

RECEPTOR DE TRANSFERRINA (CD71) COMO INDICADOR PARA EL DIAGNOSTICO DE ANEMIA FERROPENICA: ESTUDIO COMPARATIVO

* Lourdes Zalles Cueto

** Maria del Carmen Condarco

*** Rufo Dávila Orellana

RESUMEN

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro clásicamente se realiza cuando la ferritina sérica está disminuida o cuando la administración de hierro induce un ascenso de hemoglobina. Esta deficiencia, a nivel celular se asocia con el incremento de la expresión de receptores para la transferrina en la superficie de células inmaduras eritroides o linfocitarias que responden a la demanda de hierro intracelular por sobre regulación de estos receptores.

Nuestro objetivo fue estudiar la sensibilidad y especificidad del receptor de transferrina (CD71) presente en linfocitos T, frente a indicadores tradicionales utilizados para diagnosticar anemia ferropénica.

Se estudiaron 1000 niños escolares de ambos sexos, de 6 a 10 años de edad matriculados en escuelas fiscales periurbanas de Cochabamba. El grupo estudio fue conformado por 101 niños anémicos y 35 niños sanos. Se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos: hemoglobina, hematocrito, hierro sérico, ferritina, transferrina y receptores de transferrina (CD71).

El análisis de nuestros resultados reveló que la transferrina y los receptores CD71, son los únicos indicadores que discriminan exactamente a los niños anémicos por deficiencia de hierro y niños sanos. La hemoglobina tiene igual comportamiento porque fue utilizada como punto de corte para seleccionar el grupo de estudio. A diferencia de los indicadores tradicionales, la transferrina y los receptores CD71, presentaron una especificidad del 100% y sensibilidad de 88% y 99% respectivamente, lo cual significa 100% de probabilidad para el diagnóstico de niños anémicos, siendo el CD71 el indicador más sensible y específico para apreciar reservas fisiológicas de hierro y evidenciar una carencia asociada a la deficiencia del mismo.

Palabras claves: Receptores de transferrina (CD71), linfocitos T, anemia ferropénica.

ABSTRACT

The diagnosis of anaemia due to iron deficiency classically is made when the séric ferritin is diminished or when the iron administration induces an increase of seric haemoglobin. This deficiency is associated with increase of transferrine receptors expression at eritroid or lymphocyte immature cells surface that respond to the demand of intracellular iron by increase of receptors turnover. Our objective was to study the sensitivity and specificity of the transferrina receptors (CD71) present in T lymphocytes, in contrast to traditional indicators used to diagnose ferropénic anemia. One thousand of scholar children of both sexes were studied, whose ages were between 6 to 10 years old registered in periurbans public schools of Cochabamba. The study group was conformed by 101 anaemically children and 35 healthy children. The following biochemical parameters were determined: hemoglobina, hematocrito, séric iron, ferritine, transferrine and transferrine receptors (CD71). The analysis of our results revealed that the transferrine receptors CD71, are the only indicators that precisely discriminate between anaemic children due to iron deficiency and healthy children. The hemoglobine has similar behaviour because it was used as cut point to select the studied group. Unlike the traditional indicators, the transferrine and CD71 receptors respectively displayed a specificity of 100% and sensitivity of 88% and 99%, which means 100% of probability for the diagnosis of anaemic children, being the CD71 the most sensible and specific indicator to appreciate physiological iron reserves and to demonstrate a deficiency associated to the deficiency of it.

Key words: Transferrine receptor, CD71, T lymphocyte, ferropenic anaemia.

* Bioquímica-Farmacéutica. Docente Investigadora IIBISMED-SEDILAB

** Bioquímica-Farmacéutica. Facultad de Bioquímica y Farmacia-UMSS

*** Bioquímico-Farmacéutico. Facultad de Bioquímica y Farmacia-UMSS

INTRODUCCION

La carencia de hierro es la principal causa nutricional de anemia en el mundo y en especial en los países en desarrollo donde se tiene una dieta insuficiente por el consumo de alimentos pobres en este mineral¹ y frecuentemente está asociada a otros factores como su malabsorción, disminución de depósito, transporte inadecuado, presencia de procesos inflamatorios, parasitosis, etc.

El déficit de hierro afecta a los diferentes compartimentos biológicos de forma secuencial, el primer compartimento en afectarse es el de depósito luego el de transporte y en última instancia el compartimento funcional. Esta deficiencia se expresa clínica y biológicamente en relación directa a la intensidad de la carencia; por tanto, un equilibrio normal de la necesidad de hierro es un requisito importante para generar procesos biológicos esenciales en el organismo. Su concentración generalmente puede estimarse en cantidades de proteínas, de ferritina en suero, de transferrina, su proteína transportadora en el plasma, y liberando hierro a nivel de la membrana celular^{2, 3}.

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro clásicamente se realiza cuando la anemia está acompañada de ferritina sérica disminuida o cuando la administración de hierro induce un ascenso de hemoglobina⁴.

Esta deficiencia de hierro, a nivel celular se asocia también, con el incremento de la expresión de receptores para la transferrina en la superficie de células en proliferación, sean eritrocitos, células activadas T y B, en los macrófagos, etc., las cuales responden a la demanda de hierro intracelular por una sobre regulación de estos receptores⁵.

Los receptores membranarios son proteínas clave para la adquisición celular de hierro, donde la concentración intracelular de este elemento regulará de manera inversa la síntesis de la ferritina y del receptor de la transferrina⁶. Este aporte, se efectúa principalmente por la transferrina diférrica cuya constante de

disociación es 30 a 500 veces más fuerte que aquella transferrina monoférrica o apotransferrina⁷. La concentración circulante de esta molécula diférrica en el plasma normal, es suficiente para saturar todos los receptores para la transferrina, cada molécula internaliza cuatro átomos de hierro⁸, y el número circulante estará condicionado por el tamaño del sector medular eritroide.

Según Cook⁹, cuando una molécula percibe la necesidad de hierro adicional, aumenta la síntesis de receptores de transferrina, lo que permite a la célula competir de forma eficaz por el hierro de la transferrina circulante. La liberación de hierro por parte de la transferrina se produce principalmente por endocitosis en el interior de la célula, mediante su receptor de membrana¹⁰, para finalmente el hierro liberado sea utilizado en la síntesis de la hemoglobina.

El diagnóstico de la anemia, y especialmente de la causa que la produce, debe comenzar con el estudio clínico del paciente, ya que la anemia es un síntoma de una enfermedad en si misma¹¹.

En los niños en edad escolar, reduce la resistencia a las enfermedades y debilita la capacidad de aprendizaje y el desarrollo psicomotor, al mismo tiempo que determina cambios en el comportamiento, esta deficiencia se define como "el estado de equilibrio de hierro negativo en el cual el suministro de hierro es inadecuado para cubrir los requerimientos de este elemento en el eritrocito y otros tejidos corporales, en células como los linfocitos y los macrófagos"⁵.

El niño para satisfacer sus necesidades diarias a diferencia del adulto, requiere mucha mayor cantidad de hierro proveniente de la alimentación, debido no solo a elevada demanda por crecimiento, sino a que la eficiencia del reciclaje de este mineral es sólo del 70% necesitando un aporte alimentario del 30% entonces, no es sorprendente que la deficiencia nutricional de hierro este asociada con un deterioro de la respuesta inmune mediada por células, pues la activación de las células T, está caracterizada por un incremento precoz en el contenido celular de

RNA, de interleucina 2 y receptores de transferrina cuyo marcador membranario es el CD71. En este sentido, se ha formulado la hipótesis de que el gen de la transferrina se expresa gracias a la activación del linfocito. Una vez transcrito el ácido ribonucleico mensajero - receptor de transferrina (mRNA-TFR), la expresión es regulada estrechamente por el estatus de hierro de la célula vía el elemento de respuesta al hierro (IRE) en la región 5' UTR del mRNA, permitiendo un incremento de la traducción de los receptores de transferrina durante periodos de bajo contenido intracelular de hierro, que actúa indirectamente en la diferenciación de células eritroides y en la proliferación y maduración de los linfocitos^{12,13}. En base a estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la sensibilidad y especificidad del receptor de transferrina (CD71) en membrana celular como indicador para diagnosticar anemia ferropénica, si consideramos que la transferrina incorpora hierro a las células en proliferación y requiere un receptor específico para realizar este proceso.

MATERIALES Y METODOS

Población de estudio

Constituida por 101 niños de ambos sexos, con edades de 6 a 10 años y diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, que asisten a la escuelas fiscales de la zona Sud de la ciudad de Cochabamba y Sacaba, con los criterios de selección siguientes: de similares condiciones socioeconómicas, sin ningún tratamiento médico, hemoglobina inferior a 12,7 g/dL (punto de corte a 2500 metros de altura), hematocrito inferior a 33%, hierro sérico inferior a 39 ug/dL, ferritina inferior a 12 ng/dL, transferrina superior a 480 mg/dL y receptores de transferrina CD71 de linfocitos inmaduros superior a 16%.

Grupo control

Constituido por 35 niños eutróficos comprendidos entre 6 a 10 años de edad que asisten a los mismos centros educativos, con valores normales bioquímicos promedio de la población estudiada.

Se determinaron las siguientes pruebas bioquímicas: Hemoglobina por el método colorimétrico de la cianmetahemoglobina, hematocrito por el método del microhematocrito sobre muestra de sangre total, hierro sérico por colorimetría, ferritina sérica por la técnica de micro-ELISA y transferrina sobre muestras de plasma por el método de inmunodifusión radial simple. Las subpoblaciones linfocitarias se cuantificaron mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta utilizando anticuerpos monoclonales CD71 de la serie OKT y revelados con anti-inmunoglobulinas humanas IgG.

Para el análisis de los resultados se utilizaron las medidas de sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo y los parámetros del índice de Kappa y grados de significancia, se trabajó con el paquete estadístico Statistical Package System Service (SPSS) versión 9.0.

RESULTADOS

El presente trabajo se realizó con una población de 1000 escolares que concurrían a 7 escuelas periurbanas de la ciudad de Cochabamba de los cuales 101 niños (48 niñas y 53 niños) cumplieron con los criterios de selección señalados por el estudio (Cuadro N° 1) Se utilizó un grupo control de 35 niños eutróficos de la misma población estudiada, tomando en cuenta valores normales de referencia como criterios de selección (Cuadro N° 1).

Cuadro N° 1

Criterios de Selección del grupo estudio

Niños anémicos	Niños Control
Hemoglobina $\leq 12,7$ g/dL	Hemoglobina ≥ 14 g/dL
Hematocrito ≤ 33 %	Hematocrito ≥ 42 %
Hierro Sérico ≤ 39 ug/dL	Hierro Sérico ≥ 39 ug/dL
Ferritina ≤ 12 ng/dL	Ferritina ≥ 54 ng/dL
Transferrina ≥ 480 mg/dL	Transferrina ≥ 240 mg/dL
Receptor de Transferrina CD71 ≥ 16 %	Receptor de Transferrina CD71 ≤ 3 %

Las características antropométricas nutricionales del grupo estudio se definieron con el indicador antropométrico del Peso para la Talla (Cuadro N° 2).

7,2 % de los niños se consideraron en riesgo con el diagnóstico de desnutrición leve (por debajo de desviación estándar) de los cuales dos niños fueron diagnosticados con desnutrición aguda (por debajo de desviaciones estándar), razón por la que fueron excluidos del estudio.

Cuadro N° 2
Características Antropométricas Nutricionales

Grupo de Niños Anémicos	
Peso/Talla	98,1 % (situados por encima de la - 2 desviación estándar) *
Peso/Edad	92,0 % (situados entre la -2 y +2 desviación estándar) *
Talla/Edad	51,2 % (situados por debajo de -1 desviación estándar)*

* Referencia NCHS (Nacional Center Health Statistic).

El 32 % de los niños mostró tendencia hacia la obesidad (situados por encima de la +1 desviación estándar) según las tablas de referencia del NCHS. El cuadro N° 3 muestra el análisis discriminante de los diferentes indicadores bioquímicos utilizados en nuestro estudio, en el mismo se observa que la determinación de la hemoglobina, utilizada como punto de corte, clasificó a 101 niños como anémicos y de los 35 niños del grupo control reconoce a 34 niños como no anémicos, considerando solamente a un niño como anémico con un valor de hemoglobina inferior a 14 g/dL. Con la técnica del hematocrito, de un total de 101 niños, solamente 87 niños son considerados como anémicos excluyendo a 14 niños cuyos valores de hematocrito se encuentran normales. De los 35 niños que constituyeron el grupo control, reconoce a 31 niños dentro de este grupo, considerando a 4 niños anémicos. El hierro sérico como método de diagnóstico, del total de 101 niños solamente reconoce a 69 niños como anémicos calificando a 32 niños de este grupo como no anémicos. De los 35 niños del grupo control solamente reconoce a 26 niños dentro de este grupo, considerando a 9 niños como anémicos.

Cuadro N° 3
Clasificación de los Indicadores Bioquímicos

Indicadores		Niños Anémicos	Niños No Anémicos	Total niños
Hemoglobina	A	101	0	101
	No A	1	34	35
Hematocrito	A	87	14	101
	No A	4	31	35
Hierro Sérico	A	69	32	101
	No A	9	26	35
Transferrina	A	89	12	101
	No A	0	35	35
Ferritina	A	96	5	101
	No A	11	24	35
Cd71	A	100	1	101
	No A	0	35	35

*Análisis discriminante Sepwise

A: Anémico No A: No Anémico

Con referencia a la transferrina, de un total de 101 niños calificados como anémicos, 89 niños están considerados en este grupo, 12 niños se ubican dentro del grupo de no anémicos y de los 35 niños del grupo control, este indicador calificó a los 35 niños normales no anémicos. En el caso de la ferritina de un total de 101 niños clasificados como anémicos, son reconocidos solamente 96 niños, considerando a 5 niños con valores normales de referencia y de los 35 niños del grupo control clasificó a 24 niños dentro del rango normal, considerando a 11 niños de este grupo, como no anémicos cuyos valores de ferritina se encontraron cerca al límite inferior. Los resultados obtenidos con los receptores de transferrina (CD71), de un total de 101 calificados como anémicos por deficiencia de hierro, solamente 1 niño es considerado fuera del grupo y de los 35 niños del grupo control todos son considerados no anémicos. Sobre la base de estos resultados se calculó la sensibilidad y especificidad, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de los indicadores empleados (Cuadro N° 4), en el mismo se observa que la hemoglobina tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad del 99%. Asimismo, se observa que el hierro sérico es un método diagnóstico con menor sensibilidad apenas del 68%, con valor predictivo negativo o exclusividad muy disminuida que alcanza 45%, siendo las probabilidades de diagnóstico poco confiables. (ver gráficos 1,2,3,4). La ferritina que fue utilizada como un Gold de



estándar para nuestro estudio tiene una sensibilidad del 95% mayor a los demás indicadores utilizados tradicionalmente para el diagnóstico de anemia ferropénica y casi tan elevada como la sensibilidad del método diagnóstico del receptor de transferrina, CD71.

La transferrina reveló una especificidad del 100% al igual que el receptor de la transferrina, es decir que ambos indicadores tienen la misma capacidad para descartar la anemia ferropénica en un niño sano, sin embargo la sensibilidad de la transferrina es tan solo del 88% en comparación con el receptor de transferrina (CD71) que tiene una sensibilidad del 99% destacando un valor predictivo positivo del 100% al igual que el receptor de transferrina (CD71) lo cual significa que la probabilidad de que los niños que fueron diagnosticados como anémicos es del 100% con ambos indicadores. (ver gráficos 1,2,3,4).

Cuadro N° 5

Indice Kappa de los Indicadores Bioquímicos

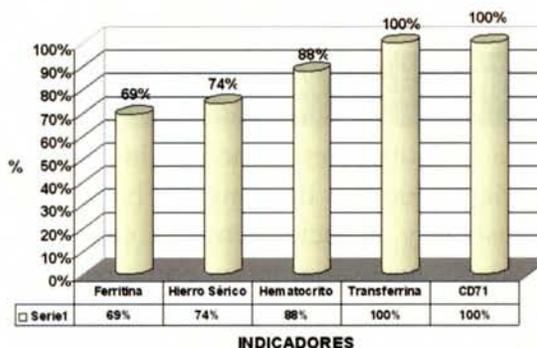
Indicadores	Indice Kappa	Significancia
Hemoglobina	0,981	0,000
Hematocrito	0,683	0,000
Hierro sérico	0,351	0,000
Transferrina	0,792	0,000
Ferritina	0,874	0,000
CD71	0,981	0,000

Sig: < 0,05 existe significancia

> 0,05 no existe significancia

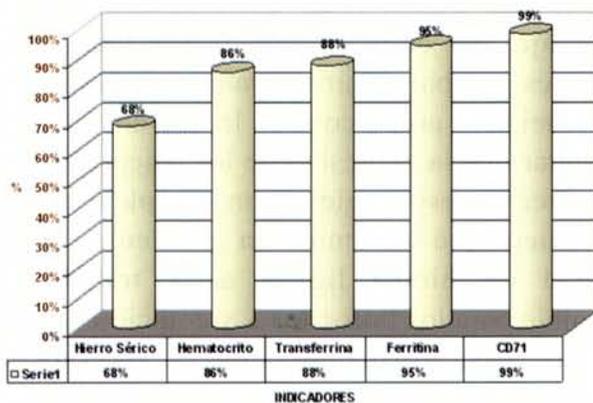
En el cuadro N° 5, se observa los valores del índice kappa que mide el grado de concordancia del método diagnóstico que permite diferenciar entre enfermo y sano, el índice kappa para el hierro sérico alcanzó un valor de 0,351 por consiguiente el indicador no es confiable para el diagnóstico. Para la ferritina correspondió a 0.874 y para la transferrina 0,792.

ESPECIFICIDAD DE LOS INDICADORES BIOQUÍMICOS

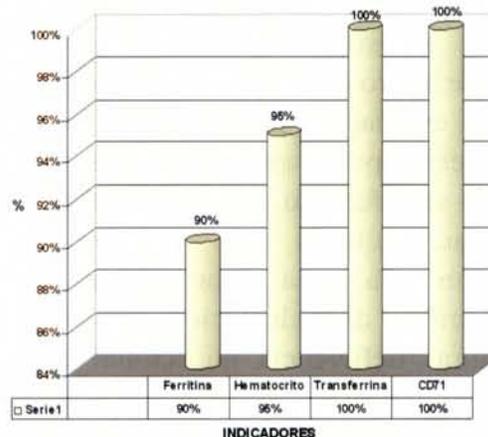


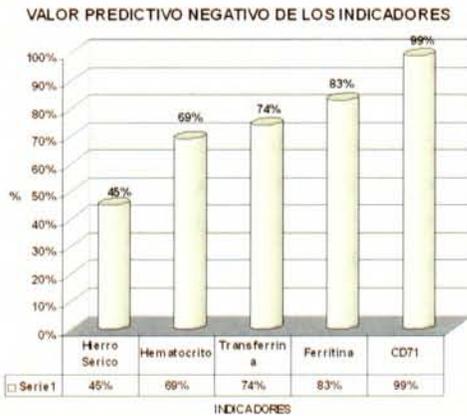
El índice kappa para la hemoglobina y el receptor de transferrina CD71 alcanzó el valor de 0,981, pero es importante mencionar una diferencia fundamental entre ellos mientras que el CD71 presenta una relación directa con los depósitos de hierro y que aparecen en las membranas de las células exclusivamente cuando hay deficiencia de hierro, la hemoglobina empieza a disminuir su concentración en sangre después de que se han agotado las reservas de hierro, es decir, cuando se presenta una marcada anemia.

SENSIBILIDAD DE LOS INDICADORES BIOQUÍMICOS



VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LOS INDICADORES





DISCUSION

La anemia constituye en la actualidad una de las causas más frecuentes de consulta hematológica, su diagnóstico y especialmente la causa que la produce debe necesariamente comenzar con el estudio clínico y etiopatológico del paciente, por su frecuente asociación a numerosos procesos patológicos. Muchos parámetros bioquímicos se han utilizado para su diagnóstico, siendo la determinación de los depósitos de ferritina uno de los más conocidos¹⁴. Otros parámetros importantes como la transferrina, que suele aumentar cuando existe carencia de hierro de causa no inflamatoria generalmente por aumento de las pérdidas (hemorragia), o el consumo (embarazo, crecimiento), constituyen indicadores que juntamente con el receptor de transferrina sérica, la protoporfirina eritrocitaria o la amplitud de distribución de los hematíes (ADH) constituyen una batería actualmente utilizada para diagnosticar la anemia por deficiencia de hierro¹⁵. Numerosos trabajos de investigación sobre anemia por deficiencia de hierro utilizan la hemoglobina como indicador de evaluación para su diagnóstico, sin embargo en este tipo de anemia, este es el último indicador en ser afectado y se halla influenciada además, por factores que disminuyen su concentración ya sea por dilución por hiperhidratación, deshidratación, residencia a grandes alturas deficiencia nutricional entre las causas más comunes.

Numerosas investigaciones se han centrado en la

búsqueda de un indicador preciso de la deficiencia de hierro, pero en su mayoría son estudios realizados en mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas existiendo limitado número de trabajos en población infantil y en edad escolar.

En este sentido, la determinación de la concentración del receptor de transferrina sérico, constituye un método alternativo actualmente utilizado para distinguir anemia por deficiencia de hierro de las ocasionadas por una enfermedad crónica, este receptor se halla elevado específicamente en la anemia ferropénica y dentro de parámetros normales en pacientes con anemia ligada a la inflamación o neoplasia¹⁶, estos estudios sugieren que la medida del receptor de transferrina sérico es un índice confiable de agotamiento de hierro y muy importante en el diagnóstico de anemia ferropénica¹⁷. Respecto a la relación de la ferritina con los receptores de transferrina séricos confirmaron que la ferritina tampoco distingue pacientes con procesos infecciosos asociados^{18,19}. Por su parte, Kuison M.D., 1996²⁰, en un estudio realizado en niños filipinos preescolares y escolares observó que los niños diagnosticados con anemia ferropénica presentaban valores elevados de receptores de transferrina y valores normales de ferritina plasmática²¹.

De la misma manera Moskala H., 1999, en un estudio que valora la respuesta inmune a mediación celular correlaciona positivamente el decremento del número de linfocitos T en niños anémicos por deficiencia de hierro con las concentraciones de hierro sérico y la disminución de inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina G (IgG)^{22,23}.

Utilizando el anticuerpo monoclonal CD71 (receptor de transferrina) determinamos que el porcentaje de células que expresaban estos receptores estaba significativamente elevado en comparación al grupo control, lo que nos permitió considerar que la expresión de los receptores para la transferrina está regida a un complejo control metabólico que depende en particular de la cantidad de hierro ligada a la transferrina disponible para los linfocitos T y coincidiendo con otros autores, afirmamos que el receptor de

transferrina es un indicador mucho más sensible y específico para apreciar reservas fisiológicas de hierro y evidenciar una carencia asociada a la deficiencia del mismo.

En efecto, una de las principales aplicaciones clínicas radica en que su concentración no está influenciada por procesos inflamatorios o infecciosos, pues su variabilidad biológica intra-individuos que se menciona en numerosos estudios, constituye un excelente indicador de la disponibilidad tisular de hierro, su determinación estará particularmente justificada para el diagnóstico de una carencia funcional de hierro en niños, para el diagnóstico diferencial de anemias y para corregir tratamientos en insuficiencias y enfermedades crónicas. Desde el punto de vista inmunológico, relacionado directamente a la carencia de hierro, la expresión de los receptores de transferrina (CD71) en la membrana de los linfocitos T está específicamente modulada por el nivel de hierro intracelular, más que por su capacidad de proliferación, esto nos lleva a considerar que la deficiencia de hierro provoca además, disminución de la resistencia inmunológica a las infecciones especialmente observada en grupos vulnerables como son los niños y la identificación de estas alteraciones, nos permitirá aproximarnos a un diagnóstico real de la anemia ferropénica y sus efectos sobre otros compartimentos funcionales del organismo.

CONCLUSIONES

La expresión de los receptores de transferrina (CD71) se manifiesta en la membrana celular cuando los depósitos de hierro disminuyen, incrementando rápidamente su número en la superficie celular.

El receptor de transferrina celular es un marcador de mayor sensibilidad y especificidad en la deficiencia de hierro frente a otros indicadores como la ferritina, hierro sérico, transferrina y hemoglobina, su dosificación permite apreciar reservas fisiológicas de hierro y evidenciar una carencia asociada a su deficiencia.

AGRADECIMIENTO

Al Instituto de Medicina Tropical de Amberes,

Bélgica por el financiamiento otorgado al presente proyecto.

BIBLIOGRAFIA

1. Eliane B. Feldman, Principios de Nutrición Clínica, Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V. México, DF, 1998.
2. Libold E.A., Guo B. Iron dependent regulation of ferritin and transferrin receptor expression by the iron responsive element binding protein. *Annu Rev Nutr.* 12: 345 -368, 1998.
3. Ekhard E. Ziegler; L. J. Filer, JR. Conocimientos Actuales sobre Nutrición, OPS. 7ma Ed. :296 - 302, 1997.
4. Abul K. Abbas, AH. Lichtman, J.S. Pober. Inmunología Celular y Molecular; Interamericana Mc Graw Hill, 2da Ed, 1995.
5. Walter A.S. Early and longterm effect of iron deficiency anemia on child developmenp. In SJ Foman and S Zlotkin, eds. *Nutritional Anemias*, Vol 30, New York Vevey/Raven Press, 1999.
6. Vernét M. Le recepteur de la transferrine: role dans la metabolisme du fer et interet en biologie clinique *Ann Biol Clin*, vol 57 # 1: 9-17; 1999.
7. Ponka P. Beaumont C., Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Sem. Hematol*, 35:35-54; 1998.
8. Rittenhouse - Diakun K., Van Leengoed H., Morgan J., Hryhorenko E., Paszkiewicz G., Whitaker J.E., Oseroff A.R. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta - aminolevulinic acid (ALA) *Photochem Photobiol* may; 61(5): 523-8, 1995.
9. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. *Am J Med Sci* 1999; 318(4):269-76.
10. Anderson G.J., Wall C., Halliday J.W., Cleghorn G. Clinical correlates of iron status liver. Unit Queensland Institute of Medical Research, 1998.
11. Stoltzfus RJ, Edward-Raj A, Dreyfuss ML, Albonico M, Montresor A, Dhoj Thapa M, et al. Clinical pallor is useful to detect severe anemia in populations where anemia is prevalent and severe. *J Nutr* 1999 Sep; 129(9):1675-81
12. Lok et al. Regulation of transferrin function and expression: Review and update *Biol Signals. Receptors* 7(3) 157-78; 1998.
13. Gimferrer E, Ubeda J. Royo MT, Marigó GJ, Marco N,

Fernández N, Oliver A., Serum Transferrin Receptor Levels in Different Stages of Iron Deficiency. Aug 1; 90(3): 1332b-1333; 1998.

14. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations Am J Kidney Dis. 1999 Oct;34(4 Suppl 2):S12-7.

15. Salgado A., Vilardell M. Manual Clínico de pruebas de Laboratorio, Madrid -España pag.:168-171, 1996.

16. Guyatt GH., Oxman AD., Ali M; Willam A., Patterson C., Revista Internacional de Medicina General, J Gen Intern Med, Mar-Abril; 7(2)145-53; 1995.

17. Punnonen K., Irjala K., Rajamanki A., Iron deficiency anemia is associate, with high concentrations of transferrin receptor in serum, Clin Chem, May; 40(5): 774-6: 1994.

18. Remacha AF., Sarda MP., Parellada M., Ubeda J., Manteiga R., The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency, Haematologica .Nov; 83(11): 963-6, 1998.

19. Carriaga MT., Skirne BS., Finley B., Cutter B., Serum Transferrin Receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy, Am J Clin Nutr. Dec; 54 (6), 1077-81: 1991.

20. Kuizon MD; Madriaga JR., Cheong RL., Perlas LA., Iron status of filipino infants and preschoolers using plasma ferritin and transferrin receptor levels Southeast Asian J., Trop Med Public Heyth, Jun; 27(2): 343-9: 1996.

21. Rusia U., Flowers C., Madan N., Agarwal N., Sood SK., Sikka M., Serum transferrin receptors in detection of iron deficiency in pregnancy Ann Hematol Aug; 78(8): 358-63; 1999.

22. Guzikowski K., Madeyski J., Cholewa Z., Bujinewicz E., Various parameters of humoral and cellular immunity in children with iron deficiency Pol Tyg Lek, Jul 23-30; 44(30-31): 718-9; 1998.

23. Altay C., Tuncer AM., Transferrin receptor on peripheral blood lymphocytes in iron deficiency anaemia Br J. Haematol 1999 Mar; 104 (3): 494-8 (1999).

24. Richton R. Inorganic Biochemistry of iron metabolism Ira Ed., Horwood England, 1999.