay una importante diferencia entre varones (73,7 años) y mujeres (80,2 años).



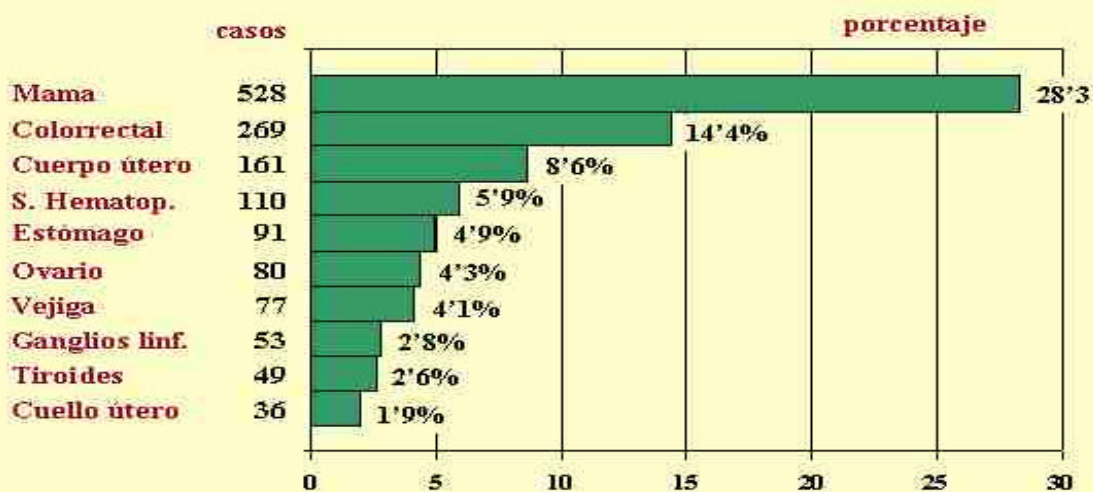
El Hospital Clínico Lozano Blesa cuenta con un registro de tumores desde el año 1.989. Disponemos de los siguientes datos sobre la incidencia del cáncer:

- Tasa de incidencia anual global: 428'6 por 100.000 h.
- Tasa de incidencia sin localización cutánea: 333'2 por 100.000 h.

LOCALIZACIONES TUMORALES EN EL VARÓN Hospital Clínico Lozano Blesa (1.994 a 1.998)



LOCALIZACIONES TUMORALES EN LA MUJER Hospital Clínico Lozano Blesa (1.994 a 1.998)





El Hospital Clínico Universitario de Zaragoza es también centro de referencia para prestar asistencia especializada para toda la Comunidad Autónoma de Aragón y las provincias de Soria y la Rioja en los siguientes casos:

- Para Aragón: litotricia, radioterapia (acelerador de electrones) e inmunología.
- Para la provincia de Zaragoza. Alergología para adultos.
- Para las provincias de Soria y de Logroño: neurocirugía, cirugía vascular (patología arterial y venosa complicada), cirugía plástica (excepto cirugía estética u quemados), vitrectomías, litotricia, radioterapia (acelerador de electrones) y pruebas de hemodinámica cardíaca.

UNIVERSO MUESTRAL

Sobre el Universo descrito se evaluaron los pacientes mayores de 65 años diagnosticados de anemia por análisis de rutina con Hemocult (sangre oculta en heces) positivo, ingresados en nuestro hospital, en el Servicio de Medicina Interna entre el año 2002 y el 2004.

Se incluyeron en el estudio 124 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Fueron distribuidos en dos grupos.

Un grupo de *controles*, aquellos pacientes con un diagnóstico de benignidad.

Un segundo grupo, los *casos*, aquellos pacientes con diagnóstico de malignidad.

Los pacientes fueron estudiados con fibrogastroscoopia y fibrocolonoscopia, en algunos casos se completo el estudio con una prueba radiológica: enema opaco o tránsito de intestino delgado, hasta llegar a un diagnóstico etiológico de la anemia.

Se consideró etiología *Benigna* a: Hernia de Hiato de gran tamaño. Ulcus Gástrico. Ulcus Duodenal. Angiodisplasia y Pólipos a cualquier nivel del tubo digestivo. Hemorroides.

Se considero etiología *Maligna*, al hallazgo de neoplasia de tubo digestivo.

VARIABLES RECOGIDAS:

- Edad
- Sexo
- Hemoglobina (Hb)
- Hematocrito (Htcro)
- Volumen Corpuscular Medio (VCM)
- Plaquetas
- Velocidad de Sedimentación (VSG)
- Sideremia (Fe)
- Transferrina (Tf)
- Índice de Saturación de la Transferrina (IST)
- Ferritina (F)
- Receptor Soluble de la Transferrina (sRTf)
- sRTf/F (Ratio)
- sRTf/Log F (Índice)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad mayor o igual a 65 años
- Hemoglobina igual o inferior a 13 mg/dl en el varón, e igual o inferior a 12 mg/dl en la mujer.
- No padecer anemia hemolítica.
- No presentar al ingreso sangrado macroscópico evidente.
- No padecer en el momento del ingreso enfermedad infecciosa aguda o crónica
- No padecer enfermedad inflamatoria conocida
- No padecer enfermedad tumoral conocida
- No padecer insuficiencia renal crónica. Aclaración de Creatinina igual o superior a 60 ml/min y/o Creatinina menor a 2.
- Volumen Corpuscular Medio menor de 100.
- Ácido Fólico y Vitamina B12 normales.
- Sangre Oculta en Heces positiva.
- Haber firmado el consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- No cumplir los criterios de inclusión
- No acceder al estudio del tubo digestivo
- Haber sido transfundido en la semana previa al ingreso
- Tomar preparados de hierro oral en los 3 últimos meses

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES

- CASO: Se consideró caso a todo paciente con anemia normo o microcítica secundaria a una o más lesiones malignas (se describen en la pagina anterior) del tubo digestivo.
- CONTROL: Se consideró control a todo paciente con anemia normo o microcítica secundaria a una o más lesiones benignas (se describen en la pagina anterior) del tubo digestivo.

MÉTODOS

Determinación del Hemograma:

Se usó un analizador hematológico "Coulter LH 750" que utiliza dos tipos de tecnologías: el Principio de Impedancia o de Coulter, y la Tecnología VCS.

Principio de Coulter

Se tienen dos recipientes llenos de un tampón o líquido conductor (en este caso se coloca una suspensión de células sanguíneas) que se comunican únicamente por una abertura.

En cada recipiente hay un electrodo, conectado a una fuente de alimentación y a un osciloscopio.

Al estar conectados ambos electrodos entre sí, a través de la abertura se produce un paso de corriente eléctrica y además habrá un paso de partículas, de tal forma que se detectan cambios de corriente eléctrica cada vez que una célula sanguínea pasa a través de la abertura. Este cambio o pulso es proporcional al tamaño de la partícula que la atraviesa.

Si se contabilizan el número de pulsos detectados y se mide su altura, puede saberse el número de células que han pasado a través de la abertura y su tamaño.

El recuento leucocitario esta basado pues en el principio de Coulter, el equipo lo obtiene contando e número de pulsos registrados por un osciloscopio después de valorar una dilución de sangre con LH Diluient y Lyse III Dic. Este reactivo actúa sobre las células de tres formas:

- Hemolizando los glóbulos rojos
- Contiene cianuro potásico, que reacciona con Hemoglobina del medio y da un compuesto con color (cianmetahb).
- Lisa el citoplasma de los leucocitos, de forma que el instrumento valora el tamaño del núcleo de la célula.

Si se mide el tamaño de los pulsos y se trasladan a una gráfica en la que el eje X representa número de partículas con un determinado tamaño y el eje Y los posibles tamaños de las partículas valoradas, se obtiene un histograma celular, en función del tamaño de su núcleo.

Una vez realizado el recuento leucocitario la dilución pasa de la cámara leucocitaria a la cubeta de la hemoglobina. Allí una luz de $\lambda = 525 \text{ nm}$ incide sobre la solución. El Coulter Gen*s mide la transmitancia de la misma, generándose una corriente eléctrica de voltaje inversamente proporcional a la cantidad de Hemoglobina del medio.

Los Eritrocitos (RBC) y la Plaquetas (PLT) se hacen también según el principio de Coulter, a partir de una dilución de sangre total y diluyente. Para diferenciar Plaquetas de Eritrocitos, el equipo discrimina entre dos rangos de tamaños: entre 2-20fL se contabilizan como PLT, entre 36-360fL son (RBC).

Si se cuentan el número de pulsos de 36-360fL, y el número de partículas que tienen el mismo tamaño y se trasladan los resultados a una gráfica de Volumen/ Número Relativo de RBC, se obtiene el histograma de RBC, que proporciona la siguiente información:

- Número de RBC (el número de pulsos dentro de este rango de tamaños).
- VCM (se corresponde con la media del histograma de RBC)
- RDW o Ancho de Distribución del histograma de ERIT (se corresponde con el coeficiente de variación de la curva).

Igualmente sucede en el caso del histograma de PLT, pero previamente, el analizador realiza un ajuste de la curva.

En resumen, aplicando el principio de Coulter, el analizador obtiene, de forma directa, la mayor parte de parámetros de la hematimetría. A partir de ello, el equipo calcula los tres parámetros restantes: Hematocrito, HCM, CHCM.

Metabolismo del Hierro

Las determinaciones de hierro, transferrina, ferritina y el índice de saturación de la transferrina se realizaron en un autoanalizador COBAS^R INTEGRA 400 (Casa Comercial ROCHE), a partir de la muestra de suero.

Hierro

La sideremia se midió con el método Guanidina/Ferrozina, en el que no es necesaria la desproteínización, mediante colorimetría. El método consiste inicialmente en liberar el hierro unido a transferrina, estableciendo un pH

ácido, y reducir los iones férricos a ferrosos con ferrozina, lo que origina un complejo coloreado, cuya absorbancia se mide a 552 nm, tomando una medida de referencia a 700 nm.

Índice de Saturación de la Transferrina.

Se determinó añadiendo exceso de hierro a la muestra, para saturar los lugares de unión a la transferrina. El exceso de hierro se retira por absorción. Luego se determina la concentración de hierro como hemos descrito anteriormente. Finalmente se calcula el índice de saturación de la Transferrina, en base al porcentaje de esta concentración que representa la sideremia.

Transferrina.

Se determinó por inmunoturbidimetría. La técnica consiste en enfrentar al suero del paciente, con una solución tamponada de anticuerpos antitransferrina. La unión de la transferrina a los anticuerpos genera la formación de un complejo transferrina-anticuerpos, que se mide por inmunoturbidimetría a una longitud de onda de 340nm. Se utiliza como referencia, la medición a una longitud de onda de 652nm.

Ferritina.

Se determinó mediante inmunoturbidimetría. Se añade a la muestra de suero, un reactivo que contiene anticuerpos antiferritina, unidos a partículas de látex. Los anticuerpos antiferritina se unen esta, formando un complejo antígeno-anticuerpo, que después de aglutinación, se mide por turbidimetría a 700nm.

Receptor sérico de la Transferrina.

Se determinó mediante inmunonefelometría con partículas intensificadoras con el Kit N Látex sRTf en analizador Behring Marburg GMBH.

- *Principio del Método.*

Las partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos monoclonales contra sRTf, al mezclarse con las muestras que contienen sRTf, forman agregados, los cuales van a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente

proteína en la muestra. La comparación se hace con un estándar de concentración conocida.

La VSG se obtuvo por método de Westergren, y automatizada por tecnológica-MOS de baja dispersión con lectura óptica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó para la recogida y análisis de las Variables, así como para la redacción del trabajo, un paquete de ofimática que contenía, base de datos y procesador de textos. Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS versión 12.0 para Windows.

En primer lugar se aplicó la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y mediante distribución de frecuencias para variables cualitativas.

En segundo lugar se llevó a cabo la estadística inferencial, calculando la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables. El nivel de significación fue del 5% ($\alpha=0,05$) con desviación normal estandarizada ($p<0,05$) y un intervalo de confianza del 95%. En el caso de variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia y el cálculo de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, mientras que en el caso de las variables cuantitativas se emplearon diferentes estadísticos según el tipo de distribución: *Variables con distribución normal*: test t de Student *Variables con distribución no normal*: cálculo de la U de Mann-Whitney para comparar 2 variables (datos no apareados).

La relación entre dos parámetros cuantitativos se ha estudiado mediante la regresión lineal.

Se ha realizado estudio multivariante tomando el sRTf como variable dependiente en el grupo de pacientes Control.

Se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de sRTf y sus cocientes mediante curvas operativas del receptor (COR) para distinguir una situación de anemia ferropénica secundaria a pérdidas crónicas por lesiones benignas del tubo digestivo de las producidas por lesiones malignas.

RESULTADOS

1/ ESTUDIO DEL RECEPTOR SÉRICO DE LA TRANSFERRINA COMO MARCADOR DE FERROPENIA.

Para realizar el estudio se han cogido los 64 pacientes del grupo Control. Se trata de pacientes con anemia micro y normocítica, con sangre oculta en heces positiva. En todos ellos se ha descartado la hemólisis y el déficit de ácido fólico y/o vitamina B12. Cuyo diagnóstico etiológico fue patología benigna de tubo digestivo.

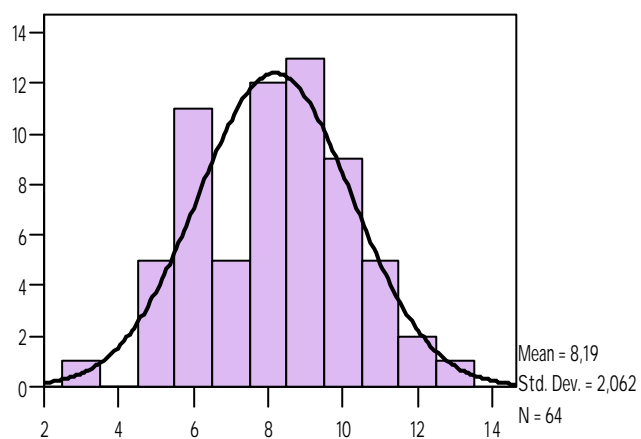
1.1/ ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Seguidamente se reflejan los resultados correspondientes al resto de **variables cuantitativas** analizadas;

1.1.1/ Hemoglobina

Tabla 1

N	Válidos	64
Media		8,19
Mediana		8,00
Desv. típ.		2,062
Varianza		4,250
Mínimo		3
Máximo		13

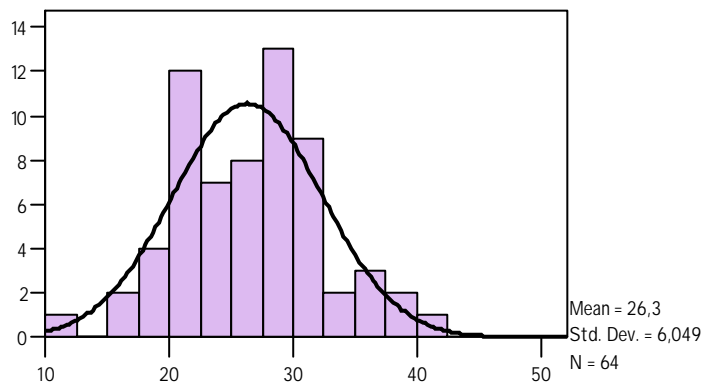


Gráfica 1. Histograma con curva de normalidad

1.1.2/ Hematocrito

Tabla 2

N	Válidos	64
Media		26,30
Mediana		26,50
Desv. típ.		6,049
Varianza		36,593
Mínimo		11
Máximo		41

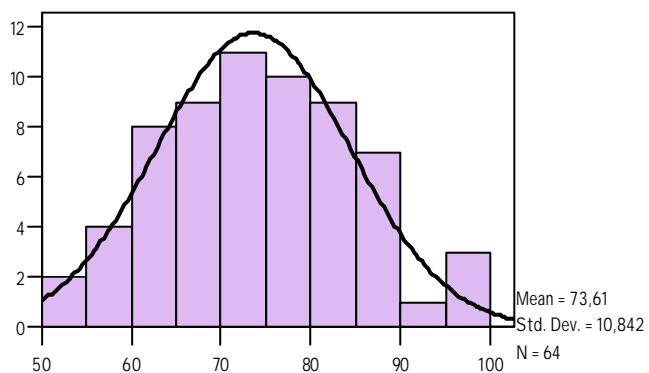


Gráfica 2. Histograma con curva de normalidad

1.1.3/ Volumen Corpuscular Medio

Tabla 3

N	Válidos	64
Media		73,61
Mediana		73,50
Desv. típ.		10,842
Varianza		117,543
Mínimo		52
Máximo		98

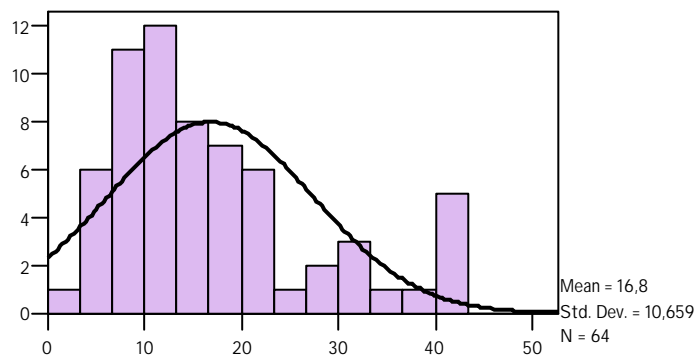


Gráfica 3. Histograma con curva de normalidad

1.1.4/ Hierro

Tabla 4.

N	Válidos	64
Media		16,80
Mediana		14,00
Desv. típ.		10,659
Varianza		113,625
Mínimo		3
Máximo		43

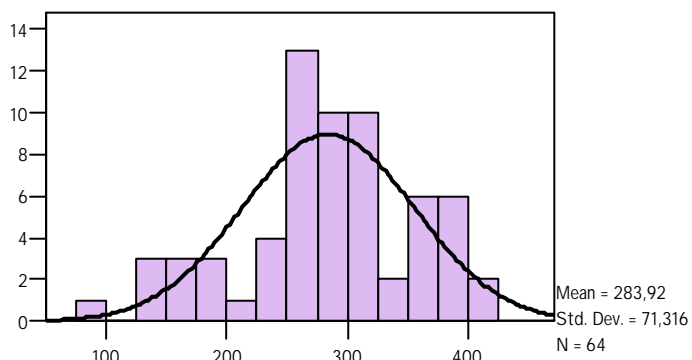


Gráfica 4. Histograma con curva de normalidad (no cumple criterios de normalidad)

1.1.5/ *Transferrina*

Tabla 5

N	Válidos	64
Media		283,92
Mediana		291,00
Desv. típ.		71,316
Varianza		5086,041
Mínimo		96
Máximo		406

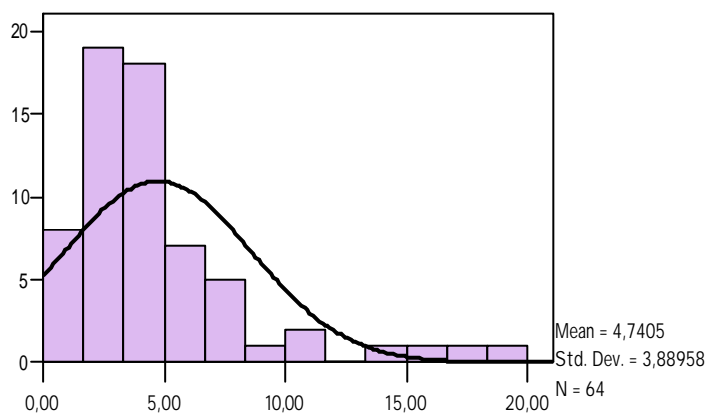


Gráfica 5. Histograma con curva de normalidad (no cumple criterios de normalidad)

1.1.6/ Receptor Sérico de la Transferrina

Tabla 6

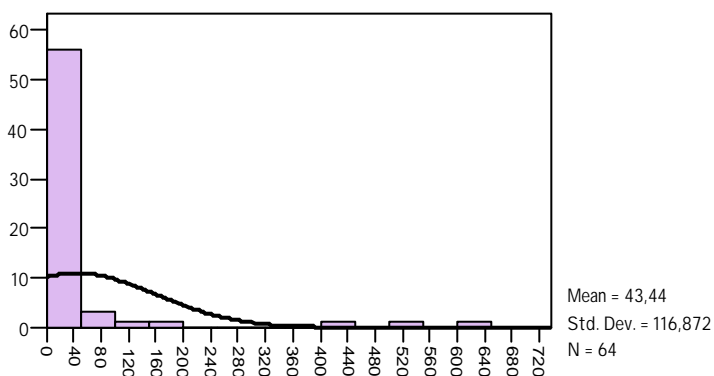
N	Válidos	64
Media		4,7405
Mediana		3,7000
Desv. típ.		3,88958
Varianza		15,129
Mínimo		,16
Máximo		18,90

Gráfica 6. Histograma con curva de normalidad
(no cumple criterios de normalidad)

1.1.7/ Ferritina Sérica

Tabla 7

N	Válidos	64
Media		43,44
Mediana		8,00
Desv. típ.		116,872
Varianza		13659,012
Mínimo		3
Máximo		641

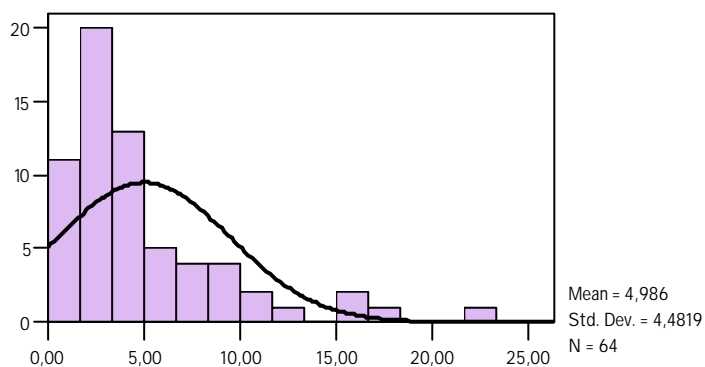


Gráfica 7. Histograma con curva de normalidad (no cumple criterios de normalidad)

1.1.8/ Índice de Saturación de la Transferrina

Tabla 8

N	Válidos	64
Media		4,9860
Mediana		3,3872
Desv. típ.		4,48190
Varianza		20,087
Mínimo		,61
Máximo		23,07

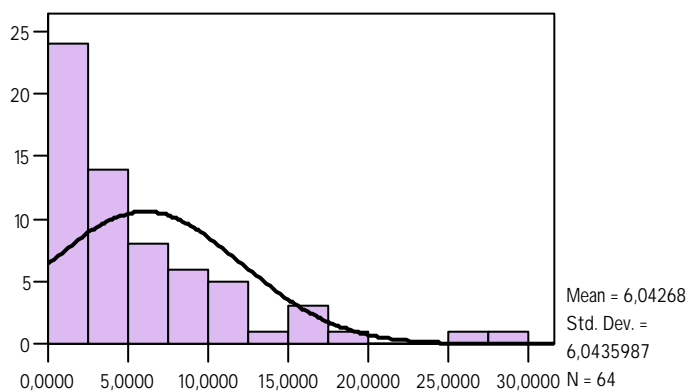


Gráfica 8. Histograma con curva de normalidad (no cumple criterios de normalidad)

1.1.9/ Índice (sRTf/log 10)

Tabla 9

N	Válidos	64
Media		6,042680
Mediana		4,039630
Desv. típ.		6,0435987
Varianza		36,525
Mínimo		,1251
Máximo		28,2364

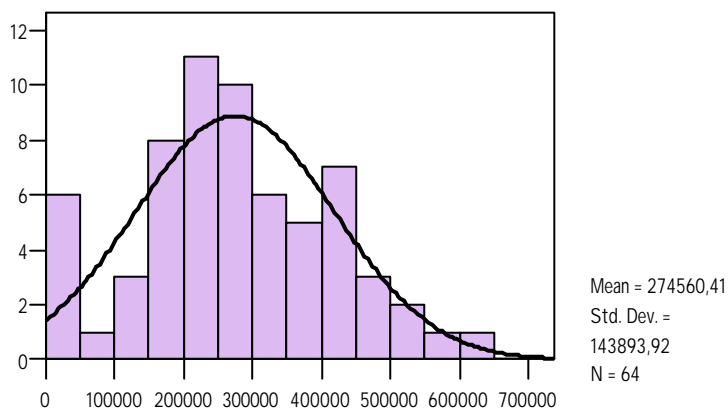


Gráfica 9. Histograma con curva de normalidad (no cumple criterios de normalidad)

1.1.10/ Plaquetas

Tabla 10

N	Válidos	64
Media		274560,41
Mediana		278000,00
Desv. típ.		143893,920
Varianza		20705460141,642
Mínimo		182
Máximo		606000

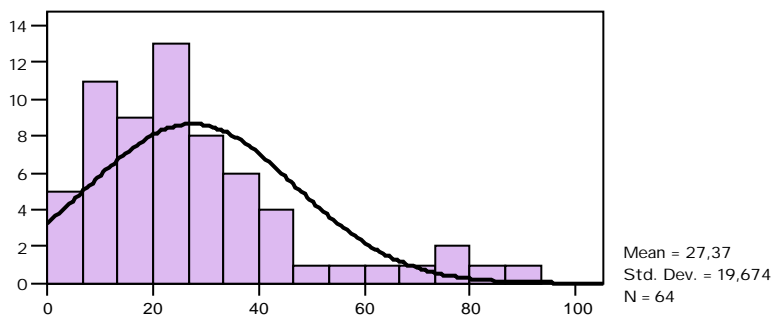


Gráfica 10. Histograma con curva de normalidad

1.1.11/ *Velocidad de Sedimentación Globular*

Tabla 11

N	Válidos	64
Media		27,38
Mediana		21,50
Desv. típ.		19,674
Varianza		387,063
Mínimo		2
Máximo		88

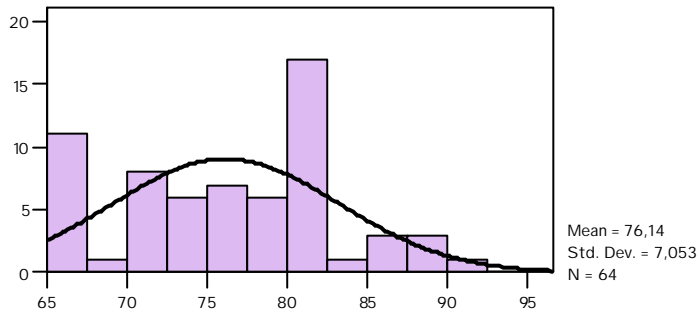


Gráfica 11. Histograma con curva de normalidad (no cumple criterios de normalidad)

1.1.12/ *Edad*

Tabla 12

N	Válidos	64
Media		76,14
Mediana		77,00
Desv. típ.		7,053
Varianza		49,742
Mínimo		65
Máximo		92



Gráfica 12. Histograma con curva de normalidad

Como nos muestra el histograma, la edad sigue una distribución normal en el grupo de Controles.

Hemos diferenciado tres grupos de edad, con intervalos de 10 años. Queremos comprobar que el sRTf no se altera con la edad. Los resultados se muestran en la tabla 13 y 14.

Tabla 13

	N	Media±DE	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Inferior	Superior
65-75	29	4±3,3	,61	2,90	5,41
76-85	29	5±4,1	,76	3,63	6,77
> 85	6	5±5,5	2,27	,55	11,13
Total	64	4±3,8	,48	3,76	5,71

Tabla 14

	Suma de cuadrados	gl	F	Sig.
Inter-grupos	17,733	2	,578	,564
Intra-grupos	935,384	61		
Total	953,117	63		

P > 0,05 (se rechaza H₀)

Asimismo, comprobaremos que tampoco existen diferencias del Índice (sRTf/Log Ft) respecto a la edad.

Los resultados se muestran en la tabla 15 y 16

Tabla 15

	N	Media± DE	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Ínferior	Superior
65-75	29	5±5,8	1,08	3,28	7,74
76-85	29	6±6,4	1,20	4,12	9,04
> 85	6	5±5,4	2,22	,23	11,67
Total	64	6±6,0	,75	4,53	7,55

Tabla 16

	Suma de cuadrados	gl	F	Sig.
Inter-grupos	16,862	2	,225	,799
Intra-grupos	2284,219	61		
Total	2301,080	63		

P > 0,05 (se rechaza H₀)

A continuación se muestra la distribución por sexos del sRTf y su Índice.

Comprobando que no hay diferencias estadísticamente significativas. Se muestra en las Tablas 16 y 17.

Tabla 16

	SEXO	N	Media ±DE	Error típ. de la media
sRTf	M	42	5±4,39	,678
	V	22	3±2,49	,532

M: mujer. V : varon

Tabla 17

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
sRTf	,161	1,44	,58	3,47

P > 0.05 (se rechaza H₀)

Como se muestra en las tablas 18 y 19, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas para el Índice por sexos.

Tabla 18

	SEXO	N	Media ± DE	Error típ. de la media
INDICE	M	42	6±6,6	1,02
	V	22	4±4,6	1,00

M: mujer. V : varon

Tabla 19

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
INDICE	,277	1,74	1,43	4,91

P > 0.05 (se rechaza H₀)

1.2/ *Análisis de correlación y regresión en el grupo de controles.*

Se ha realizado un análisis de correlación entre las variables *hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hierro, transferrina, receptor sérico de la transferrina e índice de saturación de la transferrina.*

Se ha utilizado la Correlación de Pearson. Los resultados se muestran en la tabla 20.

Tabla 20

	Hb	Htco	VCM	Fe	Tf	sRTf	Ft	IST
Hb	1	,969**	,580**	,475**	,46**	,587**	,244	,467**
Htco	,969**	1	,450**	,398**	-,330**	-,503**	,157	,352**
VCM	,580**	,450**	1	,478**	-,556**	-,693**	,345**	,523**
Fe	,475**	,398**	,478**	1	-,394**	-,400**	,451**	,847**
Tf	-,467**	-,330**	-,556**	-,394**	1	,590**	-,556**	-,686**
sRTf	-,587**	-,503**	-,693**	-,400**	,590**	1	-,277*	-,447**
Ft	,244	,157	,345**	,451**	-,556**	-,277*	1	,747**
IST	,467**	,352**	,523**	,847**	-,686**	-,447**	,747**	1

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).*

La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Introducimos las variables que se muestran a continuación, que corresponden a aquellas que habían presentado una correlación estadísticamente significativa con el sRTf, para realizar una regresión lineal y ver si alguna de estas variables son predictoras. La variable independiente fue el *volumen corpuscular medio*. Los resultados se muestran a continuación.

Tabla 21

	Media	Desviación típ.
sRTf	4,7405	3,88958
Hb	8,19	2,062
Htco	26,30	6,049
VCM	73,61	10,842
Fe	16,80	10,659
Tf	283,92	71,316
Ft	43,44	116,872
IST	4,9860	4,48190

Tabla 22

Modelo		Suma de cuadrados	Media cuadrática	Sig.
1	Regresión	457,478	457,478	,000(a)
	Residual	495,639	7,994	
	Total	953,117		
2	Regresión	515,354	257,677	,000(b)
	Residual	437,763	7,176	
	Total	953,117		
3	Regresión	549,184	183,061	,000(c)
	Residual	403,933	6,732	
	Total	953,117		

a Variables predictoras: (Constante), VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO

b Variables predictoras: (Constante), VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO, TRANSFERRINA

c Variables predictoras: (Constante), VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO, TRANSFERRINA, HEMATOCRITO

d Variable dependiente: R SOLUBLE DE LA TRANSFERRINA

Tabla 23

	Coeficientes estandarizados	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
	Beta		18,150	27,922
		,000		
VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO	0,693	,000	-,314	-,183

a Variable dependiente: sRTf

Tras comprobar con los resultados anteriores que en nuestro estudio es el *volumen corpuscular medio* la variable independiente que predice nuestro parámetro a estudio. Vamos a realizar la siguiente subdivisión.

1.3/ Subdivisión por Volumen Corpuscular Medio (VCM).

Tomamos como VCM disminuido los menores de 82 y como volumen corpuscular normales aquellos con VCM entre 82 y 98. (Según los valores de referencia de nuestro laboratorio).

Los resultados analíticos, tanto descriptivos como comparativos se muestran en las siguientes tablas.

Se realizaron test no paramétricos por no seguir nuestras variables una distribución normal y test paramétricos, por asumir que al ser el grupo con una N mayor de 30 se podrían realizar usando el test de Levene para la igualdad de Varianzas.

Al encontrar resultados estadísticos idénticos, se muestran solo los datos de la T de Student por darnos más información y ser más sensibles.

1.3.1/ Hemoglobina

Tabla 24

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		7,85	,318
	(I C 95%)	Límite inferior	7,21	
		Límite superior	8,49	
	Media recortada al 5%		7,81	
	Varianza		4,738	
	Desv. típ.		2,177	
VCM normal	Media		9,12	,331
	(I C 95%)	Límite inferior	8,42	
		Límite superior	9,82	
	Media recortada al 5%		9,08	
	Varianza		1,860	
	Desv. típ.		1,364	

Tabla 25

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Inferior	Superior
,008	1,267	2,190	,343

P< 0.05

1.3.2/ Hematocrito

Tabla 26

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		25,68	,943
	(I C95%)	Límite inferior	23,78	
		Límite superior	27,58	
	Media recortada al 5%		25,58	
	Varianza		41,831	
	Desv. típ.		6,468	
VCM normal	Media		28,00	1,074
	(I C 95%)	Límite inferior	25,72	
		Límite superior	30,28	
	Media recortada al 5%		27,89	
	Varianza		19,625	
	Desv. típ.		4,430	

Tabla 27

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(I C95%)	
,112	-2,319	1,430	-5,206	,567

P>0.05. No existen diferencias estadísticamente significativas.

1.3.3/ Hierro

Tabla 28

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		14,60	1,298
	(IC 95%)	Límite inferior	11,98	
		Límite superior	17,21	
	Media recortada al 5%		13,87	
	Varianza		79,159	
	Desv. típ.		8,897	
VCM normal	Media		22,88	3,127
	(IC 95%)	Límite inferior	16,25	
		Límite superior	29,51	
	Media recortada al 5%		22,70	
	Varianza		166,235	
	Desv. típ.		12,893	

Tabla 29

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
			Inferior	Superior
,023	-8,287	3,386	-15,313	-1,261

P<0.05.

1.3.4/ *Transferrina*

Tabla 30

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		298,11	9,843
	(IC 95%)	Límite inferior	278,29	
		Límite superior	317,92	
	Media recortada al 5%		301,72	
	Varianza		4553,532	
	Desv. típ.		67,480	
VCM normal	Media		244,71	16,645
	(IC 95%)	Límite inferior	209,42	
		Límite superior	279,99	
	Media recortada al 5%		244,01	
	Varianza		4709,846	
	Desv. típ.		68,628	

Tabla 31

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
			Inferior	Superior
,007	53,401	19,183	15,055	91,746

P<0.05

1.3.5/ R sérico de la Transferrina

Tabla 32

GRUPOS POR VCM		Estadístico		Error típ.
VCM disminuido	Media		5,5853	,60772
	I C (95%)	Límite inferior	4,3620	
		Límite superior	6,8086	
	Media recortada al 5%		5,1800	
	Varianza		17,358	
Desv. Típ.		4,16629		
VCM normal	Media		2,4047	,32286
	I C (95%)	Límite inferior	1,7203	
		Límite superior	3,0891	
	Media recortada al 5%		2,3269	
	Varianza		1,772	
Desv. Típ.		1,33118		

Tabla 33

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. De la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,000	3,18061	,68815	1,80481	4,55642

P<0.05.

1.3.6/ Índice (sRTf/log10)

Tabla 34

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		7,314601	,9431254
	IC (95%)	Límite inferior	5,416188	
		Límite superior	9,213014	
	Media recortada al 5%		6,644050	
	Varianza		41,806	
	Desv. típ.		6,4657423	
VCM normal	Media		2,526192	,5808210
	IC (95%)	Límite inferior	1,294906	
		Límite superior	3,757477	
	Media recortada al 5%		2,283102	
	Varianza		5,735	
	Desv. típ.		2,3947865	

Tabla 35

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
			Inferior	Superior
,000	4,7884090	1,1076275	2,5742273	7,0025906

P<0.05.

1.3.7/ Índice Saturación de la Transferrina

Tabla 36

GRUPOS POR VCM			Estadístico %	Error típ.
VCM disminuido	Media		4,0883	,57571
	IC (95%)	Límite inferior	2,9295	
		Límite superior	5,2471	
	Media recortada al 5%		3,5540	
	Varianza		15,578	
	Desv. típ.		3,94685	
VCM normal	Media		7,4679	1,22226
	IC (95%)	Límite inferior	4,8768	
		Límite superior	10,0590	
	Media recortada al 5%		7,2420	
	Varianza		25,397	
	Desv. típ.		5,03951	

Tabla 37

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,007	-3,37	1,20	-5,78	-,97

P<0.05

1.3.8/ Ferritina sérica

Tabla 38

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		26,09	10,241
	IC (95%)	Límite inferior	5,47	
		Límite superior	46,70	
	Media recortada al 5%		12,97	
	Varianza		4929,210	
	Desv. típ.		70,208	
VCM normal	Media		91,41	46,197
	IC (95%)	Límite inferior	-6,52	
		Límite superior	189,35	
	Media recortada al 5%		65,74	
	Varianza		36281,007	
	Desv. típ.		190,476	

Tabla 39

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,797	-20,859	80,862	-182,500	140,783

P>0.05. No existen diferencias significativas

1.3.9/ Plaquetas

Tabla 40

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		277032,21	22235,928
	I C (95%)	Límite inferior	232273,61	
		Límite superior	321790,81	
	Mediarecortada al 5%		275946,88	
	Varianza		23238515821,302	
	Desv. típ.		152441,844	
	VCM normal	Media		267726,59
I C (95%)		Límite inferior	205496,18	
		Límite superior	329957,00	
Media recortada al 5%		270454,43		
Varianza		14649448817,882		
Desv. típ.		121034,907		

Tabla 41

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,821	9305,625	41034,905	-72721,9	91333,2

P>0.05. No existen diferencias significativas

1.3.10/ *Velocidad Sedimentación Globular*

Tabla 42

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		27,60	3,058
	IC (95%)	Límite inferior	21,44	
		Límite superior	33,75	
	Media recortada al 5%		25,80	
	Varianza		439,550	
	Desv. típ.		20,965	
VCM normal	Media		26,76	3,909
	IC (95%)	Límite inferior	18,48	
		Límite superior	35,05	
	Media recortada al 5%		24,96	
	Varianza		259,816	
	Desv. típ.		16,119	

Tabla 43

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,883	,831	5,612	-10,387	12,049

P<0.05. No existen diferencias significativas

1.1.11/ *Edad*

Tabla 44

GRUPOS POR VCM			Estadístico	Error típ.
VCM disminuido	Media		76,47	1,002
	IC (95%)	Límite inferior	74,45	
		Límite superior	78,49	
	Media recortada al 5%		76,38	
	Varianza		47,211	
	Desv. típ.		6,871	
VCM normal	Media		75,24	1,862
	IC (95%)	Límite inferior	71,29	
		Límite superior	79,18	
	Media recortada al 5%		75,04	
	Varianza		58,941	
	Desv. típ.		7,677	

Tabla 45

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,541	1,233	2,006	-2,777	5,243

P>0.05. No existen diferencias significativas

En las Tablas 46 y 47 se muestra el análisis descriptivo y estadístico con el test de Chi-cuadrado, del sexo en ambos grupos de volumen corpuscular medio, en el grupo de controles.

Tabla 46

		SEXO		Total
		M	V	
GRUPOS POR VCM	<i>VCM DISMINUIDO</i>	34	13	47
	<i>VCM NORMAL</i>	8	9	17
Total		42	22	64

Tabla 47

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,537(b)	1	,060

P>0.05. No existen diferencias estadísticamente significativas

1.4/ *Tabla de Contingencia del sRTf con la subdivisión por VCM en el grupo de Controles*

Se comparan ambos grupos de controles (los que presentan anemia microcítica y aquellos con anemia normocítica) con el sRTf, tomando como punto de corte el valor de éste 1,8 (corresponde al límite de normalidad que da nuestro laboratorio).

En la tabla 48 se muestran los resultados de la tabla de contingencia del volumen corpuscular medio y el sRTf.

Se ha tomado el valor de referencia 1,8, es el límite de normalidad que nos da nuestro laboratorio.

Tabla 48

		sRTf		Total
		> 1,8	= 1,8	
VCM DISMINUIDO	Recuento	44	3	47
	Frecuencia esperada	40,4	6,6	47,0
	% POR VCM	93,6%	6,4%	100,0%
	% de sRTf	80,0%	33,3%	73,4%
VCM NORMAL	Recuento	11	6	17
	Frecuencia esperada	14,6	2,4	17,0
	% POR VCM	64,7%	35,3%	100,0%
	% de sRTfR	20,0%	66,7%	26,6%

En un 93% de los pacientes con anemia microcítica, el sRTf será mayor de 1,8.

1.5/ CURVAS ROC

Se ha realizado un análisis con Curva ROC para encontrar el punto de corte del parámetro Índice (sRTf/logFt) con mayor sensibilidad y especificidad en los pacientes con anemia microcítica, en el grupo de Controles.

Tabla 49

GRUPOS POR VCM	N
Positivo(a)	47
Negativo	17

.a El estado real positivo es VCM DISMINUIDO.

Gráfica 13

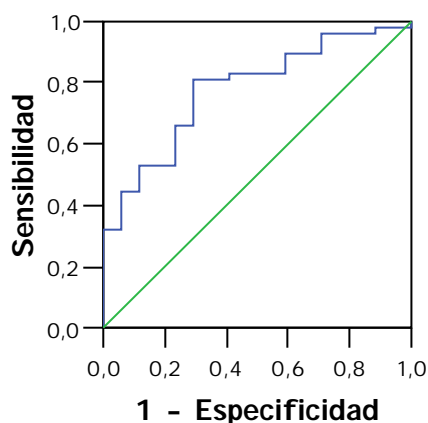


Tabla 50

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,777	,062	,001	,656	,899

El valor del Índice mayor o igual a 2 presenta una sensibilidad de 80% con una especificidad de 70%.

2/ ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES RECOGIDAS EN AMBOS GRUPOS (CASOS/CONTROL).

2.1/ Hemoglobina

Tabla 51

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		8,19	,258
	(I C 95%)	Límite inferior	7,67	
		Límite superior	8,70	
	Media recortada al 5%		8,17	
	Varianza		4,250	
	Desv. típ.		2,062	
CASOS	Media		10,25	,223
	(I C 95%)	Límite inferior	9,80	
		Límite superior	10,69	
	Media recortada al 5%		10,29	
	Varianza		2,987	
	Desv. típ.		1,728	

Tabla 52

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(I C 95%)	
,000	-2,061	,343	-2,739	-1,382

P<0.05

2.2/ Hematocrito

Tabla 53

			Estadístico	Error tío.
CONTROLES	Media		26,30	,756
	(IC 95%)	Límite inferior	24,79	
		Límite superior	27,81	
	Media recortada al 5%		26,23	
	Varianza		36,593	
	Desv. tío.		6,049	
CASOS	Media		31,35	,693
	(IC 95%)	Límite inferior	29,96	
		Límite superior	32,74	
	Media recortada al 5%		31,50	
	Varianza		28,774	
	Desv. tío.		5,364	

Tabla 54

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tío. de la diferencia	IC 95%	
			Inferior	Superior
,000	-5,053	1,029	-7,091	-3,015

P<0.05

2.3/ Volumen Corpuscular Medio

Tabla 55

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		73,61	1,355
	(IC 95%)	Límite inferior	70,90	
		Límite superior	76,32	
	Media recortada al 5%		73,45	
	Varianza		117,543	
	Desv. típ.		10,842	
CASOS	Media		83,97	1,018
	(IC 95%)	Límite inferior	81,93	
		Límite superior	86,00	
	Media recortada al 5%		84,33	
	Varianza		62,134	
	Desv. típ.		7,883	

Tabla 56

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,000	-10,357	1,695	-13,714	-7,000

P<0.05

2.4/ Hierro

Tabla 57

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		16,80	1,332
	(IC 95%)	Límite inferior	14,13	
		Límite superior	19,46	
	Media recortada al 5%		16,15	
	Varianza		113,625	
	Desv. típ.		10,659	
CASOS	Media		30,97	2,484
	(IC 95%)	Límite inferior	26,00	
		Límite superior	35,94	
	Media recortada al 5%		29,57	
	Varianza		370,168	
	Desv. típ.		19,240	

Tabla 58

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,000	-14,170	2,819	-19,769	-8,571

P<0.05

2.5/ *Transferrina*

Tabla 59

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		283,92	8,915
	(IC 95%)	Límite inferior	266,11	
		Límite superior	301,74	
	Media recortada al 5%		286,06	
	Varianza		5086,041	
	Desv. típ.		71,316	
CASOS	Media		195,83	8,937
	(IC 95%)	Límite inferior	177,95	
		Límite superior	213,72	
	Media recortada al 5%		192,80	
	Mediana		185,00	
	Varianza		4792,582	
	Desv. típ.		69,228	

Tabla 60

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
,000	88,089	12,635	63,075	113,102

P<0.05

2.6/ Índice de Saturación de la Transferrina

Tabla 60

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		4,9860	,56024
	(I C 95%)	Límite inferior	3,8665	
		Límite superior	6,1055	
	Media recortada al 5%		4,4507	
	Varianza		20,087	
	Desv. típ.		4,48190	
CASOS	Media		12,5999	1,05201
	(I C 95%)	Límite inferior	10,4948	
		Límite superior	14,7050	
	Media recortada al 5%		12,1994	
	Varianza		66,404	
	Desv. típ.		8,14886	

Tabla 61

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(I C 95%)	
			Inferior	Superior
,000	-7,61391	1,19189	-9,98166	-5,24616

P<0.05

2.7/ Receptor Soluble de la Transferrina

Tabla 62

		Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media	4,7405	,48620
	(IC 95%)		
	Límite inferior	3,7689	
	Límite superior	5,7121	
	Media recortada al 5%	4,2753	
	Varianza	15,129	
	Desv. típ.	3,88958	
CASOS	Media	2,0850	,19872
	(IC 95%)		
	Límite inferior	1,6874	
	Límite superior	2,4826	
	Media recortada al 5%	1,9106	
	Varianza	2,369	
	Desv. típ.	1,53926	

Tabla 63

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
			Inferior	Superior
,000	2,65547	,52524	1,61085	3,70009

P<0.05

En la Tabla 62 y 63 se muestran los resultados del sRTf en ambos grupos. Se observa que la media en ambos grupos esta por encima de 1,8 (límite superior de la normalidad de nuestro laboratorio).

Sin embargo, en el grupo de Casos la media es inferior con diferencia significativa, de la hallada en el grupo de Controles.

2.8/ Ferritina

Tabla 64

			Estadístico	Error típ.	
CONTROLES	Media		76,09	35,448	
	(IC 95%)	Límite inferior	5,26		
		Límite superior	146,93		
	Media recortada al 5%		25,65		
	Varianza		80421,864		
	Desv. típ.		283,587		
CASOS	Media		261,08	42,674	
	(IC 95%)	Límite inferior	175,69		
		Límite superior	346,47		
		Media recortada al 5%		222,28	
		Varianza		109266,484	
	Desv. típ.		330,555		

Tabla 65

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
			Inferior	Superior
,001	184,990	55,477	294,86	75,11

P<0.05

En las tablas 64 y 65 se observa que a pesar de encontrar diferencias significativas entre las medias de la Ferritina en ambos grupos.

Dichas medias están muy por encima de límite inferior marcado por el laboratorio.

2.9/ Índice (sRTf/ log Ft)

Tabla 66

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		6,042680	,7554498
	(IC95%)	Límite inferior	4,533034	
		Límite superior	7,552326	
	Media recortada al 5%		5,350083	
	Varianza		36,525	
	Desv. típ.		6,0435987	
	CASOS	Media		1,329016
(IC95%)		Límite inferior	,963796	
		Límite superior	1,694237	
Media recortada al 5%		1,136631		
Varianza		1,999		
Desv. típ.		1,4137895		

Tabla 67

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC95%)	
			Inferior	Superior
,000	4,7136634	,7771858	3,1637367	6,2635900

P<0.05

2.10/ Plaquetas

Tabla 68

		Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media	274560,41	17986,740
	(I C95%)		
	Límite inferior	238616,77	
	Límite superior	310504,04	
	Media recortada al 5%	273853,45	
	Varianza	20705460141,642	
CASOS	Media	273416,67	13479,138
	(I C95%)		
	Límite inferior	246444,97	
	Límite superior	300388,36	
	Media recortada al 5%	270000,00	
	Varianza	10901230225,989	

Tabla 69

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(I C95%)	
			Inferior	Superior
,960	1143,740	22476,87	43378,93	45666,410

P>0.05

2.11/ *Velocidad de Sedimentación Globular*

Tabla 70

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		27,38	2,459
	(IC95%)	Límite inferior	22,46	
		Límite superior	32,29	
	Media recortada al 5%		25,64	
	Varianza		387,063	
	Desv. típ.		19,674	
CASOS	Media		40,65	2,901
	(IC95%)	Límite inferior	34,84	
		Límite superior	46,46	
	Media recortada al 5%		39,80	
	Varianza		505,113	
	Desv. típ.		22,475	

Tabla 71

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC95%)	
			Inferior	Superior
,001	-13,275	3,787	-20,772	-5,778

P< 0.05

2.12/ Edad

Tabla 72

			Estadístico	Error típ.
CONTROLES	Media		76,14	,882
	IC (95%)	Límite inferior	74,38	
		Límite superior	77,90	
	Media recortada al 5%		76,00	
	Varianza		49,742	
	Desv. típ.		7,053	
CASOS	Media		72,70	,845
	IC (95%)	Límite inferior	71,01	
		Límite superior	74,39	
	Media recortada al 5%		72,20	
	Varianza		42,824	
	Desv. típ.		6,544	

Tabla 73

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	IC (95%)	
			Inferior	Superior
,006	3,441	1,224	1,018	5,864

P < 0.05

En la Tabla 72 y 73 se muestran los resultados para la Edad en ambos grupos. Se puede observar que la media en el grupo de Controles es de 76 ± 7 , superior a la de los Casos, encontrando diferencia estadísticamente significativa.

2.13/ Sexo

Tabla 74

		CONTROLES	CASOS	
	MUJERES	42	17	59
	HOMBRES	22	43	65
Total		64	60	124

Tabla 75

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,267(b)	,000
Estadístico exacto de Fisher		

En las Tablas 74 y 75 se muestra la distribución del sexo en ambos grupos.

Observamos que el Cáncer es más frecuente en los varones, en nuestro grupo a estudio. Ésto con significación estadística.

3/ CURVAS COR

Se ha realizado un estudio mediante Curvas COR para hallar el punto de corte sensible y a su vez específico para el diagnóstico de benignidad, en nuestro grupo de pacientes.

Gráfica 14

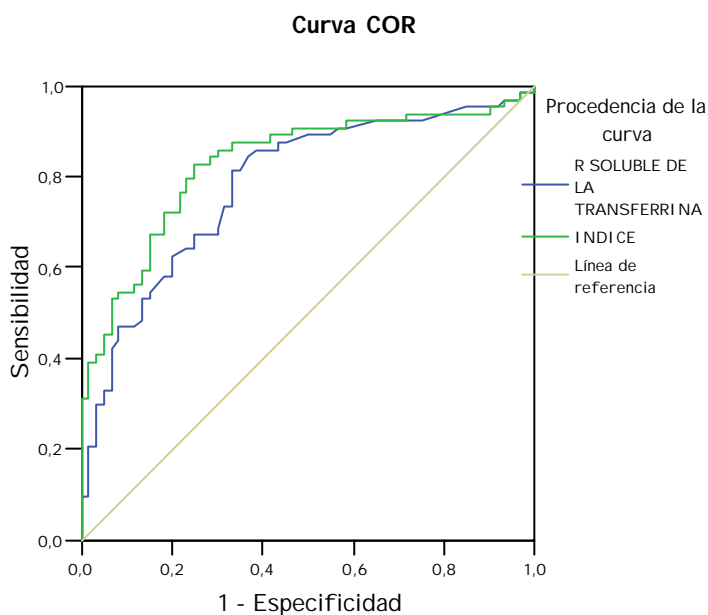


Tabla 76

Variables resultado de contraste	Área	Sig. asintótica(b)	(IC 95%)	
			Límite inferior	Límite superior
sRTf	,782	,000	,700	,864
ÍNDICE	,830	,000	,756	,904

Para el sRTf el valor = 1,8 presenta una Sensibilidad de 84% y una Especificidad de 60% en el diagnóstico de benignidad.

Para el valor del Índice = 2 presenta una Sensibilidad de 70% y una Especificidad de 82% en el diagnóstico de benignidad.

Ferritina

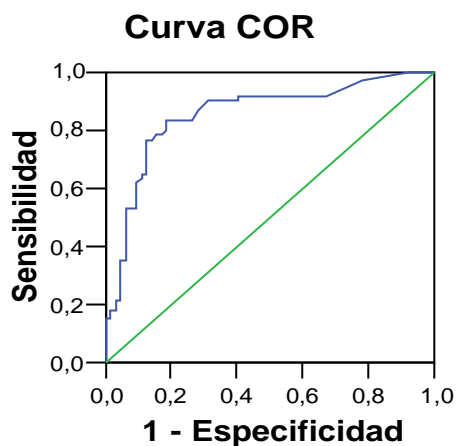


Tabla 76

Área	Sig. asintótica(b)	(IC 95%)	
		Límite inferior	Límite superior
,853	,000	,782	,923

Para la Ferritina el valor = 30 presenta una Sensibilidad de 80% y una Especificidad de 80% en el diagnóstico de malignidad.

4/ SUBDIVISIÓN POR VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO.

Consideramos que tras descartar hemólisis, déficit de vitamina B12 y ácido fólico y otra enfermedad hematológica específica, la microcitosis equivale a ferropenia.

Comparamos nuestras variables en los Casos y Controles tras haber realizado una subdivisión por el Volumen Corpuscular Medio.

Tabla 77

	VCM DISMINUIDO	VCM NORMAL	
CONTROLES	47	17	64
CASOS	19	41	60
Total	66	58	124

4.1/ ESTUDIO EN PACIENTES CON ANEMIA MICROCÍTICA

4.1.1/ Hemoglobina

Tabla 78

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CONTROLES	47	7,85	2,177	,318
CASOS	19	9,68	1,571	,361

Tabla 79

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
			Inferior	Superior
,001	-1,828	,550	-2,928	-,728

P<0.05

En las Tablas 78, 79, 80 Y 81 se puede observar que el valor medio de la hemoglobina Y el hematocrito varía entre aquellos pacientes con anemia microcítica y cáncer, respecto a aquellos cuya etiología es benigna. Siendo menor en los controles con diferencia estadísticamente significativa.

4.1.2/ Hematocrito

Tabla 80

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CONTROLES	47	25,68	6,468	,943
CASOS	19	29,68	4,137	,949

Tabla 81

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
			Inferior	Superior
,004	-4,003	1,338	-6,689	-1,317

P<0.05

4.1.3/ Hierro. Transferrina. Receptor sérico de la Transferrina. Ferritina sérica. Índice de saturación de la transferrina. Índice.

Tabla 82

		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fe	CONTROLES	14,60	8,897	1,298
	CASOS	21,47	13,591	3,118
Tf	CONTROLES	298,11	67,480	9,843
	CASOS	237,05	77,053	17,677
sRTf	CONTROLES	5,5853	4,16629	,60772
	CASOS	2,8026	2,05645	,47178
Ft	CONTROLES	26,09	70,208	10,241
	CASOS	170,26	258,471	59,297
IST	CONTROLES	4,0883	3,94685	,57571
	CASOS	7,1994	4,71556	1,08182
INDICE	CONTROLES	7,314601	6,4657423	,9431254
	CASOS	2,072225	1,9409009	,4452732

Tabla 83

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
				Inferior	Superior
Fe	,053	-6,878	3,377	-13,841	,085
Tf	,002	61,054	19,113	22,871	99,236
sRTf	,001	2,78269	,76935	1,24442	4,32095
Ft	,027	-144,178	60,175	-270,089	-18,267
IST	,008	-3,11106	1,13566	-5,37981	-,84232
ÍNDICE	,000	5,2423762	1,0429544	3,1568890	7,3278635

En negrita $p < 0,05$

En las Tablas 82 y 83 se muestran los resultados para los parámetros habituales en el estudio del metabolismo del hierro, añadiendo el valor del sRTf y su Índice.

Podemos observar que las siguientes variables muestran diferencias estadísticamente significativas: Transferrina, Receptor sérico de la Transferrina, Ferritina sérica, Índice de saturación de la Transferrina, Índice (sRTf/Log Ft), entre ambos grupos de pacientes con anemia microcítica.

4.1.4/ Plaquetas. Velocidad de Sedimentación.

Tabla 84

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pq	CONTROLES	47	277032,21	152441,844	22235,928
	CASOS	19	314157,89	109242,474	25061,942
VSG	CONTROLES	47	27,60	20,965	3,058
	CASOS	19	44,84	25,308	5,806

Tabla 85

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
Pq	,339	-37125,68	38503,65	-114045,57	39794,20
VSG	,006	-17,246	6,055	-29,343	-5,150

En negrita $p < 0,05$

En las Tablas 84 y 85 se muestran las medias de las Plaquetas y la Velocidad de Sedimentación Globular en ambos grupos.

Observamos que mientras en el valor de las Plaquetas no encontramos diferencias significativas, en la VSG si las hay, estando más elevada en los casos.

También se ha realizado la Prueba de Mann-Whitney, como test no paramétrico, siendo los resultados similares.

4.1.4/ Relación del Receptor Sérico de la Transferrina, Ferritina sérica, Índice (sRTf/logFt) en ambos grupos.

Hemos tomado como punto de corte del sRTf dentro de la normalidad aquél menor o igual a 1,8. Para la Ferritina mayor o igual a 30. Para el Índice menor o igual a 2. Con los resultados que se muestran a continuación.

Tabla 86

		sRTf		Total
		= 1,8	> 1,8	
CASOS	Recuento	11	8	19
	% de PACIENTES	57,9%	42,1%	100%
	% de sRTf	78,6%	15,4%	
CONTROLES	Recuento	3	44	47
	% de PACIENTES	6,4%	93,6%	100%
	% de sRTf	21,4%	84,6%	
Total	Recuento	14	52	66

P < 0,05

En la tabla 86 se muestra la distribución de los pacientes en ambos grupos para un corte de 1,8 en el sRTf:

El 93,6% de los pacientes con anemia microcítica de etiología benigna presentaban un sRTf mayor de 1,8.

Un 78,6% de los valores para el sRTf menor de 1,8 corresponden a un Caso.

Tabla 87

		Ferritina		Total
		= 30	< 30	
CASOS	Recuento	13	6	19
	% de PACIENTES	68,4%	31,6%	100,0%
	% de Ferritina	68,4%	12,8%	28,8%
CONTROLES	Recuento	6	41	47
	% de PACIENTES	12,8%	87,2%	100,0%
	% de Ferritina	31,6%	87,2%	71,2%
Total	Recuento	19	47	66

P < 0,05

En la tabla 87 se muestra la distribución de los pacientes en ambos grupos para un corte de 30 en la Ferritina:

El 87,2% de los pacientes con anemia microcítica de etiología benigna presentaban una Ferritina menor de 30.

Un 68,4% de los valores para la Ferritina mayor de 30 corresponden a un Caso.

Tabla 88

		INDICE		Total
		= 2	> 2	
CASOS	Recuento	12	7	19
	% de PACIENTES	63,2%	36,8%	100,0%
	% de INDICE	57,1%	15,6%	28,8%
CONTROLES	Recuento	9	38	47
	% de PACIENTES	19,1%	80,9%	100,0%
	% de INDICE	42,9%	84,4%	71,2%
Total	Recuento	21	45	66

$P < 0,05$

En la tabla 88 se muestra la distribución de los pacientes en ambos grupos para un corte de 2 en el ÍNDICE:

El 80,9% de los pacientes con anemia microcítica de etiología benigna presentaban un ÍNDICE > 2.

Un 57,1% de los valores para el ÍNDICE menor de 2 corresponden a un Caso.

4.2/ ESTUDIO EN PACIENTES CON ANEMIA NORMOCÍTICA

4.2.1/ Hemoglobina

Tabla 89

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CONTROLES	17	9,12	1,364	,331
CASOS	41	10,51	1,752	,274

Tabla 90

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(I C 95%)	
			Inferior	Superior
,005	-1,395	,476	-2,348	-,441

P<0,05

4.2.2/ Hematocrito

Tabla 91

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CONTROLES	17	28,00	4,430	1,074
CASOS	41	32,12	5,728	,895

Tabla 92

Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(I C 95%)	
			Inferior	Superior
,010	-4,122	1,555	-7,236	-1,008

P<0,05

4.2.3/ Hierro. Transferrina. Receptor sérico de la Transferrina. Índice de Saturación de la Transferrina. Índice. Ferritina sérica.

Tabla 93

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fe	CONTROLES	17	22,88	12,893	3,127
	CASOS	41	35,37	20,006	3,124
Tf	CONTROLES	17	244,71	68,628	16,645
	CASOS	41	176,73	56,712	8,857
IST	CONTROLES	17	7,4679	5,03951	1,22226
	CASOS	41	15,1026	8,22590	1,28467
sRTf	CONTROLES	17	2,4047	1,33118	,32286
	CASOS	41	1,7524	1,11074	,17347
Ft	CONTROLES	17	91,41	190,476	46,197
	CASOS	41	303,17	354,078	55,298
INDICE	CONTROLES	17	2,526192	2,3947865	,5808210
	CASOS	41	,984603	,9322452	,1455922

Tabla 94

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC95%)	
				Inferior	Superior
Fe	,021	-12,484	5,267	-23,035	-1,932
Tf	,000	67,974	17,411	33,095	102,853
IST	,000	-7,63471	1,77322	-11,20072	-4,06870
sRTf	,060	,65227	,33980	-,02843	1,33296
Ft	,005	-211,759	72,056	-356,349	-67,169
INDICE	,019	1,5415891	,5987906	,2838033	2,7993749

P<0,05 para las variables en negrita

4.2.4/ Plaquetas. Velocidad de Sedimentación.

Tabla 95

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pq	CONTROLES	17	267726,59	121034,907	29355,277
	CASOS	41	254536,59	97750,984	15266,139
VSG	CONTROLES	17	26,76	16,119	3,909
	CASOS	41	38,71	21,086	3,293

Tabla 96

	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	(IC 95%)	
				Inferior	Superior
Pq	,665	13190,00	30269,54	47447,17	73827,18
VSG	,041	-11,943	5,710	-23,381	-,504

P<0,05 para las variables en negrita

4.2.5/ *Relación del Receptor sérico de la Transferrina, Ferritina sérica, Índice (SRTf/Log FT) en ambos grupos.*

Hemos tomado como punto de corte del sRTf dentro de la normalidad aquél menor o igual a 1,8. Para la Ferritina mayor o igual a 30. Para el Índice menor o igual a 2. Con los resultados que se muestran a continuación.

Tabla 97

		sRTf		Total
		= 1,8	> 1,8	
CASOS	Recuento	29	12	41
	% de PACIENTES	70,7%	29,3%	100,0%
	% de sRTf	82,9%	52,2%	70,7%
CONTROLES	Recuento	6	11	17
	% de PACIENTES	35,3%	64,7%	100,0%
	% de sRTf	17,1%	47,8%	29,3%
Total	Recuento	35	23	58

P < 0,05

En la tabla 97 se muestra la distribución de los pacientes en ambos grupos para un corte de 1,8 en el sRTf:

El 64,7% de los pacientes con anemia normocítica de etiología benigna presentaban un sRTf mayor de 1,8.

Un 82,9% de los valores para el sRTf menor de 1,8 corresponden a un Caso.

Tabla 98

		Ferritina		Total
		> 30	= 30	
CASOS	Recuento	35	6	41
	% de PACIENTES	85,4%	14,6%	100,0%
	% de Ferritina	85,4%	35,3%	70,7%
CONTROLES	Recuento	6	11	17
	% de PACIENTES	35,3%	64,7%	100,0%
	% de Ferritina	14,6%	64,7%	29,3%
Total	Recuento	41	17	58

P < 0,05

En la tabla 98 se muestra la distribución de los pacientes en ambos grupos para un corte de 30 en la Ferritina:

El 64,7% de los pacientes con anemia normocítica de etiología benigna presentaban una Ferritina menor de 30.

Un 85,4% de los valores para la Ferritina mayor de 30 corresponden a un Caso.

Tabla 99

		INDICE		Total
		= 2	> 2	
CASOS	Recuento	37	4	41
	% de PACIENTES	90,2%	9,8%	100,0%
	% de INDICE	78,7%	36,4%	70,7%
CONTROLES	Recuento	10	7	17
	% de PACIENTES	58,8%	41,2%	100,0%
	% de INDICE	21,3%	63,6%	29,3%
	% del total	17,2%	12,1%	29,3%
Total	Recuento	47	11	58

P < 0,05

En la tabla 99 se muestra la distribución de los pacientes en ambos grupos para un corte de 2 en el ÍNDICE:

El 90,2% de los pacientes con anemia normocítica de etiología maligna presentaban un ÍNDICE = 2.

Un 63,6% de los valores para el ÍNDICE mayor de 2 corresponden a un Control.

DISCUSIÓN

Los pacientes que habitualmente se atienden en un Servicio de Medicina Interna son mayores de 65 años, con frecuencia son pluripatológicos y con uso concomitante de varios fármacos.

La presencia de anemia es frecuente, bien como único síndrome o asociada a otras enfermedades. Un tanto por ciento elevado de los ingresos en los servicios de Medicina Interna son debidos a anemia como único trastorno.

Frecuentemente la anemia se presenta como normo o microcítica y el diagnóstico entraña no pocas dificultades, no tanto por la anemia en sí, como por tratarse de enfermos con múltiples patologías en los que no es siempre posible realizar pruebas invasivas. En estos pacientes la anemia con frecuencia es multifactorial. Pudiendo encontrar, anemia por déficit de hierro, anemia de procesos crónicos y la coexistencia de ambas.⁶¹

El grupo de pacientes a estudio en este trabajo, al igual que el contexto clínico, plantea dos importantes dificultades en su diagnóstico etiológico. Primero en todo paciente con anemia es fundamental conocer el estado del metabolismo férrico para poder clasificar el cuadro y, en consecuencia decidir qué estudio complementario debe realizarse. Por ello, una de las primeras cuestiones que nos planteamos en todo paciente anémico es de si se trata de una anemia ferropénica o no. Siempre teniendo en cuenta que la anemia ferropénica es la más frecuente en nuestro medio. En este contexto nos encontramos con la dificultad que entraña el que la batería analítica que habitualmente se determina presenta una baja sensibilidad en los pacientes añosos, en el diagnóstico de anemia ferropénica³¹. En segundo lugar y muy importante, una vez confirmada la ferropenia como mecanismo productor de anemia debe confirmarse la etiología de la misma. Sí es relativamente sencillo hacerlo, sin exploraciones complementarias, en el caso de una mujer joven asintomática y con reglas abundantes, no lo es en los varones o en los pacientes añosos en general. En estos, y dada la prevalencia de neoplasias de tubo digestivo como origen de las pérdidas de sangre el estudio etiológico, a menudo invasivo, es de capital importancia. Con el presente estudio pretendemos aportar datos que simplifiquen la toma de decisiones en este contexto.

En conclusión, una vez diagnosticada la anemia ferropénica, es preciso el estudio exhaustivo del tracto gastrointestinal en la mayoría de los pacientes.⁶¹ Puesto que, el sangrado digestivo crónico es la causa más frecuente de ferropenia y por tanto de anemia ferropénica.⁴⁰

En los diferentes trabajos publicados sobre el tema existe una alta variabilidad en el tipo de lesión causante de la anemia, (quizás por que en la mayoría de éstos incluyen grupos muy heterogéneos de pacientes^{42,121,122,123}), los datos que presentan son: entre un 7.7-47% no se encuentra lesión causante, en los últimos años con el uso de la cápsula endoscópica y con ella la posibilidad de estudio de intestino delgado, éste tanto por ciento disminuye. Aproximadamente entre un 25-46% presenta una lesión en tracto digestivo alto, en un 17-27% se encuentra una lesión en tracto digestivo bajo, siendo la más frecuente el cáncer de colon derecho, de un 1-29% se encuentra una doble lesión y en un 0-6% lesión en intestino delgado. El tanto por ciento de neoplasia de tubo digestivo oscila de un 7 a un 51%.

En la mayoría de los anteriores estudios los autores proponen un algoritmo basado en sus resultados individuales. En estos estudios del tracto digestivo a lo largo de los años la controversia que se planteaba se ha modificado. En trabajos de finales de los años 90 se planteaban qué prueba diagnóstica utilizar en el estudio de tubo digestivo inferior (colonoscopia versus enema baritado)⁴¹. En la actualidad la tendencia es indicar estudio bidireccional con gastroscopia y colonoscopia, incluso si en una de ellas encontramos una lesión benigna mínima que pudiera justificar la anemia^{122,42}, la controversia se plantea por cual de las pruebas iniciar el estudio y en la demora de las mismas.

La gastroscopia ha demostrado ser la exploración, más sensible y con mayor rentabilidad diagnóstica⁴². No obstante, la elevada incidencia de cáncer colorrectal, aisladamente o asociado a lesiones del tracto digestivo superior, parece indicar que la práctica de una colonoscopia es obligada en quienes se inicia estudio para descartar sangrado digestivo oculto, especialmente en aquellos pacientes asintomáticos y mayores de 65 años⁴¹.

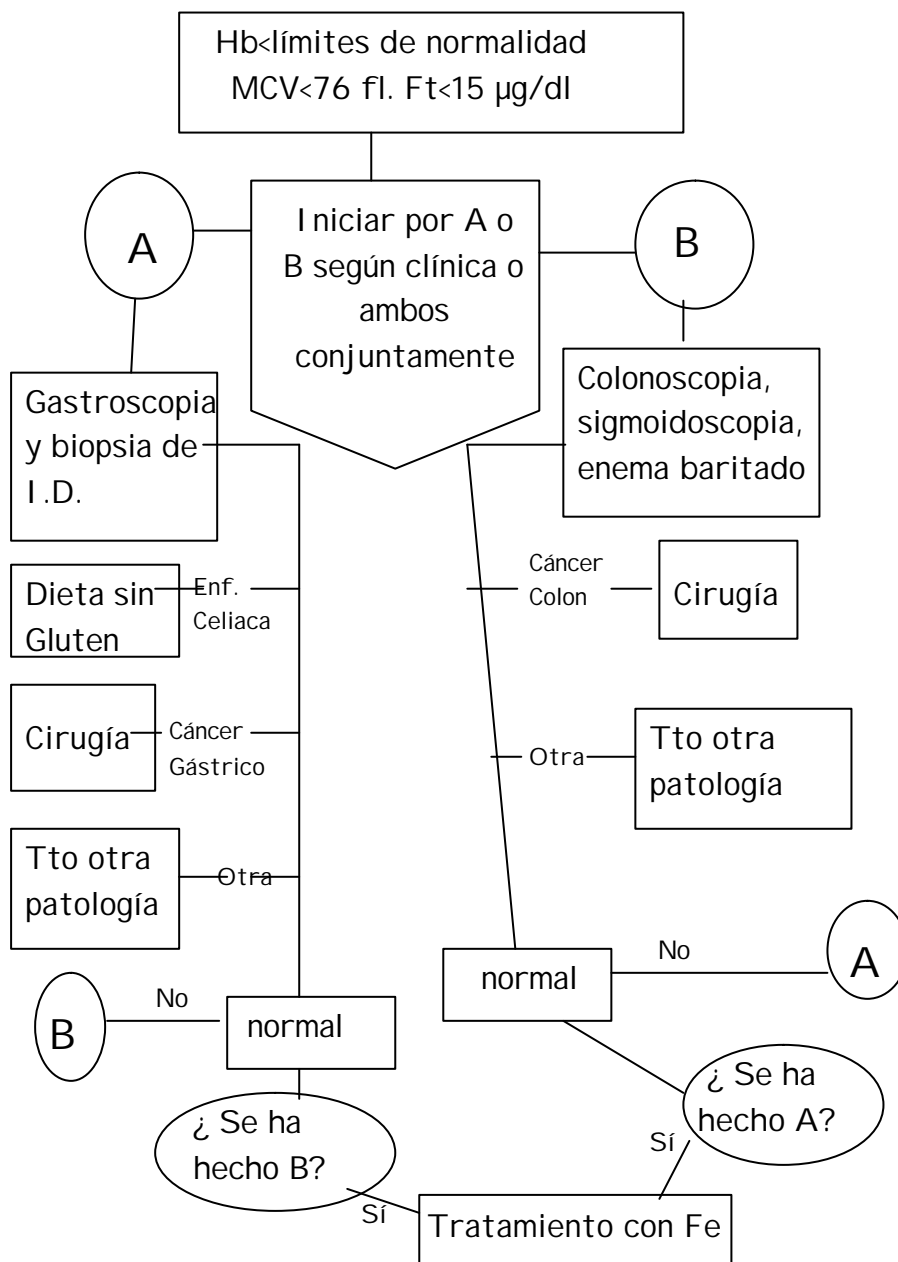
Sin embargo, tanto la gastroscopia como la colonoscopia son pruebas cruentas, no exentas de complicaciones, lo que implica que en este tipo de pacientes hay que realizarlas con una indicación justificada³⁶. En este artículo, con una amplia muestra (39.282) los autores encuentran una incidencia de perforación tras la realización de colonoscopia de 1.96 x 1000 procedimientos.

Son precisos pues algoritmos diagnósticos que permitan de forma ágil, el tratamiento precoz de los pacientes con sospecha de sangrado digestivo activo, ya sea por causa péptica, inflamatoria ó, muy especialmente,

neoplásica, y mantener en observación y ampliar el estudio tanto como se estime necesario a los pacientes sin diagnóstico.

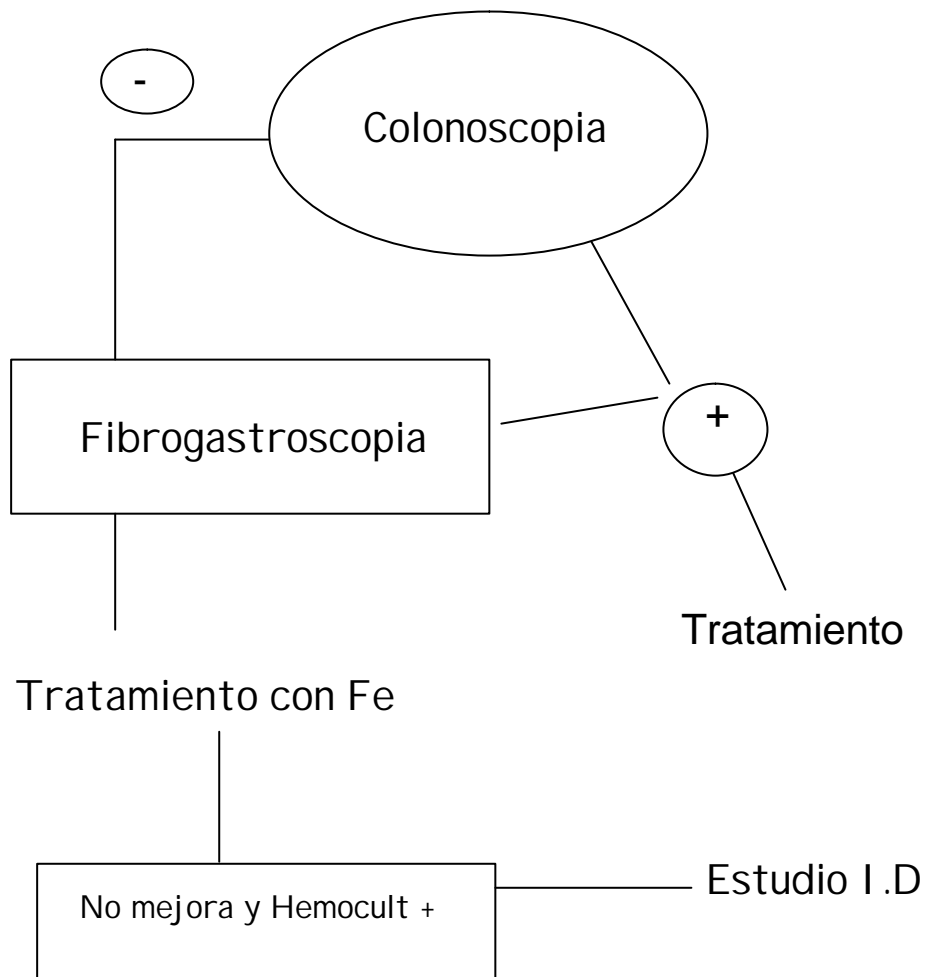
En la literatura revisada nos encontramos con múltiples algoritmos de estudio de tubo digestivo en pacientes con anemia ferropénica y pérdida de sangre de forma crónica por tubo digestivo. Es interesante nombrar el que propone la Sociedad Británica de Gastroenterología¹²²:

Algoritmo para el estudio de la anemia ferropénica



Y el siguiente, por estar realizado en población Española⁴²

Algoritmo diagnóstico de anemia ferropénica en varones > 50 y mujeres postmenopausicas.



Con este trabajo intentaremos plantear un algoritmo de actuación. Sin querer incidir en qué prueba realizar primero, pues no es el objetivo que buscamos. Pero sí, intentaremos conocer a qué paciente debe realizarse el estudio con mayor celeridad y quién puede remitirse al estudio ambulatorio.

Así pues, en la práctica clínica diaria, ante un paciente con anemia lo primero que debemos es descartar la presencia de ferropenia, para si la hubiera, iniciar el estudio del tubo digestivo.

El parámetro más utilizado para ello, es la Ferritina por ser un marcador proporcional de los depósitos férricos en el organismo. Sin embargo, la ferritina se comporta como reactante de fase aguda, y se eleva en los pacientes pluripatológicos y ancianos por lo que tiene importantes limitaciones en el diagnóstico de ferropenia. Por ello, ya hace unos años se inició la búsqueda de nuevos parámetros que ayudaran en este diagnóstico.

Entre ellos se encuentra, el Receptor de la Transferrina (RTf) que esta fijado firmemente en la membrana celular. Es la puerta de entrada del hierro en la célula. Un pequeño número de receptores de la transferrina celulares se escinden y circulan en forma libre en el plasma denominándose, cada uno de ellos, receptor sérico de la transferrina (sRTf).²

El sRTf presenta una distribución normal y no se modifica ni con la edad⁷ ni con el sexo^{4,5}. En nuestro trabajo, al analizar de forma independiente a los 64 pacientes del grupo Control, todos ellos presentan anemia secundaria a pérdidas sanguíneas crónicas por patología benigna de tubo digestivo. La media de Edad fue 76 (mínimo de 65 y máximo de 92), al subdividir la muestra en 3 grupos etarios tomando intervalos de 10 años. Comprobamos que no había diferencias significativamente estadísticas en el nivel del sRTf en los tres grupos ni tampoco al establecer las comparaciones por sexos. Estos resultados son comparables a lo descrito en la literatura.

La concentración en sangre del sRTf se eleva de forma importante en pacientes con ferropenia¹⁰⁹. *Skikne et al.*¹⁸, realizan sangrías periódicas en sujetos sanos, determinando la concentración de la Ferritina y del sRTf. Observan una disminución de la ferritina paralela a la deplección de los depósitos. El sRTf es el parámetro de laboratorio que primero aumenta, proporcionalmente al déficit de hierro, antes de la aparición de anemia clínica. El resto de parámetros utilizados habitualmente, no lo hacen.

Se ha demostrado la utilidad del sRTf en el diagnóstico de ferropenia incluso en situaciones donde subyace anemia de procesos crónicos^{23, 24, 71, 25, 58}.

Es interesante nombrar un trabajo realizado por *Punnonen et al*²⁴., el cual comparan la batería analítica clásica en el estudio del hierro, con el sRTf.

Realizan estudio de médula ósea en 129 pacientes, excluyen pacientes con enfermedades hematológicas malignas, anemia hemolítica y déficit de ácido fólico y/o vitamina B12. Clasifican a los pacientes en tres grupos, según presencia o no de depósitos de hierro y evidencia clínica y analítica de proceso inflamatorio. 48 pacientes con A.F., 64 con A.P.C. y 17 con mixta. El sRTf diferenció la A.P.C. y la mixta, mejor que la ferritina en sangre.

Sin embargo, su papel en el diagnóstico de ferropenia en el contexto de anemia de procesos crónicos relacionada con un Cáncer esta controvertido.

Interesante nombrar un trabajo publicado en 2002⁷⁸, en el cual se incluyen 201 pacientes que se dividen en 4 grupos según el tipo de anemia, ferropénica pura, ACD excepto pacientes con Cáncer, Cáncer sin ferropenia y Cáncer con ferropenia, concluyen que ni el sRTf ni su Índice (sRTf/Log₁₀Ft) mejoran sensibilidad ni especificidad de la Ferritina.

La anemia en el paciente con Cáncer es frecuentemente multifactorial²⁷. Actualmente, se propone un mecanismo inmuno-inflamatorio mediado por citocinas, liberadas como respuesta del sistema inmunológico del organismo al tumor.²⁸ Una de las consecuencias de la elevación de estas citocinas sería la menor elevación de la eritropoyetina para el grado de anemia o quizás la menor respuesta a ésta hormona por las células eritropoyéticas. Ambos mecanismos fisiopatológicos propuestos como responsables de la anemia del Cáncer. Incluso hay autores que proponen la coexistencia de ambas.

Hemos encontrado en la literatura trabajos que apoyan lo primero: *Miller et al.*, determinan la eritropoyetina en suero de 81 pacientes con tumores sólidos¹⁰⁶, encontrando sus niveles inapropiadamente bajos para el grado de anemia. Joosten et al¹²¹, que tras determinar eritropoyetina en suero de pacientes ancianos sin anemia, ancianos con cáncer y anemia comparándolo con el nivel de ésta hormona en pacientes jóvenes sanos, encuentran menor nivel de eritropoyetina en ancianos, tengan o no anemia y en aquellos con Cáncer una menor respuesta a la eritropoyetina circulante.

Sin embargo en otros trabajos, los niveles de eritropoyetina de los enfermos eran similares a los hallados en pacientes con anemia ferropénica de la misma magnitud. Encontrando disminuido el nivel de sRTf, lo que sugeriría una menor sensibilidad de la médula a la eritropoyetina circulante¹⁰⁷. Puesto que, el sRTf es un marcador de eritropoyesis³, en este trabajo los autores determinan la concentración de sRTf en suero de

pacientes con diferentes tipos de anemia, observando un aumento del sRTf paralelo al aumento de reticulocitos.

En una revisión publicada en *Oncology*¹²⁰, el autor propone ambos mecanismos fisiopatológicos.

En conclusión, bien por una menor secreción de eritropoyetina o por una menor respuesta de las células progenitoras de la Médula Ósea a esta hormona, en la anemia asociada al Cáncer habría una menor expresión del Receptor Celular de la Transferrina y como consecuencia una disminución en los valores del Receptor Sérico de la Transferrina.

En nuestro estudio nos planteamos la hipótesis de que esta diferencia de comportamiento del sRTf podría ser utilizado como apoyo en la toma de decisiones en el proceso diagnóstico del paciente con anemia ferropénica.

Al comparar el grupo Control (pacientes sin Cáncer) con el de Casos (pacientes con Cáncer digestivo), la media del Receptor sérico de la Transferrina en los primeros fue de $4,7 \pm 3$ y en los segundos de $2,08 \pm 1,5$, ambas superiores al límite de normalidad que marca nuestro laboratorio. Sin embargo, al compararlas encontramos diferencias estadísticamente significativas. ($p < 0.05$)

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por otros autores. En un estudio en 98 pacientes a los cuales se realizaba biopsia de médula ósea y tinción de Perls, se dividieron a los pacientes en 3 grupos según la presencia de déficit de hierro sólo o combinado con inflamación y un tercer grupo con depósitos férricos repletos¹⁰⁴. Los autores presentan resultados equiparables a los nuestros, éste parámetro se encuentra elevado tanto en el grupo de anemia ferropénica como en la anemia mixta, aunque en esta última lo hace menos.

El sRTf se eleva cuando existe ferropenia, incluso cuando coexisten mecanismos inflamatorios como los que ocasionan la anemia de procesos crónicos. Sin embargo, en aquellos pacientes cuya base etiológica es un Cáncer de tubo digestivo, el sRTf se encuentra más disminuido comparándolo con aquellos cuya base etiológica es un proceso benigno.

Esta bien documentado que en el Cáncer se produce elevación de diferentes citocinas, entre otras IL-1, TNF- α , IFN- γ y TGF- β . In vitro, actúan inhibiendo el crecimiento de los progenitores eritroides y disminuyen la sensibilidad en las células eritroides a la EPO, además suprimen la

producción de eritropoyetina hipoxia-dependiente. In vivo, han demostrado suprimir la eritropoyesis y de forma indirecta los niveles del sRTf no corresponden al grado de ferropenia^{90, 77}.

De acuerdo con los hallazgos publicados y nuestros resultados, es muy sugestivo pensar que en aquellos pacientes con anemia por sangrado crónico en los cuales el sRTf no se eleve por encima de 1,8 mg/dl (valor máximo de normalidad nuestro laboratorio 1,8) son candidatos a un estudio complementario exhaustivo del tubo digestivo para descartar la presencia de neoplasia subyacente.

Punnonen et al.,²⁴ describen el Índice (sRTf/ Log₁₀ Ft), como un parámetro que relaciona dos fenómenos fisiopatológicos, un aumento del sRTf y una disminución de la ferritina. Ambas variables se refieren tanto al hierro en los depósitos, la disponibilidad de éste para la eritropoyesis, como la masa total de eritrocitos en médula ósea.⁷¹

En diferentes estudios posteriores²⁵ se comparó el sRTf y su índice (sRTf/Log₁₀ Ft) con los parámetros analíticos habituales en el estudio de la ferropenia. Concluyendo que el sRTf/Log₁₀ Ft parece la prueba no cruenta, más sensible y específica en el diagnóstico del paciente anciano de anemia ferropénica.

En una reciente revisión⁹⁷ los autores proponen un nuevo algoritmo diagnóstico de la anemia de procesos crónicos. En éste incluyen el Índice (sRTf/log₁₀ Ft). Los pacientes con Índice menor de 1, presentarían anemia de procesos crónicos y aquellos con Índice mayor a 2, tendrían una anemia mixta.

En nuestro trabajo observamos que los Controles tienen un Índice mayor de 2 y sin embargo no presentaban ningún signo de anemia de procesos crónicos. Tan solo la elevación de la ferritina secundaria a la edad y a la pluripatología acompañante. Los Casos presentan una media de Índice superior a 1 pero inferior a 2.

Nombrar nuevamente el trabajo⁷⁸ al cual nos referimos anteriormente, donde el Índice no mejora la sensibilidad ni la especificidad de la ferritina en el diagnóstico de ferropenia en los pacientes con Cáncer, los autores opinan que es debido a la baja especificidad del sRTf en estos pacientes.

Estas diferencias encontradas en el Índice (sRTf/Log₁₀Ft), podrían ayudarnos en el diagnóstico etiológico de la anemia en el grupo de pacientes añosos. Y por lo tanto, en la toma de decisión para la realización de pruebas cruentas.

Así, en todos aquellos pacientes con un Índice inferior a 2, habría que realizar un estudio más exhaustivo del tubo digestivo por la sospecha de neoplasia subyacente.

La Ferritina sérica³² es el test analítico más utilizado para el diagnóstico del déficit de hierro, al ser su concentración proporcional a los depósitos de hierro del organismo.

Este parámetro es el único marcador bioquímico que no presenta falsos positivos, de forma que cifras inferiores a los niveles de normalidad diagnostican con seguridad déficit de hierro³⁰. Sin embargo, el rango de normalidad de la ferritina es amplio (15-300microgr/l).

La población anciana padece con frecuencia patologías crónicas de carácter inflamatorio que falsean algunas determinaciones bioquímicas de valoración del estado del hierro, sobre todo la ferritina^{95,98}.

La Ferritina sérica es un reactante de fase aguda positivo, aumenta en situaciones infecciosas, inflamatorias y/o tumorales⁶³. También aumenta con la edad.³⁴, además el rango inferior de normalidad de la ferritina en el anciano no está bien definido.⁶⁸

Hay estudios que muestran que una ferritina sérica menor de 45 mcg/ml en pacientes mayores de 65 años sugiere ferropenia, comparándolo con el valor en adultos jóvenes de ferritina menor de 12 mcg/ml.³⁵

En nuestro trabajo, al igual que en los expuestos anteriormente, la media de la ferritina sérica fue en ambos grupos superior al límite inferior de normalidad que marca nuestro laboratorio, e incluso superior al límite de 30 marcado por otros autores.^{6,24}. Sin embargo, la media de la Ft en los Controles fue menor que en los Casos encontrando diferencia estadísticamente significativa, lo que apunta a mecanismos inflamatorios subyacentes.

La *Ferritina* es un marcador sensible y específico de ferropenia, pues refleja los depósitos férricos del organismo, pero e al mismo tiempo un reactante de fase aguda positivo. El grupo de pacientes incluidos en el estudio son añosos y pluripatológicos, por ello todos aquellos parámetros sujetos a modificaciones por la edad y la patología crónica pueden alterarse, a pesar de que previamente a la inclusión de los pacientes se descartará enfermedad inflamatoria, infecciosa o descompensación de su patología habitual.

Sí tomásemos como límite de normalidad de la ferritina sérica 30 mcg/dl en vez de 12 mcg/dl mejoraría la sensibilidad de éste parámetro como marcador de ferropenia en los pacientes añosos.

Es interesante nombrar un trabajo de Alan E. Mast⁶⁸ et al., se trata de un estudio realizado en 45 pacientes con anemia microcítica, con ausencia de depósitos comprobado con estudio de Médula Ósea. Al aumentar el límite de normalidad de 15 mcg/dl a 30 mcg/dl. la sensibilidad y especificidad de la Ferritina En su trabajo observan una sensibilidad para el sRTf de 88% y de 96% para la Ferritina. En nuestro trabajo hemos encontrado una sensibilidad del 93% para el sRTf y del 87% para la Ferritina (con un corte de normalidad de 30 mcg/dl).

En el resto de variables analizadas, a pesar de encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, con resultados similares en otros trabajos. No hallamos datos que nos aporten nuevas perspectivas en el diagnóstico diferencial de la anemia en los pacientes añosos.

La media de Hemoglobina en los Controles fue menor que en los Casos. Encontrando diferencias estadísticas. En la anemia de procesos crónicos incluso en aquella que subyace anemia ferropénica la Hemoglobina no suele encontrarse en cifras inferiores a 10 mg/dl.⁹⁷ Es posible que el componente de mala utilización del hierro reduzca el grado de anemia o que el paciente tenga síntomas generales que le hagan acudir al médico antes que en los casos de ferropenia pura. Nuestros resultados pues, en el valor medio de Hemoglobina, son comparables a los de la literatura.

La Transferrina en el grupo de los casos se encuentra por debajo del rango de normalidad de nuestro laboratorio. Esta bien documentado en la literatura que en la A.P.C, existe una reducción de la Transferrina, como reactante de fase aguda negativo, en respuesta al estrés tanto agudo como crónico.⁹⁷

La media de la Velocidad de Sedimentación Globular era elevada en ambos grupos. Sin embargo, fue casi el doble en los casos respecto a los controles. Encontrando diferencia estadísticamente significativa. En los controles no encontramos en la revisión de la historia clínica ningún proceso agudo intercurrente. Esto queda reflejado con la diferencia de este marcador entre ambos grupos. Podría ser pues de interés el valor de la VSG en nuestros pacientes, como un marcador secundario de apoyo.

El segundo objetivo que nos planteamos en este trabajo, no por ello menos interesante, es demostrar la utilidad del sRTf y su Índice (sRTf/Log₁₀ Ft) en el diagnóstico de ferropenia en el grupo de pacientes añosos.

Para ello, si tomamos aisladamente el grupo Control, pacientes con anemia secundaria a pérdida de forma crónica de sangre por tubo digestivo de etiología benigna, podemos analizar los parámetros que se utilizan habitualmente y los incluidos en este estudio, valorando lo que aportan al diagnóstico.

La Transferrina sérica, el hallazgo de un aumento de este parámetro sirve habitualmente, de apoyo al diagnóstico de ferropenia en la rutina clínica¹¹².

Sin embargo, en la A.P.C, existe una reducción de la transferrina, cuyo valor puede ser normal si esta anemia se acompaña de ferropenia⁹⁸, por ser este parámetro un reactante de fase aguda negativo.

En nuestro estudio, confirmando lo anteriormente expuesto, la media de la Transferrina fue de 283 mg/dl, valores que caen dentro del rango de la normalidad.

El Índice de saturación de la Transferrina es un indicador sensible de la deficiencia funcional de hierro, pues se altera desde el mismo momento en que acontece la deficiencia¹¹¹.

Nuestros resultados tanto relativos a la sideremia como el valor del IST apoyan la presencia de ferropenia en nuestro grupo control. La media de ambos parámetros se encuentra disminuida.

Sin embargo, no son buenos marcadores de ferropenia, puesto que en los pacientes con A.P.C existe una disminución de hierro por bloqueo, lo cual también disminuye el IST.

Está bien documentadas en la literatura las fluctuaciones fisiológicas de la sideremia¹¹³. Que hacen de ésta un mal marcador de ferropenia y a su vez influye en el valor del IST.

En nuestro estudio, cuando analizamos exclusivamente los pacientes Controles (patología benigna), todos ellos con anemia micro o normocítica, con pérdida de sangre por tubo digestivo.

La media de la Ferritina es de 43 mcg/dl. Valor que se encuentra dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio.

La media del Receptor sérico de la Transferrina se encuentra en 4,7. Valor que esta por encima del rango de la normalidad. Lo cual nos marca la presencia de ferropenia.

Con raras excepciones, el déficit de hierro, es la única entidad que produce una elevación significativa del sRTf.¹⁰²

En la introducción nos hemos referido al Índice (sRTf/log Ft) como parámetro que relaciona dos fenómenos fisiopatológicos, un aumento del sRTf y una disminución de la ferritina. Ambas variables se refieren tanto al hierro en los depósitos, la disponibilidad de éste para la eritropóyesis, como la masa total de eritrocitos en médula ósea.⁷¹

Skikne et al¹¹⁷ proponen el cociente sRTf/Ft y el Índice (sRTf/logFt) como el mejor método no invasivo para evaluar el estado de hierro celular.

La media del Índice en nuestro grupo control fue de 6. En un trabajo reciente de G. Weiss y L. Goodnough⁹⁷, se propone un algoritmo diagnóstico en el cual, aquellos pacientes con Ferritina mayor de 30 e Índice menor de 1, presentarían anemia de procesos crónicos sin ferropenia subyacente y aquellos con Índice > 2 anemia de procesos crónicos con ferropenia.

En nuestro estudio, el grupo de Controles a pesar de tratarse de pacientes con anemia secundaria a un proceso benigno, ésta se comporta como mixta, como demuestran los resultados. Esto se explica por tratarse de pacientes añosos pluripatológicos.

Aplicación de Curvas Operativas del Receptor (COR)

Son escasos los estudios que emplean las curvas COR para analizar el rendimiento diagnóstico del sRTf para distinguir entre diferentes tipos de anemias.

Punnonen e Irjala¹¹⁸ en un estudio sobre 129 adultos anémicos, realizaron un análisis estadístico mediante curvas COR para discriminar entre pacientes con anemia ferropénica frente a pacientes con anemia por enfermedad crónica y hallaron unas áreas bajo la curva para el sRTf de 0.98 y para el Índice de 1.

Cabe nombrar otro artículo más reciente⁹¹, dónde los autores nuevamente utilizan las curvas COR en la comparación del sRTf y su Índice, en el diagnóstico diferencial de ferropenia y anemia de procesos crónicos en el anciano, comparándolo con parámetros habituales. Incluyen 64 pacientes, hallando un área bajo la curva para *la Ferritina* de 0,68 (IC 95%, 0,46-0,91) siendo el valor con mayor rentabilidad diagnóstica de *40 ng/ml* (Sensibilidad de 38% y Especificidad de 100%), para *el sRTf* de 0,83 (IC 95%,0,67-1,00) siendo el valor con mayor rentabilidad diagnóstica de *4.5 mg/dl* (Sensibilidad de 77% y Especificidad de 67%) y para el *Índice (sRTf/Log₁₀Ft)* de 0.80 (IC 95%, 0.62-0,92) siendo el valor con mayor rentabilidad diagnóstica de 1 (Sensibilidad de 69% y Especificidad de 78%).

En nuestro estudio se emplearon las curvas COR para distinguir entre anemia ferropénica de carácter benigno y anemia mixta de carácter maligno, en pacientes añosos.

Para el sRTf se halló un área bajo la curva de 0,78(IC 95%, 0,70-0,86). El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico fue el valor del sRTf mayor o igual a 1.8. Con cifras superiores a ésta (sRTf = 1,8) se puede sospechar que la causa de la anemia es benigna con: Sensibilidad de 84% y Especificidad de 60%.

Para el Índice se halló un área bajo la curva de 0,83(IC 95%, 0,75-0,90). El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico fue el valor del Índice mayor o igual a 2. Con cifras superiores a ésta (Índice = 2) se puede sospechar que la causa de la anemia es benigna con: Sensibilidad de 70% y Especificidad de 82%.

Para la Ferritina se halló un área bajo la curva de 0,83(IC 95%, 0,76-0,91). El punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico fue el valor de la Ferritina mayor o igual a 30. Con cifras superiores a ésta (Ferritina = 30) se puede sospechar que la causa de la anemia es maligna con: Sensibilidad de 80% y Especificidad de 80%.

En el análisis Multivariante realizado en el grupo de controles observamos que el sRTf se correlaciona con todas las variables estudiadas. Con resultados comparables a los hallados en la literatura.

Con la Hemoglobina, Hematocrito, Volumen Corpuscular Medio, Hierro sérico, Ferritina, Índice de Saturación de la Transferrina presenta una correlación negativa, cuando aparece la anemia con alteración de éstos parámetros, a mayor disminución de ellos encontraremos mayor aumento del sRTf, indicando un aumento de la eritropoyesis en respuesta a la anemia. Siendo positiva con la Transferrina, esta proteína transportadora de hierro aumenta en respuesta al mayor requerimiento de hierro por la médula ósea, proporcionalmente lo hace el receptor celular y por lo tanto el sRTf.

Para encontrar aquella variable independiente que pudiera predecir el valor del sRTf se ha realizado una Regresión lineal considerando variable dependiente el sRTf, con el siguiente resultado: la variable independiente que predice el valor del sRTf en un 70% es el Volumen Corpuscular Medio.

Ésta relación fue encontrada por E.J. Harthoorn-Lasthuizen et al.¹⁰⁴ en un estudio realizado a 232 pacientes, que subdividían en 4 grupos, midiendo la concentración de protoporfirina eritrocitaria y el sRTf comparándolo con el resto de parámetros habituales en el diagnóstico de ferropenia.

La subdivisión de la muestra de nuestro trabajo por el valor del Volumen Corpuscular Medio. Arroja algunos resultados interesantes.

- *Anemia Microcítica (pacientes con VCM<82 pg/ml)*

La microcitosis en la práctica clínica se debe a dos causas fundamentalmente: ferropenia y talasemia. En nuestro estudio descartamos la presencia de la segunda entidad.

A priori, la anemia microcítica en este tipo de paciente es de origen benigno, sin embargo casi 1/3 de nuestros pacientes tenían una neoplasia de tubo digestivo.

En el análisis estadístico de cada una de las variables, comparándolas entre ambos subgrupos no encontramos diferencias que a priori nos ayuden a la toma de decisión en las pruebas diagnósticas.

Sin embargo, al realizar tablas de Contingencia para hallar la sensibilidad y especificidad de los nuevos parámetros a estudio (sRTf e Índice) y de la Ferritina, encontramos datos interesantes.

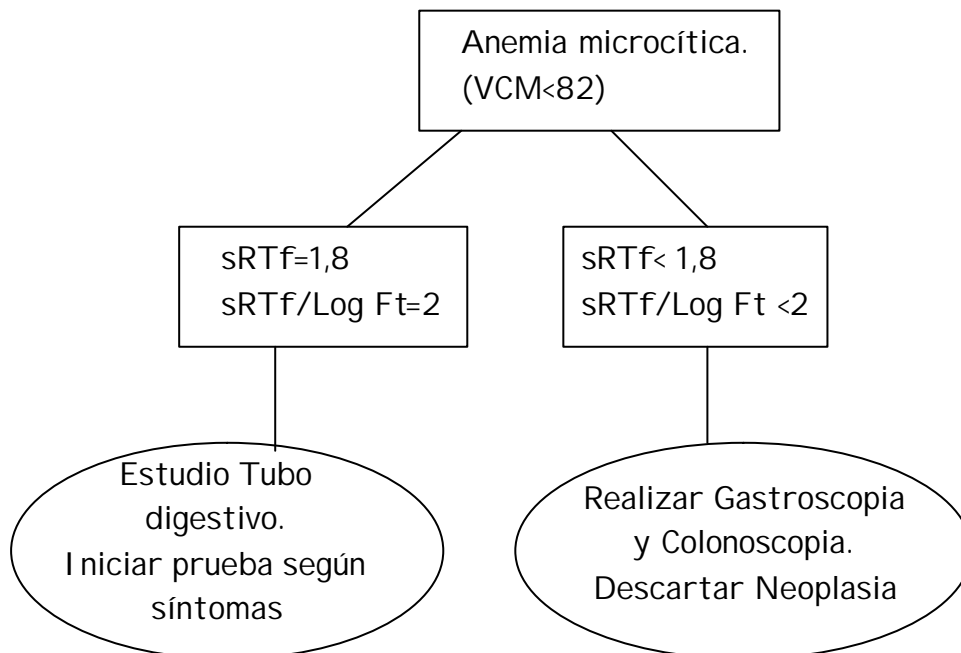
Se han tomado los siguientes valores para dichos parámetros, 1,8, 2, 30, respectivamente, (punto de corte previamente hallados mediante curvas COR).

Para un sRTf > 1,8 la especificidad en el diagnóstico de anemia secundaria a una lesión benigna es de 93,6%, frente a una sensibilidad de 60% para un valor = 1,8 en el diagnóstico de malignidad.

Para una Ft < 30 la especificidad es de 87% con una sensibilidad de 68% para un valor = 30.

Para un Índice > 2 la especificidad hallada en nuestro estudio es de 81% con una sensibilidad de 63,2% para un Índice = 2.

Algoritmo para el estudio del tubo digestivo para los pacientes >65 años con anemia microcítica



- *Anemia Normocítica (pacientes con VCM 82-92 pg/ml)*

Al comparar los Casos y Controles con anemia normocítica secundaria a pérdidas por tubo digestivo, podemos observar que existen diferencias significativas en todos los parámetros estudiados, excepto en las plaquetas (variable que en ningún momento de nuestro estudio presentaba diferencias entre ambos grupos) y en el sRTf.

Para este último la p fue de 0,06, valor cercano a la significación. Quizás este resultado se deba a que el grupo de controles con anemia normocítica estaba compuesto por tan sólo 17 pacientes.

La Sensibilidad y la Especificidad del sRTf, Ferritina y del Índice entre ambos, en el diagnóstico de benignidad. Se ha tomado los siguientes valores para dichos parámetros, 1,8, 30, 2 respectivamente, (punto de corte previamente hallados mediante curvas COR).

Para un sRTf > 1,8 la *especificidad* en el diagnóstico de anemia secundaria a una lesión benigna es de 65%, frente a una *sensibilidad* de 70% para un valor = 1,8 en el diagnóstico de malignidad.

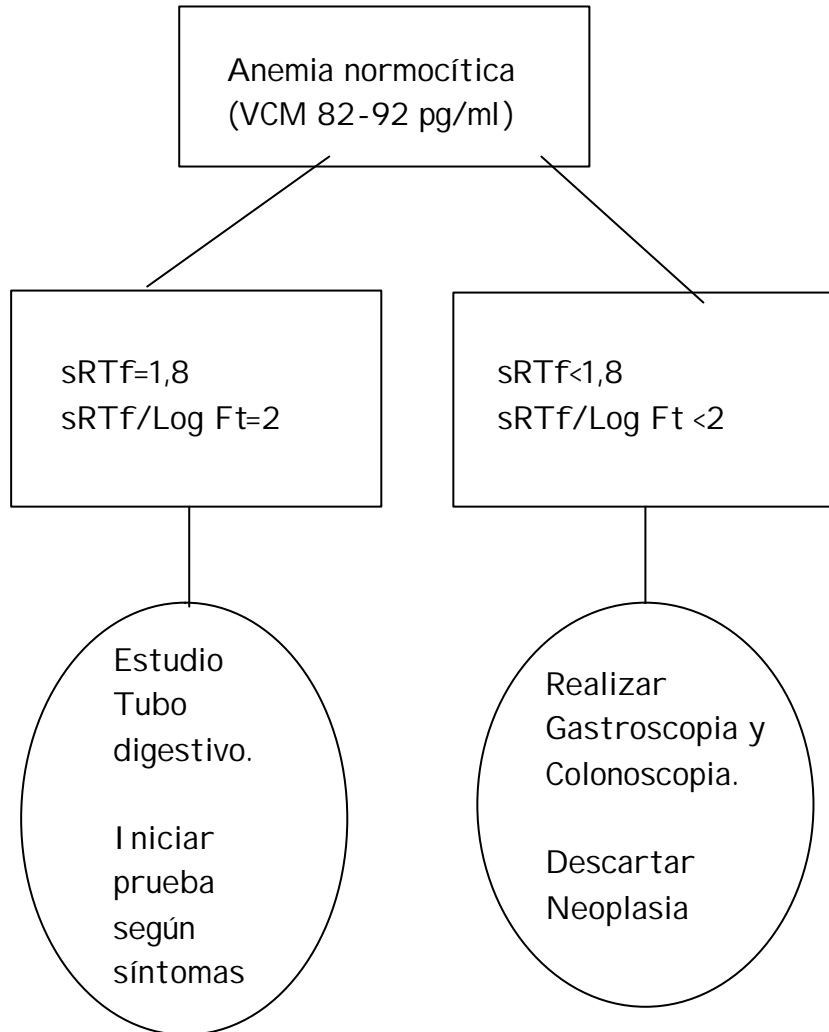
Para una Ft < 30 la *especificidad* es de 65% con una *sensibilidad* de 85% para un valor = 30.

Para un Índice > 2 la *especificidad* hallada en nuestro estudio es de 41% con una *sensibilidad* de 90% para un Índice = 2.

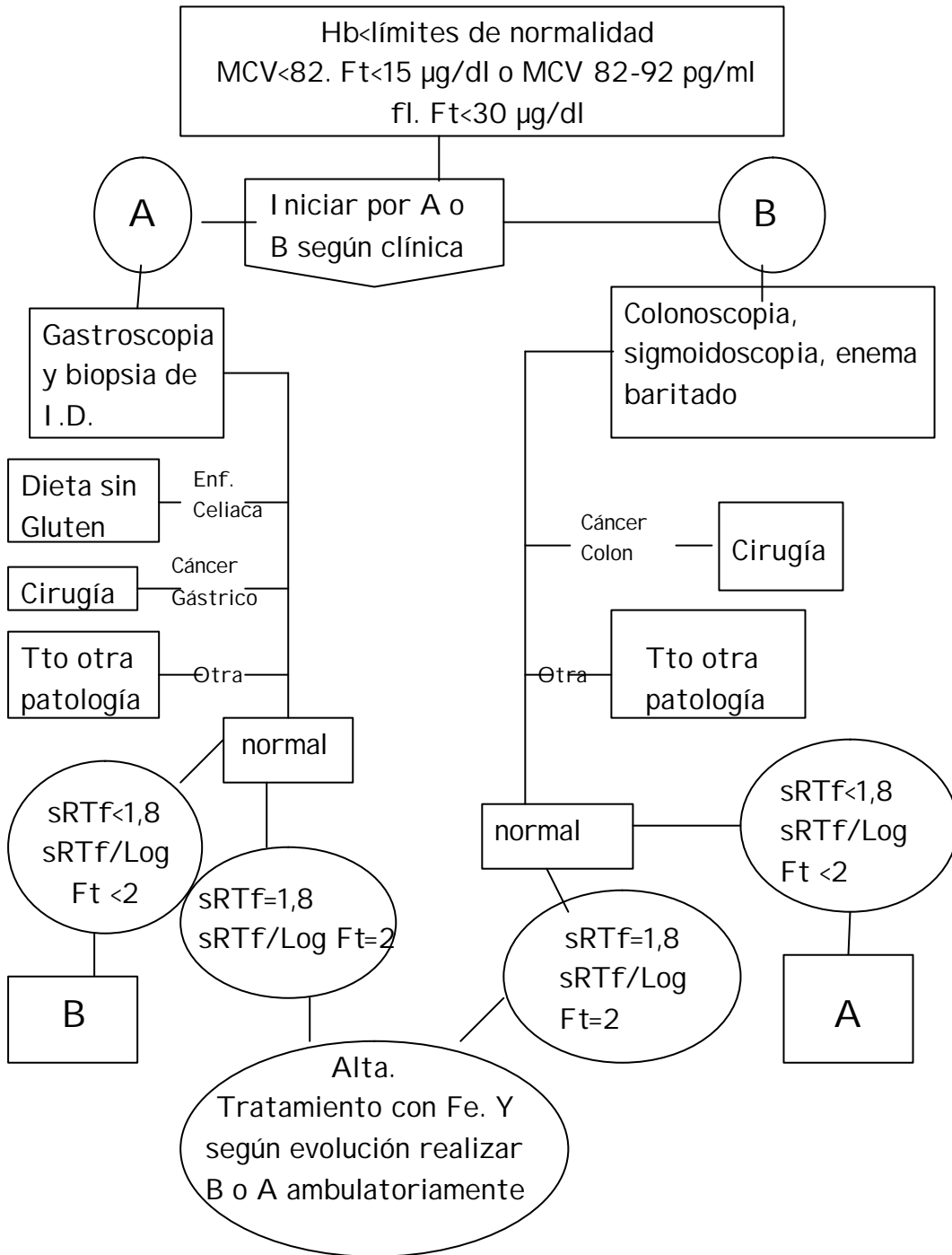
Este último parámetro es el que presenta mayor sensibilidad en el diagnóstico de malignidad en el grupo de pacientes con anemia normocítica.

Podríamos concluir, que en todo paciente con anemia normocítica secundaria a pérdida por tubo digestivo, que presentara un Índice = 2, deberíamos descartar neoplasia de tubo digestivo.

Algoritmo para el estudio del tubo digestivo para los pacientes
>65 años con anemia normocítica



Algoritmo de la Sociedad Británica de Gastroenterología¹²² al añadir los nuevos parámetros:



Para poder implantar este algoritmo en la práctica habitual, creemos que se necesitan estudios más amplios en población general para confirmar la utilidad de nuestros resultados.

CONCLUSIONES

1. El Receptor sérico de la Transferrina es útil en el diagnóstico etiológico de la anemia ferropénica. Sus valores no se elevan lo esperado en aquellos pacientes con anemia por pérdidas por tubo digestivo secundaria a lesión maligna respecto a aquellos cuya etiología es benigna. Un valor de 1,8mg/dl parece el más adecuado para discriminar entre ambas situaciones.
2. El Receptor sérico de la Transferrina es un parámetro útil en el estudio de ferropenia en el paciente añoso.
3. El Receptor sérico de la Transferrina no se modifica por la edad ni por las patologías asociadas donde subyace inflamación.
4. El Índice ($sRTf/Log_{10}Ft$) mejora la sensibilidad en el diagnóstico de ferropenia, respecto a la ferritina, en el grupo de pacientes añosos.
5. La modificación al alza del punto de corte en la ferritina en los mayores de 65 años mejoraría su valor predictivo con respecto a la ferropenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baynes RD, Assessment of iron status. Clin Biochem 1996;29:209-215
2. Yuan J, Shih, Roy D. Serum Transferrin receptor Is a Truncated Form of Tissue Receptor. J Biol. Chem. 1990;265(31):19077-81
3. Y. Kogho. Y. Niitsu. J Kato. Serum Transferrin Receptor as a new index of erythropoiesis. Blood 1987;70(6):1995-58
4. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, et al. The clinical measurement of serum transferrin receptor. J. Lab Clin Med 1989;114:368-77
5. Cook JD, Dassenko S, Skike BS. Serum transferrin receptor as an index of iron absorption. Br J Haematol 1990;75:603-9
6. Barry S. Skikne. Circulating Transferrin Receptor Assay-Coming of Age. Clinical Chem 1998;44:7-10
7. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, et al., Measurement of soluble transferrin receptor and serum of healthy adults. Clin Chem 1998;44:35-9 Huebers HA,
8. Beguin Y, Pootrakul P, et al. Intact Transferrin Receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. Blood 1990;75:102-7
9. Bowen DT, Culligan D, Beguin Y, et al. Estimation of effective and total erythropoiesis in myelodysplasia using serum transferrin receptor and erythropoietin concentrations, with automated reticulocyte parameters. Leukemia 1994;8:151-5
10. Beguin Y, Clemons GK, 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

11. Petterson t, Teppo AM, Siimes MA, et al. Circulating transferrin receptor during erithropoietin medication of anemic patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:321-4
12. Kivivuori SM, Viinikka L, Teppo AM, et al. Serum transferrin receptor and erythropoiesis in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1994;18:823-8
13. Beguin Y, Loo M, R´zik S, et al. Early prediction of response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 1993;82:2010-6.
14. Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, et al. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of EPO therapy in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:532-41
15. Ponchio L, Beguin Y, Farina G, et al. Evaluation of erythroid marrow response to recombinant human erythropoietin in patients with cancer anaemia. *Haematologica* 1992;77:994-501
16. Gareau R, Gagnon MG, Theilend C, et al. Transferrin soluble receptor: A possible probe for detection of erythropoietin abuse by athletes. *Horm Metab Res* 1994;26:311-2
17. Sears DA, Schuster SJ, Keating M, et al. Soluble transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency anemia. *International Symposium on Iron in Biology and Medicine; 1997 June 16-20;St Malo, France*
18. B. Skikne, C. Flowers, J. Cook. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990;75(9):1870-76
19. Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994;307:353-9
20. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990;88:205-9

21. B. Ferguson, B. Skikne, K. Simpson. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J.Lab.Clin.Med.* 1992;119:385-90
22. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron-deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Gen Clin Chem* 1994;40:774-6
23. Petterson T, Kivivuori SM, Siimes Ma. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory disease? *Br J Rheumatol* 1994;33:740-4
24. K. Punnonen, K Irjala, A. Rajamaki. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89(3):1052-57
25. Ephrain MD, Shmuel MD, Alexander MD. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Inter Med* 2002;162(25):445-49
26. E. Joosten, B. Ghesquierel, H. Linthoudt, et al. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am.J.Med* 1999;107:24-29.
27. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A et al. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000;26:303-331
28. Gordon M. Managing anemia in the cancer patient: Old problems, future solutions. *The Oncologist* 2002;7:331-41
29. Means Jr RT. Advances in the anemia of chronic disease. *Int J Hematol* 1999;70:7-12
30. V. Arijja, J. Fernandez, J. Salas. Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. *Med Clin (Barc)* 1997;109:425-430
31. E. Chua, J.E. Clague, A.K Sharma. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *Q.J.Med* 1999;92:587-94

32. Worwood M. The laboratory assesment of iron status-an update. *Clinica Chimica Acta* 1997;259:3-23
33. Witte DL. Can serum ferritin be effectively interpreted in the presence of the acute-phase response? *Clin Chem* 1991;37:484-5
34. Casale G, Bonora C, Migliavacca A, et al. Serum ferritin and ageing. *Age Ageing* 1981;10:119-22
35. Guyatt GH, Patterson C, et al. Diagnosis of iron-deficiency anaemia in the elderly. *Am J Med.* 1990;88:205-9
36. N.M. Gatto, H. Frucht, V. Sundararajan, et al. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: A population-based estudy. *J.Ntl. Cancer Inst.* 2003;95:230-6
37. M.P. Ricard Andrés. Anemia de enfermedad Crónica y anemias secundarias. *Medicine* 2001;8 (50):2638-2645.
38. M. Mayayo, J. Anguita, I. Perez, T. Pintado. Anemia ferropénica. Etiopatogenia, criterios diagnósticos. Tratamiento, preparados farmacológicos de hierro. *Medicine* 2001;8(51)2676-2683
39. Arija V, Fernandez B, Salas J. Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. *Med. Clin. (Barc)* 1997;109:425-430
40. Wilcox CM, Lorraine N, Alexander RN, Scott C. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron deficiency and no systemic or gastrointestinal symptoms or sings. *Am J Med* 1997;103:405-9
41. D.C. Rockey, J.P. Cello. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N.Eng.J.Med* 1993;329:1691-95
42. F. Sanchez, A. Vilá, R. Cid. Iron deficiency anemia in hospitalized men and postmenopausal women. Diagnostic strategies. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:219-233

43. Mandel JS, Church TR, Bond Jh, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343: 1603-1607.
44. J.D. Lurie, H. G. Welch. Diagnostic testing following fecal occult blood screening in the elderly. *J. Ntl Cancer Ins.* 1999; Vol 91(October 6):1641-46
45. Allison JE, Tekawa IS, Ramson LJ. A comparison of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-59
46. Winawer SJ, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642
47. D.C Rockey. Occult Gastrointestinal bleeding. *N. Eng.J. Med.* 1999; 341:38-46
48. J. Walsh, J. Terdiman. Colorectal cancer screening. *JAMA* 2003;289:1288-96
49. Nancy C. Andrews. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-95
50. T. Pintado, I. Perez, A. Escudero, M. Mayayo. Fisiopatología del metabolismo del hierro. *Medicine* 2001;8(51):2669-2675
51. Ferlay J, BrayF, Sankila R, et al. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1997. *IARC Cancer Base N°4, Lyon.*1999
52. Registro de cáncer en Navarra. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1993-1997. Tendencias en los últimos 25 años. *Anales Sis San Navarra* 2001;24:339-62
53. National cancer institute. Suverlliance, epidemiology and end results: colon and rectum cancer

54. J.J. Viñes, E. Ardanaz, A. Arrazola. Population-based epidemiology of colorectal cancer: causality review. *An.Nav.*2003;26(1):79-97
55. Matzakos T, Lawrence SP, Ahnen DJ. Epidemiological and risk factors for colorectal cancer. 2002 Up to date.
56. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer base. N° 5 Lyon. IARC Press, 2001.
57. Jordi Juncá. Un algoritmo diagnóstico para la ferropenia. *Med. Clin. (Barc)* 2001;116:146-149
58. Rockey D.C. Gastrointestinal tract evaluation in patients with iron deficiency anemia. *Seminars in gastrointestinal disease* 1999; Vol 10(2):53-64
59. R.J. Stoltzfus. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: A Time for reflection. *Am. J. Nutr.* 2001; 131:565S-567S.
60. A. Ferrandez Arenas, R. Sainz Samitier. Detección precoz del cáncer de colon. Estrategias individuales y colectivas. *Rev. Clin. Esp* 2003;203(11):542-4
61. MD.Stuart, Gordon, MD. Steve, R. Smith. Long term follow-up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. *Am. J. Gastroenter.* 1995; 91(5):885-89
62. Antoni Castells. Prevención del cáncer colorrectal. *Med. Clin. (Barc)* 2001;117:69-75
63. N. Ahluwalia, C. J. Lammi, R. B. Bendel. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant-analysis approach for differentiation. *Am.J.Clin.Nutr.*1995;61:590-6
64. A. Remacha, M. Sarda, M. Parellada. The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica* 1998;83:963-66

65. Ch. Beerenhout, O. Bekers, J. Kooman. A comparison between the soluble transferrin receptor, transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92(1):32-36
66. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:201-21
67. Emile R., Mohler J.r. Iron deficiency and anemia of chronic disease. *Postgraduate med.* 1992;92:123-28
68. A.E.Mast, M.A. Blinder, A.M. Gronowski. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison whit serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry.* 1998;44(1):45-51
69. A.E.Mast, M.A. Blinder, A.M. Gronowski. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison whit serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry.* 1998;44(1):45-51
70. M.A Vazquez. A. Carracedo. J. Muñoz. Serum Transferrin Receptor in Healthy Children. *Anales de Pediatría* 2001;55(2):113-20
71. Malope I, Macphail A, Alberts M. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *B.J. Haematology* 2001;115(1):84-89
72. P. Suominen, K. Punnonen, A. Rajamaki. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998;92(8):2934-2939
73. Douglas L Smith. Anemia in the elderly. A.F.P.Kansas City: Oct 1, 2000. 62,(7): 1565-71
74. Chijiwa T, Nishiya K, Hashimoto K. Serum transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with indicators for anaemia. *Clin Rheumatol* 2001;20(5):307-13
75. R´zik S., Beguin Y. Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass of tissue receptors. *Exp Hematol* 2001Jun;29(6):677-85

76. Ruivard M, Boursiac M, Mareynat G, Sapin AF, Gerbaud L, et al. Diagnosis of iron deficiency: evaluation of the "soluble transferrin receptor/transferrin" ratio. *Rev Med Interne* 2000 Oct;21(10):837-43
77. Eun Jung Lee, Eun-Jee Oh, Yeon-Joon Park. Soluble Transferrin Receptor(sTfR), Ferritin, and sTfR, and sTfR/Log Ferritin Index in Anemic patients with Nonhematologic Malignancy and Chronic Inflammation. *Clinical Chemistry* 2002;48(7):1118-21
78. Fuchs D, Hansen A, Reibnegger G, werner ER, et al. Immune activation and the anemia associated with chronic inflammatory disorders. *Eur J Hematol* 1991; 46:65
79. Nancy C Andrews. Disorders of iron metabolism. *N. Eng. J. Med.* 1999;341 (26): 1986-95
80. Worwood M. The laboratory assessment of iron status an update. *Clinica Chimica Acta* 1997;259:3-23
81. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, et al. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1077-81
82. Aisen P, Wessling-Resnick M, Leibold EA. Iron Metabolism. *Curr Opin Chem Biol* 1999;3:200-6
83. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994;84:1697-702
84. Remacha AF. El metabolismo del hierro nuevos aspectos metabólicos y fisiopatológicos. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 1999;2:107-121
85. Emile R. Mohler Jr. Iron deficiency and anemia of chronic disease. Clues to differentiating these conditions. *Postgraduate medicine* 1992;92(4):123-6
86. Matre Jimenez J. Economic evaluation of colorectal cancer screening with fecal occult blood detection. *Rev Esp Enf Dig.* 2000 May;92(5):334-48

87. H.A. Huebers, Y. Beguin, P. Pootrakul. Intact transferrin receptors in human plasma and relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75(Jan. 1):102-107
88. Cooper M, Zlotkin S,. Day-to-day variation of transferrin receptor and ferritin in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:738-42
89. F. Corazza, Y. Beguin, P. Bergmann, et al. Anemia in children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and not with inadequate erythropoietin production. *Blood*, Vol 92, 5 (september 1);1998:1793-98
90. S.Genc, N. Erten, M. A. Karan, et al. Soluble transferrin receptor and soluble transferrin receptor-index for evaluation of iron status in elderly patients. *Tohoku J. Exp. Med.*,2004;202:135-142.
91. Malope I, Macphail A, Alberts M. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *B.J. Haematology* 2001;115(1):84-89
92. Pierregean C, Sengler J, Eber M, Peter B, Roth A. Variations de la ferritinémie dans différents états pathologiques chez le sujet âgé. Editions INSERM, 1983;155-168
93. Fleming RE, Migas MC, Holden CC, et al. Transferrin receptor 2: Continued expression in mouse liver in the face of iron overload and in hereditary hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci Usa* 2000;97:22214-9
94. Levy JE, Montross LK, Andrews NC. Genes that modify the hemochromatosis phenotype in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1209-16.
95. Guenter Weiss, Lawrence T. Goodnough. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
96. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-16.

97. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940-4.
98. Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2003;2:116-21.
99. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689-92.
100. James D. Cook MD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am.J.Med.Sci* 1999;318(4):269-80.
101. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:15-36.
102. Pauli S., Kari P., Allan R. et al. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry* 1997;43(9):1641-1646.
103. Ward H.P., Kurnick J.E., Pisarczyk M.J. Serum levels of erythropoietin in anemias associated with chronic infection, malignancy, and primary hematopoietic disease. *J.Clin Invest.* 1971;50:332.
104. CB Miller, RJ Jones, S Piantadosi et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990 ;322:1689-1692.
105. F. Corazza, Y. Beguin, P. Bergmann et al. Anemia in Children with cancer is associated with decreased erythropoietic activity and with inadequate erythropoietin production. *Blood* 1998;92 (5):1793-98.
106. Kettelhack C, Schoter D, Matthias D, Schlag PM. Serum erythropoietin levels in patients with solid tumors. *Eur J Cancer.* 1994;30(9): 1289-91.
107. A.D.Gupta and A.Abbi. High Serum Transferrin Receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency. *Am J. Hemato.* 72:158-161, 2003.

108. Matsuda A, Misumi M, Shimada T, et al. Soluble transferrin receptor and its ratio to erythroblasts in bone marrow may be a new diagnostic tool to distinguish between aplastic and refractory anemia. *Acta Haematol.* 2004;111(3):138-42.
109. Ballas S.K. Normal serum iron and elevated total iron binding capacity in iron deficiency states. *Am J Clin Pathol.* 1979;71:401
110. Hastka J., Lasserre J.J., Schwarzbeck., et col. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense?. *Clin Chem.* 1996;42:718
111. Dallman P.R. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biological variations of laboratory tests. *American J Clin Nutr.* 1984;39:937
112. E. Harthoorn, P. Sant, J. Lindemans. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. *Clin. Chem.* 2000;46:719-22
113. E. Aleo Lujan, C. Gil Lopez, F. A. Fernandez et al. Receptor sérico de transferrina en niños sanos. Valor diagnóstico en la anemia infecciosa y en la ferropénica. *An Pediatr (Barc)*2004;60(5):428-35.
114. Dimitriou H. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Pediatr* 2000;29:1169-73
115. Skikne BS. Circulating transferrin receptor assay-coming of age. *Clin Chem* 1998;44:7-9.
116. Punnonen K, Irjala K. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7
117. Kettelhack C, Schoter D, Matthias D, Schlag PM. Serum erythropoietin levels in patients with solid tumours. *Eur J Cancer.*1994;30A(9):1289-91
118. Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology (Huntingt).*2002 sep;16 (9Suppl 10):25-33.

119. Joosten E, Van Hove L, Lesaffre E, et al. FERUM erythropoietin levels in elderly inpatients with anemia of chronic disorders and iron deficiency anemia. *J Am Geriatr Soc.* 1993 Dec;41(12):1301-4.
120. Roque ME, Sandoval MJ, Aggio MC. Serum erythropoietin and its relation with soluble transferrin receptor in patients with different types of anemia in a locally defined reference. *Clin lab Haematol.* 2001 Oct;23(5):291-5.
121. C Rockey, J Koch, J.P. Cello, L.Sanders et al. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N. Eng. J. Med.* 1998;339 (3): 153-160.
122. A.F.Goddard, A.S McIntyre, BB Scott. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000;46(Suppl IV): IV1-IV5.
123. Eva Niv, Avisay Elis, Rivka Zissin et al. Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms-a prospective study. FA.F.Goddard, A.S McIntyre, BB Scott. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000;46(Suppl IV): IV1-IV5.