

# Diferencial transferrina-albúmina (DTA)

## en el estudio del metabolismo férrico

**Palabras clave:** Ferropenia, índice de saturación de transferrina, transferrina, albúmina.

**Key words:** Ferropenia, transferrin saturation index, transferrin, albumin.

Recibido: 03/05/2001  
Aceptado: 31/05/2001

Mariel Rován,\* Luis Borché\*\*

- \* Médico especialista en Patología Clínica. Asistente del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas. Repartición Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, R0U.
- \*\* Profesor agregado del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas. Repartición Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, R0U.

**Correspondencia:**

Dra. Mariel A. Rován. Departamento de Laboratorio Clínico. Sección Bioquímica. Hospital de Clínicas, Piso 1. Facultad de Medicina. Avda. Italia s/n. CP 11600. Montevideo, Uruguay.  
E-mail: mrovan@adinet.com.uy

150

### Resumen

El objetivo del presente trabajo fue estudiar el valor diagnóstico de la diferencia transferrina - albúmina en población hospitalaria con probable ferropenia. Propuesto por P. Cacoub *et al*, el valor de la diferencia de estas dos proteínas, sintetizadas normalmente y en forma paralela por el hígado, es superior a 28% en casos de ferropenia (expresando sus valores en porcentaje, considerando la mediana poblacional de dichos valores como 100%). Se estudiaron 501 pacientes enviados en forma secuencial al Laboratorio Central del Hospital de Clínicas para su valoración del metabolismo férrico. Utilizando la ferritina como "standard de oro" de ferropenia (en el presente caso con valores inferiores a 26 ng/mL), y considerando conjuntamente valores inferiores a 20% de IST y/o valores de diferencia transferrina - albúmina > 28%, encontramos para ambos un Valor Predictivo Positivo de 46% y un Valor Predictivo Negativo de 98% para los sueros considerados. El alto Valor Predictivo Negativo permite en la práctica descartar la existencia de ferritinas bajas (inferiores a 26 ng/mL) en todos aquellos pacientes que presentaron valores de la diferencia transferrina - albúmina inferiores a 28% y/o porcentajes de saturación mayores a 20%.

### Introducción

**E**l correcto estudio del metabolismo férrico requiere de la valoración conjunta de todos los

### Summary

The aim of this study was to evaluate a new, transferrin-albumin index proposed as a valuable diagnostic tool in iron metabolism by P. Cacoub *et al*. Since transferrin and albumin are liver synthesized proteins in parallel form, the difference observed between them is due to a hypersynthetic response of transferrin to iron depletion. Mean serum values for both proteins was considered as 100%. In order to evaluate the proposed index, Total Iron Binding Capacity and serum albumin, by bromocresol green method was used. From the selected 384 patients and considering ferritin < 26 ng/mL as gold standard value for stores iron depletion, Transferrin Albumin Difference  $\geq$  28% and /or Transferrin Saturation Index minus than 20% showed a Negative Predictive Value of 98% and a Positive Predictive Value of 46%. Finally, in several cases Transferrin Albumin Difference was the only suspicious marker for the ferropenic status in situations associated to a high ferritin value (cytolytic or inflammatory pathologies).

analitos implicados.<sup>1</sup> El análisis por separado de cada uno de ellos puede resultar insuficiente o incluso proporcionar datos incorrectos en relación con el diagnóstico clínico. Esto es particularmente evi-

dente en los pacientes portadores de patologías inflamatorias o que se acompañan de citólisis.

En la búsqueda de parámetros que reflejen el estado de los depósitos de hierro, en particular en presencia de factores patológicos confusos, se han propuesto otras aproximaciones que incluyen o no la determinación de nuevos analitos, como la protoporfirina de zinc o el receptor soluble de transferrina (Tfrs).<sup>2</sup>

Una posibilidad, que nos ha resultado atractiva, consiste en comparar los valores correspondientes a la albúmina sérica y la transferrina, siendo ambas proteínas sintetizadas mediante el hígado de forma paralela, pero poseyendo la transferrina mecanismos de síntesis en respuesta a déficit del hierro corporal, sus tasas correlativas pueden evidenciar el déficit de dicho elemento. El trabajo de Cacoub P. *et al* al respecto,<sup>3</sup> es ilustrativo de esta posibilidad. Dicho autor valoró las concentraciones de transferrina y albúmina por medio de un método nefelométrico, comparando los valores obtenidos una vez convertidos en porcentajes.

El objetivo de la presente comunicación es estudiar el valor diagnóstico de la diferencia transferrina-albúmina en población hospitalaria con probable ferropenia, utilizando la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) como valor representativo de la tasa de transferrina y de la fijación del verde de bromocresol como valor correspondiente a la albúmina sérica.

## Material y métodos

Para este trabajo se estudiaron, en forma retrospectiva y no seleccionados, 501 pacientes enviados consecutivamente a la repartición bioquímica del Laboratorio Central del Hospital de Clínicas, desde enero a diciembre de 1998, para su valoración del metabolismo férrico. Los pacientes pertenecían a los diferentes servicios de internación del Hospital y sus diferentes policlínicas.

La sangre fue extraída mediante punción venosa periférica luego de un ayuno de 8 horas y colectada

en tubos de plástico sin anticoagulante. Se centrifugó durante 15 minutos a 2 000 rpm dentro de las dos horas de la recolección, se separó el suero y se mantuvo a 4°C hasta su análisis (antes de los tres días).

Los exámenes considerados en dichas muestras fueron:

- **Sideremia.** El hierro sérico se determinó con el método de ferrozina (ROCHE) en el analizador automático Hitachi 705.
- **TIBC.** La capacidad total de fijación del hierro (TIBC) se midió con la misma técnica que la del hierro, después de remover el exceso del hierro agregado por precipitación con carbonato de Mg (WIENER).
- **IST.** La saturación de transferrina se calculó mediante la expresión del hierro sérico como porcentaje del TIBC.
- **Albúmina.** Se cuantificó en el analizador automático Hitachi 705 por medio de unión al verde de bromocresol (ROCHE).
- **Ferritina.** Las determinaciones de ferritina se realizaron mediante un método inmunoenzimático sobre micropartículas (ABBOTT-IMX).

Los rangos de referencia utilizados en el Hospital de Clínicas se expresan en el *cuadro I*.

Los valores de ferritina se refirieron a un punto de corte inferior a 50 ng/mL atendiendo al perfil de la población considerada (ver más adelante).

El diferencial TIBC-albúmina (DTA) fue calculado a partir de similares consideraciones a las de Cacoub *et al*. Se consideraron como valores de 100% de TIBC y de albúmina, las medias de los valores obtenidos para estos dos analitos en sueros cuyos parámetros del metabolismo férrico se encontraron dentro del

**Cuadro I.** Rangos de referencia del metabolismo férrico.

Sideremia	60-160	µg/dL
Transferrina (TIBC)	250-350	µg/dL
Índice de saturación (IST)	20-45	%
Ferritina	50-300	ng/mL

rango de referencia para hierro, TIBC, IST y ferritina. Las medias de albúmina y TIBC fueron calculadas a partir de 50 sueros. Dichas medias fueron consideradas como 100% para ambos parámetros ( $\bar{x}$  TIBC = 270  $\mu\text{g/dL}$ ;  $\bar{x}$  albúmina = 4.1 g/dL).

Al calcularse los valores experimentales en términos de porcentajes, todo valor igual o superior a 28% de diferencia entre ambos fue considerado patológico. Dicho valor de corte fue el mismo al utilizado por Cacoub *et al.*<sup>3</sup> La fórmula utilizada en todos los casos fue la siguiente:

$$\text{DTA} = (\text{TIBC} \times 0.37) - (\text{Albúmina} \times 24.4)$$

Estando TIBC expresado en  $\mu\text{g/dL}$  y albúmina en g/dL.

Los resultados se expresaron como la media  $\pm$  DS. Los cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) fueron calculados de acuerdo con las fórmulas habituales.<sup>4</sup>

152

## Resultados

De los 501 pacientes estudiados, 117 fueron excluidos (23.3%) por presentar valores dentro del rango de referencia, valores de IST aislados  $> 50\%$ , o valores de ferritina  $> 400$  ng/mL de forma aislada, con el resto de los parámetros dentro de los valores esperados.

Los 384 pacientes restantes (76.7%) presentaron una variada combinación de valores fuera del rango de referencia para alguno de los seis parámetros considerados (sideremia, TIBC, IST, ferritina, albúmina, DTA).

Dichas combinaciones permitieron elaborar siete grupos diferentes, que se expresan en el *cuadro II* y cuya representación gráfica puede observarse en la *figura 1*.

El punto de corte de 26 ng/mL para ferritina -diferente a los 50 ng/mL utilizados en nuestro laboratorio- permitió maximizar el VPN del índice propuesto, en la población considerada. El grupo 2, que

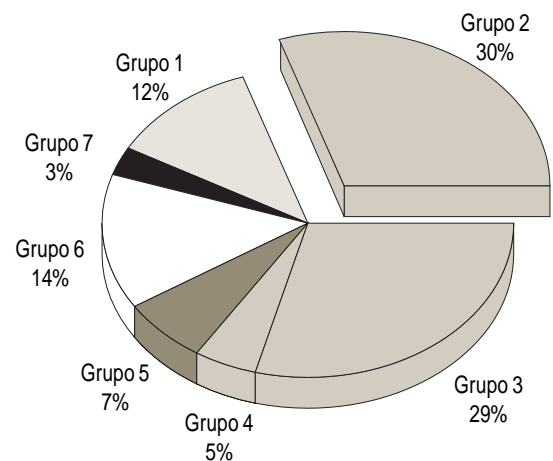
presenta valores de IST  $< 20\%$  y valores de DTA superiores a 28%, con valores de ferritina superiores a 26 ng/mL, es el más numeroso, superando ligeramente al grupo 3, que presenta alteraciones en los tres valores considerados.

El grupo 7 corresponde a un reducido número de pacientes que presentando valores de ferritina  $< 26$  ng/mL, tienen valores de IST y DTA dentro de los rangos de referencia. A este reducido número de pacientes debemos la reducción del VPN a 98% (ver más adelante).

A partir de los resultados obtenidos y considerando la ferritina como "patrón de oro" de ferropenia (en el presente caso con valores inferiores a 26 ng/mL) y considerando valores inferiores de 20% de IST y/o valores de DTA  $> 28\%$ , encontramos para ambos un VPP de 46% y un VPN de 98% para los casos considerados.

## Discusión

Uno de los problemas mayores que se presentan a la hora de valorar el metabolismo férrico, es la existencia concomitante de enfermedades, causales o no, de la ferropenia. Esta situación es habitual entre los pacientes internados o que consultan en un hospital general del tipo del Hospital de Clínicas.



**Figura 1.** Representación gráfica porcentual de la distribución por grupos de los pacientes estudiados.

Neoplasias, inflamaciones agudas o crónicas de diversos tipos y varios tipos de citólisis contribuyen a modificar la concentración plasmática de analitos, como la ferritina, generando valores falsamente normales o elevados en presencia de déficit de hierro.

Por otra parte, la transferrina, en la medida en que corresponde a un reactante de fase aguda de tipo negativo, tiende a descender en presencia de inflamación.

Además, en los estados carenciales proteínicos y en forma similar a la albúmina plasmática, se pueden observar disminuciones importantes de la concentración de transferrina.

Diversas soluciones se han propuesto frente a los anteriores problemas:

1. Elevar los valores de corte para ferritina a 50 ng/mL, tal como lo hacemos en la práctica diaria en el Hospital de Clínicas. Este valor de corte ha sido propuesto para pacientes geriátricos<sup>5</sup> y para aquellos probables portadores de patología gastrointestinal<sup>6</sup> como hepática<sup>7</sup> y en los estados inflamatorios en general.<sup>8</sup> Dicho valor es superior al obtenido en población general aparentemente sana, en particular femenina, para quienes un valor de corte de 16 ng/mL corresponde al agotamiento de los depósitos Perl positivos en la médula ósea.<sup>9</sup> Adicionalmente, ya en este trabajo se notifican alteraciones de la hematopoyesis para valores de 25 a 40 ng/mL de ferritina sérica. Por otra parte, y frente a la propuesta de la utilización del receptor soluble de la transferrina como opción diagnóstica,<sup>10</sup> la elevación del valor de corte para ferritina a 30 ng/mL permitió obtener similar sensibilidad a la determinación de Tfrs en la detección de agotamiento de depósito.<sup>11</sup> En una situación particular, como es la de los enfermos en hemodiálisis, un punto de corte de 200 ng/mL o valores inferiores a 20% de IST refleja el agotamiento de depósitos Perl positivos en médula ósea.<sup>12,13</sup> Valores aún más eleva-

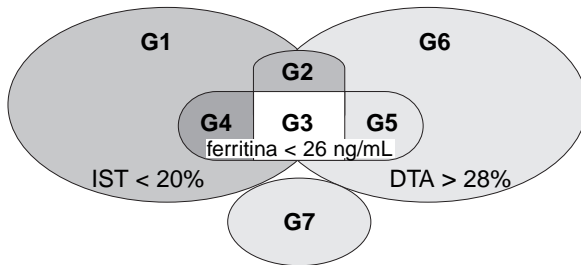
- dos (800 ng/mL) son predictivos de buena o mala respuesta a eritropoyetina (EPO).<sup>14</sup>
2. Otra solución, propuesta por Witte, en particular relacionada con la valoración de los niveles de ferritina, es la determinación concomitante de la proteína C reactiva (PCR) como signo de inflamación.<sup>15,16</sup>
  3. En presencia de factores confusos, ha sido propuesto el abandono de ferritina y otros marcadores clásicos de ferropenia, como TIBC, IST y sideremia, sustituyéndose por la única determinación del receptor soluble de transferrina.<sup>17</sup>
  4. Otra aproximación, que creemos más adecuada a nuestro medio, ha sido propuesta por Cacoub *et al*<sup>3</sup> al relacionar los valores de albúmina y transferrina, ambos obtenidos por nefelometría y expresados como porcentaje de la mediana poblacional (mediana = 100%).

De los resultados del presente trabajo podemos concluir que la utilización concomitante de los valores de transferrina, valorados como TIBC, y de la albúmina sérica cuantificada por su unión al verde de bromocresol, permiten una correcta valoración en situaciones patológicas, en las cuales los valores de ferritina son falsamente normales o elevados.

El cálculo del diferencial transferrina-albúmina propuesto a partir de los valores de TIBC y albúmina, hacen posible no solamente predecir la exis-

**Cuadro II.** Distribución por grupos de los pacientes estudiados.

	Ferritina < 26 ng/mL	IST < 20%	DTA > 28%	n
Grupo 1	-	+	-	46
Grupo 2	-	+	+	118
Grupo 3	+	+	+	112
Grupo 4	+	+	-	18
Grupo 5	+	-	+	28
Grupo 6	-	-	+	52
Grupo 7	+	-	-	10
Total				384



**Figura 2.** Representación gráfica de la interrelación de los diferentes grupos. Las áreas no corresponden proporcionalmente al *n* de cada población. Obsérvese que todos los valores de ferritina inferiores a 26 ng/mL se encuentran incluidos dentro de los grupos 1 y 6 (excepto el reducido grupo 7:10 de 384 pacientes).

tencia de valores descendidos de ferritina, sino que además puede constituir el único valor anormal en situaciones en que existan modificaciones de la concentración de ferritina sérica por otras patologías (grupo 6 en nuestra serie).

Por otra parte, y a diferencia de los resultados obtenidos por P. Cacoub, la obtención de un elevado VPN (en relación a valores bajos de ferritina) requiere la asociación con los valores de IST. En caso contrario y derivado de la presencia del grupo 4 los valores del VPN serían notoriamente inferiores.

Lo anterior se observa en la existencia de diferentes grupos expresados en el *cuadro II* y esquematizados en la *figura 2*.

El cálculo del DTA es especialmente útil en el rango de 300-400 µg/dL de TIBC. Por debajo de 300 µg/dL de TIBC la correlación con los valores de albúmina no siempre predicen el déficit de hierro. Por encima de 400 µg/dL, se encuentra siempre asociado a valores de DTA  $\geq$  a 28%, el valor de corte para el índice propuesto (resultados no incluidos en la presente comunicación).

El estado nutricional de la población de referencia, en nuestro caso población hospitalaria no afectada de ferropenia, puede modificar los valores utilizados en el presente trabajo, por lo cual cada laboratorio debería establecer los propios para albúmina y TIBC. Por otra parte y dada la ausencia de estándares internacionales para TIBC, pueden en-

contrarse otros valores al utilizar otras técnicas de precipitación de hierro libre diferentes a la utilizada en la presente comunicación. Además, si el TIBC resulta de un cálculo a partir de técnicas de turbidimetría en analizadores automáticos, será obligado recalcular los valores de 100% para la misma.

Coincidimos con R. Gambino<sup>1</sup> en que la ausencia de valoración del TIBC, en nuestro caso imprescindible para la elaboración del DTA, implica una incorrecta valoración del metabolismo férrico del paciente.

En suma, una simple determinación adicional de albúmina, permitió agregar al metabolismo férrico un índice (DTA) que, asociado a los valores de saturación (IST), permitió predecir en 98% de la población estudiada los valores bajos de ferritina.

## Agradecimientos

Expresamos nuestro reconocimiento a las tecnólogas Dorita Guerra y Cristina Pérez por su esmerada ejecución de las determinaciones del metabolismo férrico, realizadas en la Repartición Bioquímica del Departamento de Laboratorio.

## Referencias

1. Gambino R. Serum transferrina (total iron binding capacity) in evaluation of iron status. (Letter). *Clinical Chemistry* 1996; 42: 2053.
2. Worwood M. The laboratory assessment of iron status-an update. *Clinic Chemical Acta* 1997; 259: 3-23.
3. Cacoub P, Thiolières JM, Alexandre JA. Profil protéique et carence martiale: intérêt du couple albumine-transferrine. *Revue Medicine Interne* 1996; 17: 627-634.
4. Martell M, Fescina R, Martínez G. *Metodología de la investigación científica*. Primera edición, Montevideo: Oficina del Libro AEM, 1997.
5. Gouyatt GH, Patterson C, Mahmoud A et al. Diagnosis of iron deficiency anaemia in the elderly. *American Journal of Medicine* 1990; 88: 205-209.
6. Lee JG, Sahagun G, Oehlke MA et al. Serious gastrointestinal pathology found in patients with serum ferritin values  $\leq$  50 ng/mL. *American Journal of Gastroenterology* 1998; 93: 772-776.
7. Intragumtorchnai T, Rojnukkarin PT et al. The role of serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency anaemia in patients with liver cirrhosis. *Journal of Internal Medicine* 1998; 243: 233-241.
8. Philippe P, Ruivard M. Fer et inflammation. *Revue du praticien* 2000; 50: 961-965.

9. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *British Journal of Haematology* 1995; 85: 787-798.
10. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anaemia of chronic disease from iron deficiency anaemia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1998; 119: 385-390.
11. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry* 1998; 44: 45-51.
12. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wunsch H et al. Diagnosis of iron deficiency anaemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *American Journal of Kidney Diseases* 1995; 26: 292-299.
13. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A et al. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1991; 57: 175-182.
14. Campistrús N, Dibello N, Álvarez I et al. Evolución del metabolismo férrico de pacientes en hemodiálisis periódica tratados con eritropoyetina. *Archivos de Medicina Interna* 1997; 19: 59-63.
15. Witte DL, Kaemer DF, Johnson GF et al. Prediction of bone marrow findings from test performed on peripheral blood. *American Journal of Clinical Pathology* 1986; 85: 202-206.
16. Witte DL. Can serum ferritin be effectively interpreted in the presence of the acute phase response? *Clinical Chemistry* 1991; 37: 484-485.
17. Vernet M. Exploration du statut martial. *Revue du Praticien* 2000; 50: 950-956.