



ORIGINAL

## Revisión de los parámetros hematológicos y bioquímicos para identificar la ferropenia

M.E. Mateos González<sup>a,\*</sup>, J. de la Cruz Bértolo<sup>b</sup>, E. López Laso<sup>a</sup>, M.D. Valdés Sánchez<sup>c</sup> y A. Nogales Espert<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>d</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

Recibido el 17 de enero de 2009; aceptado el 6 de abril de 2009

Disponible en Internet el 11 de junio de 2009

### PALABRAS CLAVE

Ferropenia;  
Anemia ferropénica;  
Déficit de hierro;  
Contenido de hemoglobina eritrocitaria;  
Saturación de transferrina;  
Ferritina;  
Sideremia

### Resumen

**Introducción:** La ferropenia es una de las deficiencias nutricionales más frecuentes en la primera infancia. En las últimas décadas se han incorporado nuevas técnicas para el diagnóstico de la ferropenia a los clásicos marcadores bioquímicos; sin embargo, no se conoce bien qué parámetros deberían incluirse en un panel para identificar el déficit de hierro y la anemia ferropénica. Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: a) determinar los valores de los parámetros hematológicos eritrocíticos y del contenido de hemoglobina eritrocitaria (CHR), así como de ferritina, de sideremia, de saturación de transferrina, de transferrina y de capacidad total de fijación de hierro, con objeto de analizar su relevancia en la identificación de la ferropenia en la muestra, y b) determinar qué parámetros hematológicos y bioquímicos son predictores independientes de ferropenia en la muestra estudiada.

**Pacientes y métodos:** La muestra procedía de una población urbana con una edad comprendida entre los 6 meses y los 14 años, de ambos sexos. El protocolo de estudio incluía un cuestionario y la realización de una analítica que constaba de hemograma con CHR y bioquímica del metabolismo férrico.

**Resultados:** Se incluyó a 237 niños. El análisis de regresión logística identificó al CHR y al hierro como los únicos parámetros independientemente asociados al diagnóstico de ferropenia ( $p < 0,05$ ); la reducción relativa del riesgo fue más significativa para el parámetro CHR.

**Conclusiones:** Este estudio apoya que un panel basado exclusivamente en parámetros hematológicos, con la inclusión del CHR, es una alternativa válida al panel conjunto

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariae.mateos.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:mariae.mateos.sspa@juntadeandalucia.es) (M.E. Mateos González).

**KEYWORDS**

Iron deficiency anaemia;  
Iron deficiency;  
Reticulocyte haemoglobin content;  
Iron status;  
Ferritin;  
Transferrin saturation;  
Serum iron

hematológico y bioquímico tradicionalmente empleado para identificar el déficit de hierro y la anemia ferropénica en la infancia.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

---

**Review of haematology and biochemistry parameters to identify iron deficiency**
**Abstract**

**Introduction:** There has been a continuous improvement in the methods to detect iron deficiency, a common condition in children, in the last decades or so, but it is still difficult to establish which parameters should be included in a diagnostic panel for iron deficiency and iron deficiency anaemia. The objectives of this study were to evaluate the diagnostic efficiency of commonly used haematological and biochemical markers, as well as the reticulocyte haemoglobin content (CHR) in the diagnosis of iron deficiency with or without anaemia.

**Study design:** A descriptive cross-sectional study was carried out on an urban population of both sexes aged 6 months to 14 years. A complete blood cell count with CHR was obtained. Biochemical markers of iron metabolism, transferrin saturation, serum iron, ferritin and total iron binding capacity were also measured.

**Results:** Samples were obtained for 237 children. A multiple stepwise logistic regression analysis identified CHR and iron serum as the only parameters independently associated to iron deficiency ( $P < 0.05$ ). CHR was the strongest predictor of iron deficiency and iron deficiency anaemia.

**Conclusions:** Our study indicates that the measurement of CHR may be a reliable method to assess deficiencies in tissue iron supply. CHR together with a complete blood count may provide an alternative to the traditional biochemical panel for the diagnosis of iron deficiency in children.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

---

**Introducción**

La ferropenia es una de las deficiencias nutricionales más frecuentes en la primera infancia en los países industrializados, a pesar de la notable mejora de la nutrición en grandes sectores de la población y del uso extendido de alimentos fortificados con hierro de fácil absorción<sup>1-5</sup>.

El diagnóstico de la deficiencia de hierro basado en parámetros hematológicos hace fácil olvidarse que la anemia es sólo una manifestación más de la enfermedad sistémica a la que acompaña<sup>6</sup>. Las alteraciones producidas por la falta de hierro en otros tejidos son más difíciles de constatar, ya que no se dispone de indicadores que evalúen el estado del metabolismo del hierro en éstos.

El diagnóstico de déficit de hierro y de la anemia ferropénica resulta complejo debido, por una parte, a la subóptima sensibilidad y especificidad de los exámenes de laboratorio<sup>7</sup> y, por otra parte, a una relativa arbitrariedad en el establecimiento de los límites de la normalidad de los indicadores del estado nutricional del hierro. Debido a que el déficit de hierro es la causa más común de anemia en la infancia, muchas veces se utilizan indistintamente los términos anemia, déficit de hierro y anemia ferropénica. Sin embargo, sólo los casos de anemia con pruebas bioquímicas de déficit de hierro se pueden clasificar como anemia ferropénica.

El diagnóstico de ferropenia se ha basado tradicionalmente en un panel de indicadores bioquímicos del metabolismo del hierro, una estrategia costosa, no exenta de error, que incluye un descenso del hierro sérico, de la saturación de transferrina y de la ferritina y un aumento de la transferrina y de la TIBC (*total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'). El diagnóstico de anemia ferropénica se realiza en presencia de una anemia con las características morfológicas típicas de los eritrocitos deficitarios en hierro y del aumento de la protoporfirina junto con las mencionadas alteraciones del metabolismo del hierro. Se han publicado numerosos estudios sobre los méritos relativos y los puntos débiles de estos parámetros para el diagnóstico del déficit de hierro tanto en adultos como en niños<sup>8-10</sup>. Más recientemente, se han añadido como pruebas diagnósticas la medición de la concentración del receptor soluble de la transferrina (sTfR) y los índices eritrocitarios<sup>11,12</sup>.

El principal problema en la práctica clínica es el elevado coste de realizar una serie completa de pruebas de laboratorio para el estudio del estado del hierro, ya que la mayoría de estas determinaciones, de forma aislada, carecen de la suficiente especificidad, por lo que es necesario combinarlas para conocer el estado nutricional del hierro de un individuo<sup>5,13</sup>. No hay estudios sistematizados que evalúen la validez de los índices nuevos y antiguos

para el diagnóstico del déficit de hierro en niños y no se sabe bien qué elementos deberían incluirse en un panel para identificar el déficit de hierro y la anemia ferropénica.

Los objetivos de este estudio fueron los siguientes: a) determinar los valores de los parámetros hematológicos y del contenido de hemoglobina eritrocitaria (CHr), el índice de distribución de los eritrocitos (IDE), la hemoglobina, el hematocrito, el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), así como de las magnitudes bioquímicas ferritina, sideremia, saturación de transferrina, transferrina y TIBC con objeto de analizar su relevancia en la identificación de la ferropenia en la muestra, y b) determinar qué parámetros hematológicos y bioquímicos son predictores independientes de ferropenia en la muestra estudiada.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo transversal centrado en una población de ambos sexos residente en una zona urbana del sur del municipio de Madrid. La muestra se obtuvo entre los niños con edad comprendida entre 6 meses y 14 años que acudieron a la consulta de Pediatría de atención primaria o a la consulta externa de Pediatría general del hospital de referencia de la misma área sanitaria durante un año. El comité ético del hospital de referencia aprobó el protocolo del estudio.

Se incluyó en el estudio a aquellos niños que precisaron la realización de una analítica en el curso de una revisión por anamnesis indicativa de falta de hierro o por presentar síntomas o signos indicativos de anemia en la exploración física. Se consideraron excluidos los niños que recibieron hemoderivados en los 6 meses previos al estudio o hierro oral en la actualidad y a aquellos que presentaban una enfermedad aguda febril concurrente o una enfermedad crónica.

### Estudio

El estudio constó de 2 partes: a) cuestionario: recogía la edad gestacional, el sexo, el peso al nacimiento y su percentil correspondiente, la edad en el momento de la inclusión del niño en el estudio y sus percentiles de peso y de talla, la existencia o no de lactancia materna y su duración, la edad a la que se introdujo la leche de vaca, el volumen de la ingesta diaria de leche de vaca, la frecuencia semanal del consumo de carne, la frecuentación anual de los servicios de

urgencias hospitalarios y el consumo anual de antibióticos, y b) analítica sanguínea: los parámetros hematológicos que se determinaron fueron recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, IDE, CHr, recuento absoluto y diferencial de leucocitos y número de plaquetas. Las magnitudes bioquímicas determinadas fueron las siguientes: ferritina, saturación de transferrina, transferrina, hierro sérico y TIBC.

Las muestras sanguíneas se extrajeron en ayunas mediante venopunción antecubital. Para el hemograma se emplearon tubos con ácido edético tripotásico como anticoagulante según preparación comercial de VENOject<sup>®</sup> y para la bioquímica se emplearon tubos secos Autosep<sup>®</sup> de VENOject<sup>®</sup> II (Terumo Europe N.V., Leuven, Bélgica).

Los índices de los glóbulos rojos y de los eritrocitos se midieron con un citómetro de flujo automatizado, Technicon H\*3 (Bayer Diagnostics, Tarrytown, Estados Unidos).

El hierro y la ferritina se determinaron con el analizador automático de química clínica Hitachi<sup>®</sup> 911 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La determinación cuantitativa del hierro en suero se basó en el método FerroZine<sup>®</sup> y la de ferritina en una prueba inmunoturbidimétrica denominada Tina-quant<sup>®</sup> (ambos de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La transferrina se determinó con el nefelómetro BN II<sup>®</sup> (Dade-Behring Diagnostics, Marburg, Alemania). La TIBC se halló por métodos indirectos a partir de la transferrina y de la sideremia. La saturación de transferrina resultó del cociente entre el hierro sérico y la TIBC (expresado como porcentaje).

En la tabla 1 se muestran los límites inferiores de la normalidad de los parámetros bioquímicos del metabolismo férrico utilizados por algunos de los grupos de investigación más reconocidos. La heterogeneidad en estos puntos de corte ha dado lugar a que en este estudio se considere relevante realizar 5 análisis diferentes para su comparación, enumerados del I al V<sup>2,5,12,14-17</sup>. En el caso de los parámetros hematológicos que definen la anemia, estos criterios se ciñen a los publicados por Dallman<sup>18</sup>.

### Grupos diagnósticos

La definición de los grupos diagnósticos según el estadio del hierro en cada análisis se ha establecido previamente<sup>5,14,15,19</sup>: a) depleción de los depósitos de hierro o ferropenia latente, expresada como un valor de ferritina plasmática disminuido; b) déficit de hierro o ferropenia, cuando además de depleción de los depósitos de hierro hay ferropenia plasmática o manifiesta, conlleva decremento en la saturación de transferrina; c) anemia ferropénica: cuando aquel valor de hemoglobina inferior a una desviación

**Tabla 1** Puntos de corte (límites inferiores de la normalidad) para el diagnóstico bioquímico de ferropenia

Parámetro	Análisis I <sup>5,14</sup>	Análisis II <sup>2</sup>	Análisis III <sup>15</sup>	Análisis IV <sup>16,17</sup>	Análisis V <sup>12</sup>
Ferritina (ng/ml)	< 12	< 72 meses: 10 ≥ 72 meses: 12	10	12	
Saturación de transferrina (%)	< 10	< 36 meses: 10 36-71 meses: 12 ≥ 72 meses: 14	6-59 meses: 12 60-131 meses: 14 ≥ 132 meses: 16	15	20

estándar (DE) de -2 de la media para la edad y el sexo se acompañara de ferropenia manifiesta; d) anemia no ferropénica, cifra de hemoglobina inferior a una DE de -2 de la media para la edad y el sexo sin anomalías en los parámetros del metabolismo férrico, y e) normal, sin alteraciones en los valores hematológicos ni bioquímicos del metabolismo del hierro.

### Análisis estadístico

Se aplicaron el test de la t de Student, la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher para determinar la significación estadística de las diferencias observadas en las distribuciones de las variables entre los grupos diagnósticos. Se realizó un estudio multivariante por medio de una regresión logística para identificar las variables asociadas de manera independiente a ferropenia manifiesta (déficit de hierro con o sin anemia). Previamente se estimó la significación estadística de la asociación entre todas las variables hematológicas y bioquímicas y la variable dependiente ferropenia. En el análisis de regresión logística se estudiaron para cada variable el valor del coeficiente y su error estándar así como los *odds ratio* (OR) de cada variable, junto con su intervalo de confianza del 95%. Se estimó la reducción relativa del riesgo a partir del OR (1 - OR).

### Software

Los datos del estudio se recogieron mediante el programa de base de datos Access versión 2.0 (Microsoft Corporation, Redmond, Estados Unidos) y se procesaron estadísticamente mediante el programa SAS System versión 8.02 (SAS Institute, Cary, Estados Unidos).

### Resultados

Se seleccionó a 263 sujetos de los cuales se descartaron 26 sujetos por falta de datos, bien en el cuestionario o bien analíticos. Se consideró apto para el estudio a 237 niños, 144 (60,76%) procedían de la consulta de Pediatría de atención

primaria y 93 (39,24%) de la consulta externa de Pediatría general del centro terciario de referencia del área. La relación entre varones y mujeres fue de 1,08:1 y la edad media de los sujetos fue de 63,71 meses (de 6 a 168 meses).

Se consideró a todos los sujetos como una única muestra para los estudios posteriores debido a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en las características recogidas en el cuestionario.

Según los criterios establecidos en los análisis al para clasificar a los sujetos en los distintos grupos diagnósticos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en todos los análisis, en las medias de las siguientes variables: hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, CHr, IDE, hierro y saturación de transferrina (tablas 2-6). Para la transferrina y la TIBC sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los análisis I y II, mientras que para la ferritina se encontraron diferencias en los análisis I, IV y V.

En el análisis de la varianza con una p (F de Snedecor) inferior a 0,0001 se hallaron las siguientes variables en todos los análisis: hemoglobina, hematocrito, HCM, CHCM, CHr, IDE, hierro y saturación de transferrina. La comparación entre medias fue estadísticamente significativa al nivel 0,05. En los análisis IV y V también fue significativa para el VCM.

Como cabe esperar, la hemoglobina fue menor en los grupos de sujetos con anemia, tanto ferropénica como no ferropénica, que en los grupos restantes. En el déficit de hierro se observó una cifra de hemoglobina discretamente más baja que en los grupos con depleción de hierro y normal. Los resultados con respecto al hematocrito fueron superponibles a los de la hemoglobina.

El VCM, la HCM y la CHCM fueron menores en los grupos de sujetos con ferropenia (déficit de hierro y anemia ferropénica), en especial si se acompañaba de anemia.

El IDE alcanzó cifras superiores al 15% en los individuos con anemia ferropénica. Tanto en individuos sanos como con depleción de hierro, el IDE fue inferior al 14% en todos los análisis.

El valor del hierro sérico fue menor en los grupos de sujetos con déficit de hierro o anemia ferropénica, aunque fue discretamente inferior en el segundo caso.

**Tabla 2** Medias de los parámetros estudiados en los diferentes grupos diagnósticos según los criterios del análisis I

	Depleción de hierro	Déficit de hierro	Anemia ferropénica	Anemia no ferropénica	Normal
CHr (pg)	24,68	22,31	22,54	25,34	25,81
Hemoglobina (g/dl)	12,65	11,76	10,24	11,24	12,59
Hematocrito (%)	38,37	36,47	33,11	34,53	38,03
VCM (fl)	79,39	76,92	75,39	78,94	80,83
HCM (pg)	26,19	24,79	23,40	25,74	26,73
CHCM (g/dl)	32,23	32,11	30,97	32,57	33,15
IDE (%)	13,53	14,42	15,70	14,24	13,60
Hierro ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	68,40	30,57	30,86	79,67	79,36
Ferritina ( $\mu\text{g}/\text{l}$ )	9,60	39,09	29,43	48,52	38,94
Transferrina (mg/dl)	244,80	249,93	254,86	222,57	234,04
Saturación (%)	24,00	8,14	8,29	23,14	23,86
TIBC ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	341,00	353,14	367,14	313,81	329,79

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido de hemoglobina eritrocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; IDE: índice de distribución de los eritrocitos; TIBC: *total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 3** Medias de los parámetros estudiados en los diferentes grupos diagnósticos según los criterios del análisis II

	Depleción de hierro	Déficit de hierro	Anemia ferropénica	Anemia no ferropénica	Normal
CHr (pg)	25,10	22,72	22,88	25,77	25,83
Hemoglobina (g/dl)	12,30	12,21	10,57	11,26	12,58
Hematocrito (%)	36,93	37,61	33,76	34,45	38,00
VCM (fl)	79,68	77,27	75,54	79,68	80,87
HCM (pg)	26,53	25,08	23,73	26,08	26,74
CHCM (g/dl)	31,40	32,34	31,34	32,71	33,14
IDE (%)	13,58	14,31	15,35	14,13	13,58
Hierro (µg/dl)	55,25	39,05	41,27	84,42	79,96
Ferritina (µg/l)	8,50	34,52	36,82	48,24	38,50
Transferrina (mg/dl)	236,25	255,20	243,00	222,65	233,49
Saturación (%)	26,00	9,00	9,18	26,06	24,24
TIBC (µg/dl)	331,50	360,35	347,64	313,88	328,82

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido de hemoglobina eritrocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; IDE: índice de distribución de los eritrocitos; TIBC: *total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 4** Medias de los parámetros estudiados en los diferentes grupos diagnósticos según los criterios del análisis III

	Depleción de hierro	Déficit de hierro	Anemia ferropénica	Anemia no ferropénica	Normal
CHr (pg)	25,35	22,84	22,88	25,97	26,09
Hemoglobina (g/dl)	12,35	11,96	10,55	11,33	12,66
Hematocrito (%)	36,40	36,74	33,71	34,53	38,21
VCM (fl)	79,10	76,73	75,83	79,72	81,31
HCM (pg)	26,85	24,98	23,81	26,17	26,91
CHCM (g/dl)	33,95	32,30	31,33	32,80	33,17
IDE (%)	13,20	14,59	15,27	14,11	13,46
Hierro (µg/dl)	55,00	43,11	41,00	87,31	82,64
Ferritina (µg/l)	7,00	38,43	37,25	48,63	37,71
Transferrina (mg/dl)	212,50	241,22	241,42	222,56	234,71
Saturación (%)	36,50	9,69	9,42	26,94	25,42
TIBC (µg/dl)	296,50	339,44	345,00	313,75	330,71

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido de hemoglobina eritrocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; IDE: índice de distribución de los eritrocitos; TIBC: *total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 5** Medias de los parámetros estudiados en los diferentes grupos diagnósticos según los criterios del análisis IV

	Depleción de hierro	Déficit de hierro	Anemia ferropénica	Anemia no ferropénica	Normal
CHr (pg)	25,07	23,11	23,17	26,11	26,33
Hemoglobina (g/dl)	12,73	11,94	10,64	11,34	12,73
Hematocrito (%)	38,78	36,57	33,86	34,49	38,35
VCM (fl)	80,73	76,96	76,01	80,09	81,65
HCM (pg)	26,52	25,14	23,95	26,36	27,05
CHCM (g/dl)	32,87	32,49	31,44	32,89	33,22
IDE (%)	13,58	14,45	15,29	13,92	13,39
Hierro (µg/dl)	85,67	44,12	44,00	90,93	85,45
Ferritina (µg/l)	9,33	36,60	36,14	51,36	38,96
Transferrina (mg/dl)	229,83	240,80	241,86	219,43	234,16
Saturación (%)	32,33	10,64	9,86	29,00	26,42
TIBC (µg/dl)	323,00	338,00	344,93	309,36	330,24

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido de hemoglobina eritrocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; IDE: índice de distribución de los eritrocitos; TIBC: *total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 6** Medias de los parámetros estudiados en los diferentes grupos diagnósticos según los criterios del análisis V

	Déficit de hierro	Anemia ferropénica	Anemia no ferropénica	Normal
CHr (pg)	23,98	23,35	26,36	26,56
Hemoglobina (g/dl)	12,14	10,68	11,41	12,81
Hematocrito (%)	36,83	33,92	34,53	38,69
VCM (fl)	78,08	76,27	80,43	82,13
HCM (pg)	25,63	24,08	26,60	27,21
CHCM (g/dl)	32,85	31,51	33,05	33,16
IDE (%)	14,20	15,26	13,74	13,28
Hierro (µg/dl)	49,00	47,38	94,25	93,42
Ferritina (µg/l)	34,99	33,81	57,00	39,26
Transferrina (mg/dl)	240,61	239,81	218,42	232,27
Saturación (%)	13,17	10,81	30,92	29,30
TIBC (µg/dl)	338,01	341,56	307,92	327,78

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido de hemoglobina eritrocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; IDE: índice de distribución de los eritrocitos; TIBC: *total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 7** Significación estadística de los coeficientes de regresión estimados por el método de máxima verosimilitud

	Análisis I	Análisis II	Análisis III	Análisis IV	Análisis V
Hemoglobina	0,75	0,48	0,38	0,21	0,85
Hematocrito	0,60	0,51	0,32	0,21	0,76
VCM	0,68	0,62	0,92	0,29	0,83
HCM	0,95	0,82	0,92	0,38	0,88
CHCM	0,81	0,97	0,57	0,41	0,48
IDE	0,04*	0,49	0,14	0,002*	0,02*
Hierro	<0,0001*	0,0008*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
Ferritina	0,98	0,20	0,83	0,56	0,63
Transferrina	0,60	0,33	0,31	0,89	0,77
TIBC	0,68	0,21	0,15	0,61	0,68
CHr	<0,0001*	0,03*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido de hemoglobina eritrocitaria; HCM: hemoglobina corpuscular media; IDE: índice de distribución de los eritrocitos; TIBC: *total iron binding capacity* 'capacidad total de fijación de hierro'; VCM: volumen corpuscular medio.

\*Comparaciones significativas al 0,05.

La ferritina también fue menor en los grupos con ferropenia, tanto latente como manifiesta, que en los grupos de sujetos que presentaban unos adecuados depósitos de hierro. Sin embargo, la diferencia entre la media de ferritina de estos grupos y la de los grupos de sujetos con anemia no ferropénica o normales no alcanzó significación estadística.

Las cifras de la transferrina y de la TIBC fueron superiores en los grupos con déficit de hierro o anemia ferropénica, aunque sin alcanzar rango patológico en ningún caso.

Se obtuvo un coeficiente de regresión estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) para las variables hierro y CHr en todos los análisis (tabla 7). También fue estadísticamente significativo para el IDE en los análisis I, IV y V. Entre las variables investigadas no figura la saturación de transferrina porque es la prueba que se ha empleado para definir la ferropenia (prueba de referencia). Por cada incremento de una unidad en el valor del CHr, disminuye la posibilidad de presentar ferropenia en un 67, un 63, un 40, un 88 y un 58%, según los análisis I al V, respectivamente. Por cada incremento

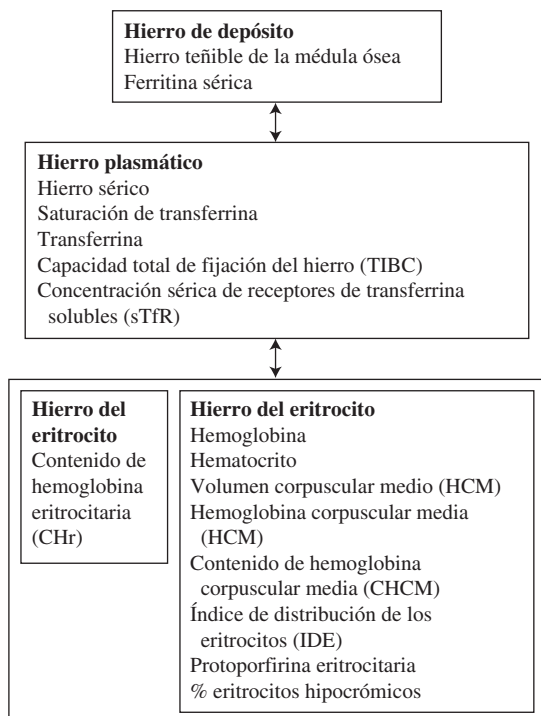
de una unidad en la cifra del hierro sérico disminuye el riesgo de presentar ferropenia en un 8, un 21, un 7, un 15 y un 6%, según los análisis I al V, respectivamente.

## Discusión

La piedra angular para el adecuado tratamiento de una enfermedad es su correcto diagnóstico. Con frecuencia, incluso después de realizar múltiples pruebas en serie o en paralelo no se tiene la certeza de un diagnóstico definitivo. Al no poder aplicar en la mayoría de los casos pruebas diagnósticas perfectas o métodos de referencia los exámenes complementarios solamente pueden aumentar o disminuir la probabilidad de presentar una enfermedad.

La instauración de la anemia ferropénica es un proceso dinámico que se inicia con la depleción de los depósitos de hierro, se continúa con una eritropoyesis ferropénica o un déficit de hierro sin anemia y culmina en una anemia ferropénica<sup>15,19</sup>. La disponibilidad de múltiples pruebas





**Figura 1** Pruebas para determinar el hierro de los diferentes compartimentos del organismo.

bioquímicas y hematológicas provee un amplio marco para describir el espectro del estado del hierro nutricional de manera poco invasiva (fig. 1), por lo que es preciso combinarlas para mejorar su rendimiento<sup>20</sup>. No obstante, en cada una de estas fases la sensibilidad y la especificidad de cada parámetro es diferente<sup>10,21-23</sup>.

Una de las mayores dificultades de las pruebas actuales estriba en detectar a los individuos con déficit de hierro que presentan depósitos de hierro vacíos sin anemia ferropénica<sup>24</sup>.

Aunque la determinación de la hemoglobina y del hematocrito son las pruebas que más se utiliza como detección sistemática de la anemia ferropénica, no son el método ideal de cribado para identificar a los niños con riesgo de experimentar los efectos del déficit de hierro porque no detectan a los pacientes ferropénicos no anémicos<sup>25</sup>. Si la prevalencia y la gravedad de la anemia disminuyen o si hay una alta prevalencia de anemia por otras causas, la correlación entre el cribado de la anemia y el de la ferropenia disminuye<sup>26,27</sup>. En este medio, debido a que el déficit de hierro es más frecuente que la anemia ferropénica, no se puede considerar la determinación de la hemoglobina o del hematocrito métodos de cribado adecuados porque quedarían sin diagnosticar muchos pacientes con déficit de hierro sin anemia ferropénica que se beneficiarían de un tratamiento<sup>1</sup>.

El VCM, la HCM y la CHCM son indicadores tardíos de déficit de hierro y poco específicos<sup>28</sup>. El porcentaje de eritrocitos hipocrómicos también es un indicador tardío de eritropoyesis restringida en hierro, utilizado habitualmente en el ámbito de los pacientes con insuficiencia renal crónica hemodializados<sup>29</sup>.

El papel diagnóstico del IDE permanece incierto. Inicialmente se consideró que un incremento del IDE era una

prueba de déficit de hierro, mientras que un valor dentro de los márgenes de la normalidad lo era de talasemia menor, infección o inflamación<sup>2</sup>. Los estudios más recientes indican que este índice también está elevado en otras circunstancias, como en las enfermedades crónicas<sup>27</sup>.

La ferritina, uno de los parámetros habituales en los paneles diagnósticos del déficit de hierro, está sujeta a gran variedad biológica y, en niños, su valor es deletéreo. En circunstancias ideales identifica el estadio más precoz de la deficiencia de hierro (la depleción de hierro)<sup>30</sup> relacionada con un aumento de la susceptibilidad para desarrollar déficit de hierro funcional. La ferritina, aun cuando hay ferropenia, puede encontrarse en rango normal porque se comporta como un reactante de fase aguda<sup>31</sup>.

El valor del hierro sérico es fluctuante y muestra un amplio rango de normalidad, incluso en el mismo individuo<sup>15</sup>. Varias entidades clínicas, aparte del déficit de hierro, influyen tanto en el valor del hierro sérico como en el valor de la TIBC y de la transferrina y limitan su aplicabilidad clínica para el diagnóstico de la ferropenia<sup>27,32,33</sup>.

La saturación de transferrina es un buen marcador de eritropoyesis deficitaria en hierro y se mantiene en valores fiables a pesar de la coexistencia con una infección<sup>16,34</sup>. Sin embargo, es una prueba laboriosa y su interpretación no está exenta de discusión, como se deriva de los múltiples puntos de corte empleados para establecer su rango de normalidad<sup>2,5,12,14-17</sup>.

Las pruebas descritas tienen limitaciones, bien debido a su baja sensibilidad y especificidad o bien porque se modifican por otras condiciones aparte del déficit de hierro. El uso de una amplia serie de pruebas mejora la precisión para definir el estado nutricional del hierro en una población, pero su costo es elevado.

La complejidad técnica de la determinación de la protoporfirina eritrocitaria y del sTfR, así como la dificultad para establecer unos valores de referencia equiparables entre distintos laboratorios, limitan su uso como pruebas de cribado, por lo que estos parámetros no se estudiaron en este trabajo<sup>35-37</sup>. Algunos autores<sup>38</sup> consideran el estudio histopatológico de la médula ósea para valorar los depósitos de hierro como el método de referencia para establecer el diagnóstico de ferropenia por algunos autores. No obstante, debido a su invasividad y a la variabilidad en la interpretación interobservador tampoco puede establecerse como prueba de cribado de ferropenia<sup>39,40</sup>.

Las imprecisiones que muestran las pruebas clásicas para diagnosticar el déficit de hierro han motivado la investigación permanente con el objetivo de desarrollar pruebas de laboratorio capaces de identificar el déficit de hierro funcional en el lugar donde se sintetiza la hemoglobina, como representan los índices eritrocitarios.

El CHr muestra una buena correlación con la saturación de transferrina que corresponde a que ambos parámetros identifican la segunda fase de la deficiencia de hierro. En todos los análisis (I-V) se encontró una cifra de CHr significativamente menor en los grupos diagnósticos déficit de hierro y anemia ferropénica que en el resto de los grupos. A diferencia del CHr, la saturación de transferrina detecta la eritropoyesis deficitaria en hierro indirectamente, lo que refleja la variedad biológica y los errores de laboratorio tanto del hierro sérico como de la TIBC, que es un parámetro menos estable que el primero.

Este estudio apoya que un panel basado exclusivamente en parámetros hematológicos con la inclusión del CHr es una alternativa válida al panel conjunto hematológico y bioquímico tradicionalmente empleado para identificar el déficit de hierro y la anemia ferropénica en la infancia. Con este cribado se reducirían significativamente la cantidad de sangre requerida para realizar el estudio de ferodeficiencia y el tiempo para conocer el resultado de éste.

## Bibliografía

- Arija V, Fernández J, Salas J. Carencia de hierro y anemia ferropénica en la población española. *Med Clin*. 1997;109:425-30.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA*. 1997;277:973-6.
- Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, Van't Hof MA, Haschke F, Euro-Growth Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth Study). *Acta Paediatr*. 2001;90:492-8.
- Dallman PR, Yip R. Changing characteristics of childhood anemia. *J Pediatr*. 1989;114:161-4.
- Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med*. 1993;329:190-3.
- Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child*. 1979;133:315-22.
- Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr*. 1984;39:437-45.
- Dallman PR, Reeves JD, Driggers DA, Lo EYT. Diagnosis of iron deficiency: The limitations of laboratory tests in predicting response to iron treatment in 1-year old infants. *J Pediatr*. 1981;98:376-81.
- Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams Hematology*. 5.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 490-511.
- Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Hehlmann R. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem*. 1994;40:768-73.
- Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*. 1990;75:1870-6.
- Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA*. 1999;281:2225-30.
- Hermosa V, Mazo E, Carril JJ, Cordovilla JJ, Luceno E, Zubizarreta A. Valores de referencia de los parámetros analíticos utilizados en el diagnóstico de la ferropenia. *Sangre*. 1986;31:534-44.
- Wharton BA. Iron deficiency in children: Detection and prevention. *Br J Haematol*. 1999;106:270-80.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 4.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p. 413-50.
- Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med*. 1964;37:62-70.
- Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: Definition and diagnosis. *J Int Med*. 1989;226:349-55.
- Dallman PR. Normal hematologic values children. En: Rudolph A, editor. *Pediatrics*. 16.<sup>a</sup> ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977. p. 1111.
- Domellof M, Dewey KG, Lonnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr*. 2002;132:3680-6.
- Sheridan BL, Pearce LC. Serum tests to detect iron deficiency. *Clin Chem*. 1984;30:1271.
- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: An overview. *J Gen Intern Med*. 1992;7:145-53.
- Thompson WG, Meola T, Lipkin M, Freedman ML. Red cell distribution width, mean corpuscular volume, and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency. *Arch Intern Med*. 1988;148:2128-30.
- Witte DA. Laboratory tests to confirm or exclude iron deficiency. *Lab Med*. 1985;16:671-5.
- Oski F, Honig A, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in non anaemic, iron deficient infants. *Pediatrics*. 1983;71:877-80.
- Reeves JD, Driggers DA, Lo EYT, Dallman PR. Screening for iron deficiency anemia in one-year-old infants: Hemoglobin alone or hemoglobin and mean corpuscular volume as predictors of response to iron treatment. *J Pediatr*. 1981;98:894-8.
- Linpisarn S, Tienboon P, Promtet N, Putsyainunt P, Santawanpat S, Fuchs GJ. Iron deficiency and anaemia in children with a high prevalence of haemoglobinopathies: Implications for screening. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1262-6.
- Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatr Rev*. 2002;23:171-8.
- Brugnara C. Use of reticulocyte cellular indices in the diagnosis and treatment of hematological disorders. *Int J Clin Lab Res*. 1998;28:1-11.
- Schaefer RM, Schaefer L. Hypochromic red blood cells and reticulocytes. *Kidney Int Suppl*. 1999;69:44-8.
- Brugnara C, Colella GM, Cremins J, Langley RC, Schneider TJ, Rutherford CJ, et al. Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in normal subjects: Development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron deficient erythropoiesis. *J Lab Clin Med*. 1994;123:660-7.
- Blake DR, Waterworth RF, Bacon PA. Assessment of iron stores in inflammation by assays of serum ferritin concentration. *Br Med J*. 1981;283:1147-8.
- Jurczyk K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boron-Kaczmarek A, Sych Z. Serum iron parameters in patients with alcoholic and chronic cirrhosis and hepatitis. *Med Sci Monit*. 2001;7:962-5.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48:1066-76.
- Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: Correlation or common sense?. *Clin Chem*. 1996;42:718-24.
- Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Strauch M, Hehlmann R. Washing erythrocytes to remove interferents in measurements of zinc protoporphyrin by front-face hematofluorometry. *Clin Chem*. 1992;38:2184-9.
- Labbé RF. Clinical utility of zinc protoporphyrin. *Clin Chem*. 1992;38:2167-8.
- Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem*. 1997;43:1641-6.
- Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol*. 1982;19:6-18.
- Cavill IA. Iron status indicators: Hello new, goodbye old?. *Blood*. 2003;101:372-3.
- Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen J. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002;99:1489-91.