

Un algoritmo diagnóstico para la ferropenia

Jordi Juncà

Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Es un hecho evidente que los cambios más espectaculares en el campo de la hematología en los últimos años se relacionan con los avances en el conocimiento básico de las diferentes hemopatías, en el trasplante autólogo o heterólogo de precursores hematopoyéticos, en los nuevos métodos de diagnóstico, en el empleo de tratamientos que combinan citostáticos con anticuerpos monoclonales, etc. Por este motivo puede parecer que dedicar unas páginas al diagnóstico de la anemia ferropénica raya en el anacronismo. Sin embargo, la mayoría de hematólogos «generales» no opinaría lo mismo. Por una parte porque la anemia ferropénica sigue siendo la alteración hematológica de mayor prevalencia a escala mundial, porque la práctica clínica diaria indica que dicha alteración no siempre es fácil de diagnosticar, porque puede deberse a una lesión potencialmente grave y, finalmente, porque se trata de forma inadecuada muchas más veces de las que sería de desear. En este sentido, puede que dedicar unas líneas al diagnóstico analítico de la anemia ferropénica no esté de más.

En su presentación más característica este diagnóstico no presenta grandes dificultades. Como todos los libros de texto indican, la anemia ferropénica típica se presenta con unas alteraciones de los índices hematimétricos (microcitosis e hipocromía), junto con un descenso de la cifra de ferritina o de la saturación de transferrina. Pero no siempre es así. A continuación se revisarán las distintas alteraciones que pueden conducir al diagnóstico de anemia ferropénica.

Datos del hemograma

Toda la explicación que seguirá a continuación se basa en las cifras de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de anemia: hemoglobina (Hb) inferior a 140 g/l en el varón o a 120 g/l en la mujer. Ante un hemograma que revela anemia, según las cifras mencionadas, la visión clásica indica que la presencia de microcitosis y de hipocromía es altamente indicativa de anemia ferropénica. Sin embargo, esto no siempre es así. La *microcitosis* refleja la adaptación de un continente —el hematíe— a un contenido —la Hb—, por lo que es muy frecuente que en una situación de ferropenia el volumen corpuscular medio (VCM) aún no haya llegado a alterarse. Cabe también la posibilidad de que el paciente esté afectado de otro proceso que curse con macrocitosis, desde una hepatopatía a un déficit de cobalamina, por lo que la aparente normalidad del VCM sería la resultante de dos o más anomalías que se compensan entre sí.

Cualquiera que sea el caso, lo que finalmente debe tenerse en cuenta es que la normalidad del VCM no excluye en ab-

soluta la posibilidad de que el origen de una anemia sea una ferropenia. Además, debe tenerse en cuenta que la disminución del VCM puede también observarse en la anemia de los trastornos crónicos, las talasemias, ciertas hemoglobinopatías y algunos síndromes mielodisplásicos, por lo que no siempre es correcto asumir que una anemia microcítica es una anemia ferropénica.

Otra cosa es lo que sucede con la hipocromía, valorada por una disminución de la *hemoglobina corpuscular media* (HCM), probablemente el índice eritrocitario más importante, ya que es un reflejo fiel de la disminución en la síntesis de Hb y, por tanto, de su contenido en el hematíe. En una situación de ferropenia, la hipocromía es más frecuente que la microcitosis¹. Sin embargo, no es infrecuente que en una situación de auténtica ferropenia la HCM, proporcionada sistemáticamente por los contadores celulares, sea normal. Esta situación puede deberse a que la anemia ferropénica se encuentra en una fase temprana.

Algunos contadores celulares actuales proporcionan otros índices que reflejan con mayor sensibilidad la existencia de una disminución en el contenido de Hb de los hematíes, como el *porcentaje de hematíes hipocromos*. Incluso con un VCM y una HCM normales, un porcentaje elevado de hematíes con hemoglobinización deficiente traduce una situación de ferropenia. La cifra a partir de la que se considera que este porcentaje es patológico se sitúa en un 2,5%^{2,3}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un aumento de este porcentaje revela, de forma temprana, una deficiente hemoglobinización del hematíe, hecho que no siempre es atribuible a una anemia ferropénica, ya que también puede deberse a una anemia de origen «inflamatorio» (anemia de los trastornos crónicos) o a un síndrome talasémico (aunque en este caso la acentuada disminución del VCM junto con el aumento del número de hematíes no suele plantear grandes problemas diagnósticos). Hay que recordar que no todos los tipos de contador celular proporcionan este dato, y que puede ser necesario recurrir a su estudio mediante citometría de flujo. En cualquier caso, representa un paso más hacia una mayor sensibilidad diagnóstica.

Otro parámetro relativamente nuevo es el *contenido en Hb de los reticulocitos*, que permite estudiar el mismo fenómeno, la hemoglobinización deficiente, pero en unas células más jóvenes que los hematíes circulantes, los reticulocitos. De esta forma, la disminución del contenido de Hb de estas células permite un diagnóstico todavía más temprano del estado de alteración de la síntesis de Hb por carencia de hierro. El valor a partir del cual debe considerarse que el paciente se encuentra en esta situación carencial está aún por determinar, pero se discute que se sitúa entre los valores de 26 y 28 pg por célula⁴.

A pesar de que la hipocromía puede llegar a cuantificarse de la manera que se ha comentado, existe una forma mucho más simple de apreciarla, aunque para ello se requiera cierto grado de experiencia en la *observación microscópica*. En la anemia ferropénica plenamente establecida, no complicada por otras carencias ni por estados «inflamatorios»

Correspondencia: Dr. J. Juncà.
Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.

Recibido el 12-12-2000; aceptado para su publicación el 15-12-2000

Med Clin (Barc) 2001; 116: 146-149

sobreañadidos, la simple observación del frotis sanguíneo pone fácilmente de relieve la microcitosis y la hipocromía. Aunque en estadios tempranos o en situaciones clínicas complejas los índices hematimétricos clásicos (VCM y HCM) puedan ser normales, siempre se observará en el frotis cierta cantidad de hematíes hipocromos, aunque su identificación dependa de la práctica del observador. Además, la anemia ferropénica se acompaña de algunas alteraciones morfológicas muy características, aparte de la microcitosis y la hipocromía, como la aparición de hematíes elongados (eliptocitos). Un estudio reciente⁵ ha puesto de manifiesto que, cuanto mayor es el porcentaje de eliptocitos en un frotis sanguíneo, mayores son la gravedad de la anemia y la intensidad de las alteraciones hematimétricas, sin que se observe correlación entre la intensidad de la eliptocitosis y la de las alteraciones bioquímicas típicas de la ferropenia: sideremia, saturación de transferrina, ferritina, etc. El comentario final de este trabajo remarca que «la evaluación microscópica de la morfología eritrocitaria sigue siendo una importante herramienta en la evaluación de la anemia ferropénica», algo que la mayoría de los hematólogos suscribiríamos.

Otro parámetro que suelen proporcionar la mayoría de contadores hematológicos actuales es la *ADE o amplitud de distribución eritrocitaria*, que no es más que una cuantificación del grado de anisocitosis. Cualquiera que observe un frotis de sangre periférica de una anemia ferropénica apreciará que, junto a hematíes minúsculos, coexisten otros de tamaño prácticamente normal (anisocitosis). No es de extrañar que esta alteración se refleje en un aumento de la ADE. En un estudio realizado en nuestro medio⁶ encontramos que la ADE se elevaba en el 86,4% de los pacientes con anemia ferropénica (aunque todos tenían microcitosis).

De todo lo dicho podría extraerse la conclusión de que el diagnóstico de anemia ferropénica entraña una dificultad notable. No es exactamente así, pero vale la pena remarcar que un hemograma sin alteraciones, aparte de la anemia, no lo excluye. Como puede deducirse de lo que hasta ahora se ha comentado, el dato analítico más importante es la hipocromía, que puede ser evidente gracias a un descenso de la HCM, o más oculta, poniéndose de manifiesto sólo gracias al porcentaje de hematíes hipocromos, el contenido de Hb de los reticulocitos o la simple observación microscópica de la sangre periférica.

Otros estudios en sangre total

Un parámetro relativamente poco utilizado en el diagnóstico de la anemia ferropénica en el ámbito europeo es la determinación de *protoporfirina eritrocitaria libre (PEL)* o de su equivalente, la *protoporfirina cinc (PPZn)*, por fluorimetría. El principio fisiológico en el que se basa su determinación es muy simple: el último paso en la síntesis del grupo prostético HEME es la incorporación de un átomo de Fe a la protoporfirina IX (PPIX) gracias a la hemesintetasa. Si esta enzima está inhibida (caso del saturnismo) o, sencillamente, no hay suficiente aporte de Fe, la PPIX «libre» (o conjugada con Zn, metal por el que tiene gran afinidad) aumenta. Existen hematofluorímetros de manejo extremadamente simple que permiten determinar la PEL con gran facilidad. Además, como para su determinación puede utilizarse sangre capilar, su uso en pediatría goza de cierto predicamento⁷. La elevación de la PEL traduce que la eritropoyesis es ferropénica, pero estrictamente hablando no es más que un reflejo de la falta de Fe suficiente para unirse a la PPIX, situación que también se produce en la llamada anemia de los trastornos crónicos o anemias «por bloqueo». En la anemia ferropénica

su sensibilidad diagnóstica es relativa: supera el 95% cuando la anemia ya es microcítica e hipocroma (es decir, lleva un cierto tiempo instaurada)⁸, pero cuando sólo puede hablarse de una depleción de los depósitos de Fe, o en fases muy iniciales de la eritropoyesis ferropénica, la PEL es normal. No obstante, tiene la gran ventaja de ser una técnica rápida, fácil, prácticamente exenta de coste de reactivos y es un buen indicador de la gravedad de la anemia: cuanto más grave sea y más tiempo de instauración lleve, más se eleva la concentración de PEL⁸. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta técnica explora sólo una de las fases del metabolismo del Fe: si la eritropoyesis es o no ferropénica. No proporciona ninguna información sobre depósitos de Fe en el organismo.

Parámetros séricos

Para el profano podría parecer que una anemia ferropénica debe cursar con una disminución de la *sideremia*. Sabemos que esto no es así y que, de hecho, la sideremia es un parámetro poco fiable para diagnosticar una ferropenia⁹. Esta falta de fiabilidad obedece a varias razones: la sideremia tiene un ritmo nictameral importante, con fluctuaciones que llegan hasta un 40% en el mismo individuo a lo largo del día. Por tanto, las condiciones de extracción deben ser rigurosas. Por otra parte, la ingestión de preparados multivitámicos que contengan Fe, aunque sea en cantidades mínimas, puede falsear los resultados de la determinación. Además, en cuanto a la génesis de la anemia ferropénica, el Fe que interesa es el ligado a la transferrina, su transportador fisiológico, por lo que tiene poco sentido intentar explorar el metabolismo del Fe ciñéndose sólo a su concentración plasmática. Y para acabar de confundir, la sideremia también es baja en la anemia de los trastornos crónicos. Por todo ello, siempre que se explore una anemia probablemente ferropénica debe solicitarse la determinación de sideremia y la de *transferrina* o, mejor aún, de la capacidad total de transporte de hierro del suero (TIBC). El cociente entre la sideremia y la TIBC multiplicado por 100 proporciona el *índice de saturación*, un parámetro muy importante: cuando existe una situación de eritropoyesis ferropénica, el descenso de la sideremia se acompaña de un aumento de la capacidad sérica de transporte del metal, por lo que este índice, que normalmente se sitúa entre un 20 y un 40%, disminuye. Se considera que una disminución por debajo del 16% es diagnóstica de ferropenia, independientemente del estado de otros parámetros séricos, principalmente la ferritina. En la anemia de los trastornos crónicos, que cursa con sideremia baja, la concentración de transferrina no sólo no se eleva, sino que puede disminuir, por lo que su índice de saturación no sólo no desciende, sino que puede aumentar.

Otro parámetro relacionado con la transferrina es el llamado *receptor soluble de la transferrina (rsTRF)*. Prácticamente todas las células del organismo expresan este receptor, aunque su mayor densidad se encuentra en la membrana de las células precursoras de la serie roja. Parte de este receptor pasa a la circulación sanguínea, y puede cuantificarse fácilmente mediante técnicas convencionales de laboratorio. Su concentración se eleva en dos tipos de circunstancias: cuando existe una carencia marcial intracelular, ya que la célula aumentará el número de receptores en su superficie para captar cualquier molécula de transferrina más o menos saturada de Fe. Por otra parte, si aumenta la masa de células eritroides, como es el caso de una hemólisis de cualquier etiología, un tratamiento con eritropoyetina o una anemia megaloblástica, la densidad del receptor de transferrina también aumenta, y la proteólisis de su porción extra-

celular se traduce en una mayor concentración plasmática. Con esta salvedad en cuenta, el aumento del rsTRF en plasma es un buen signo de la situación de carencia marcial. Su sensibilidad en el diagnóstico de anemia ferropénica no complicada es superior a la de la saturación de transferrina⁹. Sin embargo, su mayor valor debería radicar en la distinción entre una anemia ferropénica y la anemia de los trastornos crónicos, problema que se plantea con cierta frecuencia en la población hospitalizada. Aunque la mayoría de los trabajos refieren que el empleo de rsTRF permite esta distinción¹⁰⁻¹³, no todos los autores obtienen resultados inequívocos^{14,15}.

Uno de los parámetros clásicos en el diagnóstico de la anemia ferropénica es la determinación de *ferritina*. Informa del estado de las reservas de Fe del organismo, por lo que ante un cuadro de anemia con un descenso de ferritinemia el diagnóstico de anemia ferropénica es prácticamente seguro, aunque podría darse la circunstancia de que una anemia de otro origen se desarrollara en un individuo con una disminución de las reservas de Fe. En la práctica, una anemia con hipoferritinemia se cataloga como anemia ferropénica y debe iniciarse un estudio sobre las causas de tal ferropenia y su corrección adecuada. Esta es la situación en la mayoría de los casos en que la anemia se detecta en pacientes ambulatorios. Sin embargo, en el paciente hospitalizado la situación puede ser más compleja, ya que la ferritina es un reactante de fase aguda. Por esta razón en el paciente con una ferropenia real, pero que sufre un proceso infeccioso, inflamatorio o neoplásico, la ferritina puede aumentar de la misma manera que lo hace la velocidad de sedimentación globular (VSG), el fibrinógeno, la proteína C reactiva o las alfa 2 globulinas. La interpretación de una anemia en el paciente hospitalizado no debería hacerse sin disponer de algún dato sobre la existencia de esta reacción de fase aguda, porque si no es así los errores de apreciación de una cifra supuestamente normal de ferritina pueden ser frecuentes. Existe, además, el caso peculiar de la insuficiencia renal crónica, que se comentará posteriormente. En estas situaciones en que se plantea la duda de si un paciente presenta o no una anemia ferropénica a la que se ha sobreimpuesto una reacción inflamatoria, parece de gran utilidad el empleo combinado de la determinación de ferritina y del rsTRF. Algunos autores preconizan que el cociente entre la concentración de rsTRF y el logaritmo de la ferritina permite distinguir con un 100% de sensibilidad si un paciente presenta o no una ferropenia en el curso de una situación de fase aguda⁹, y que el empleo combinado de estas dos magnitudes permitirá prescindir de otros marcadores de ferropenia, como la sideremia y la transferrina. Sin embargo, la determinación de rsTRF sólo se realiza en pocos laboratorios de nuestro medio.

Otra prueba que puede emplearse para valorar los depósitos de Fe es la determinación de ferritina eritrocitaria. El Fe no utilizado en el interior del hematíe para sintetizar Hb se almacena en forma de ferritina. La concentración intraeritrocitaria de Fe no parece estar influida por los síndromes inflamatorios, por lo que refleja fielmente el estado de las reservas del organismo¹⁶. Sin embargo, su disminución es un hecho tardío en la evolución de la ferropenia, por lo que en la práctica no suele ser una prueba demasiado utilizada.

La prueba final

A tenor de todo lo dicho hasta ahora podría parecer que el diagnóstico de anemia ferropénica es complejo. El mensaje no es éste, pero sí lo es que a veces el diagnóstico no es evidente y que hay que prestar atención a detalles que re-

sultan altamente indicativos de la situación de ferropenia como causa de la anemia, pero que pueden pasar inadvertidos. Una observación atenta de los índices eritrocitarios, el dato del porcentaje de hematíes hipocromos, de la concentración de Hb en los reticulocitos o la observación al microscopio del frotis de sangre periférica pueden proporcionar la clave diagnóstica. Es también importante tener en cuenta que una saturación de transferrina o una concentración de ferritina normales no excluyen el diagnóstico. Si se dispone de la determinación de rsTRF, el cociente rsTRF/logaritmo de ferritina puede ser de gran ayuda. Sin embargo, siempre quedará algún caso en que la duda sólo podrá resolverse si se recurre a la prueba que constituye el «patrón oro» en el diagnóstico de la ferropenia: el estudio del Fe medular mediante un aspirado de médula ósea y la tinción de Perls, que pondrá de manifiesto de forma inequívoca si existen o no reservas de Fe y si éste se incorpora o no a los eritroblastos («bloqueo»). Si bien es cierto que un aspirado medular es una técnica molesta, debe soportarse la gran información que puede proporcionar, ya que no sólo indica cómo se encuentra y distribuye el Fe, sino que también puede informar sobre anomalías que podrían haber pasado inadvertidas hasta el momento, como la existencia de signos de megaloblastosis o de mielodisplasia. Aparte del inconveniente de que se trata de una técnica molesta, otra de sus limitaciones es que en determinados ámbitos sanitarios (paciente ambulatorio, por ejemplo) es logísticamente difícil, por lo que su empleo queda prácticamente limitado al ámbito hospitalario. En según qué condiciones, el anteriormente mencionado cociente entre la concentración de rsTRF y el logaritmo de la ferritina puede ser una buena alternativa.

¿Qué hacer en situaciones «analíticamente difíciles»?

Poniendo las cosas en una situación un poco más extrema, ¿cómo debería actuar el médico que sospecha que un paciente sufre una anemia ferropénica, pero que no puede acceder a algunas de las técnicas de diagnóstico más complejas? Una maniobra que puede aclarar el diagnóstico es la prueba con Fe oral. Es evidente que si un paciente anémico responde a la administración de Fe, y sólo Fe, por vía oral, con una reticulocitosis a los pocos días, seguida de un aumento de la concentración de Hb, sufre muy probablemente una ferropenia. Sin embargo, hay que descartar que el paciente tenga una enfermedad inflamatoria o infecciosa que se hubiera resuelto de forma concomitante. Ante una falta de respuesta hay que asegurar que el paciente haya tomado realmente el Fe, que no sufra pérdidas hemáticas continuas o que no esté afectado de un síndrome de malabsorción¹⁷.

El caso de anemia ferropénica en la insuficiencia renal crónica merece un pequeño comentario aparte. En esta situación, las pérdidas sanguíneas durante la diálisis y la mayor tendencia a la hemorragia pueden quedar enmascaradas por un fallo primario por disminución de la síntesis de eritropoyetina. Actualmente, el tratamiento sustitutivo con eritropoyetina hace que sea imprescindible asegurar que el paciente no se encuentra en situación de ferropenia. El porcentaje de hematíes hipocromos, el contenido en hemoglobina de los reticulocitos o un índice de saturación de transferrina elevados pueden ser herramientas diagnósticas muy sensibles^{18,19}. Por otra parte, la concentración de ferritina que excluye la ferropenia es muy superior, recomendándose que se sitúe por encima de los 100 µg/l²⁰. Hay que tener en cuenta que la concentración de rsTRF puede aumentar como consecuencia de la administración de eritropoyetina²¹.

¿Es posible establecer un algoritmo diagnóstico?

La instauración de una ferropenia es un proceso dinámico, que se inicia con la disminución de las reservas de Fe del organismo, pasa por una eritropoyesis ferropénica y termina con una anemia franca. En cada una de estas fases la sensibilidad diagnóstica de cada técnica analítica es diferente, por lo que un algoritmo diagnóstico rígido es una apuesta muy arriesgada. Sin embargo, sí puede decirse que en una anemia el hallazgo de una disminución de la ferritina resulta diagnóstico de ferropenia. En ausencia de hipoferritinemia, la eritropoyesis ferropénica puede ponerse de manifiesto gracias al aumento del número de hematíes hipocromos, el aumento de la PEL o la disminución de la saturación de transferrina. En la práctica, el primer paso para la exploración analítica de una posible anemia ferropénica debería ser la determinación de ferritina y de la saturación de transferrina (TIBC). Si el laboratorio dispone de la determinación de PEL o de la cuantificación de hematíes hipocromos, la información adicional aumenta. En cualquier caso, la morfología eritrocitaria puede proporcionar la clave del diagnóstico. En casos más dudosos, la determinación de rsTRF y, como consecuencia, del cociente entre esta magnitud y el logaritmo de la ferritina puede resolver el problema. Y ante una duda razonable sobre la existencia de una ferropenia que no ha sido desenmascarada por ninguno de los métodos ya expuestos, el aspirado medular con tinción de Perls puede acabar despejando las dudas.

Para acabar, es importante hacer un último comentario, repetición del principio de esta exposición: una vez diagnosticada la ferropenia, es imperativo averiguar sus posibles causas, tratarlas si es posible y administrar las dosis suficientes de un preparado de Fe, que se absorba correctamente, durante el tiempo necesario.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Llorenç Font, del Servicio de Hematología del Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, por su revisión crítica de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Onofrio G, Zini G, Ricerca BM, Mancini S, Mango G. Automated measurement of red blood cell microcytosis and hypochromia in iron deficiency and beta-thalassemia trait. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 84-89.
2. Nathanson S, Deschênes G, Bensman A. Les outils biochimiques et hématologiques de l'exploration du métabolisme du fer. *Arch Pédiatr* 1999; 6: 1199-1204.
3. Schaefer RM, Schaefer L. Hypochromic red blood cells and reticulocytes. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S44-S48.
4. Brugnara C, Zurakovski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999; 281: 2225-2230.
5. Rodgers MS, Chang CC, Kass L. Elliptocytes and tailed poikilocytes correlate with severity of iron-deficiency anemia. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 672-675.
6. Juncà J, Flores A, Roy C, Albertí R, Millà F. Red cell distribution width, free erythrocyte protoporphyrin and England-Fraser index in the differential diagnosis of microcytosis due to iron deficiency or beta-thalassemia trait. A study of 200 cases of microcytic anemia. *Hematologic Pathology* 1991; 5: 33-36.
7. Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, Jack RM, Labbé RF. Zinc protoporphyrin/heme ratio for the diagnosis of preanemic iron deficiency. *Pediatrics* 1999; 104: 556.
8. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbek A, Reiter A, Hehlmann R. Laboratory tests of iron status: correlation or common sense? *Clin Chem* 1996; 42: 718-724.
9. Punnonen K, Irlja K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-1057.
10. Remacha AF, Sardá MP, Parellada M, Ubeda J, Manteiga R. The role of serum transferrin receptor in the diagnosis of iron deficiency. *Haematologica* 1998; 83: 963-966.
11. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irlja K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92: 2934-2939.
12. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA, Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *QJM* 1999; 92: 587-594.
13. Suominen P, Möttönen T, Rajamäki A, Irlja K. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1016-1020.
14. Juncà J, Fernández-Avilés F, Oriol A, Navarro JT, Millà F, Sancho JM et al. The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia in chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83: 676-680.
15. Kivivuori SM, Pelkonen P, Ylijoki H, Verronen P, Siimes MA. Elevated serum transferrin receptor concentration in children with juvenile chronic arthritis as evidence of iron deficiency. *Rheumatology* 2000; 39: 193-197.
16. Balaban EP, Sheehan AG, Demian SE, Cox JV, Frenkel EP. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: a comparative study of serum and red cell ferritin. *Am J Hematol* 1993; 42: 177-181.
17. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, editores. *Hematology. Basic principles and practice*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1991; 337.
18. Cullen P, Soffker J, Hopfl M, Bremer C, Schlaghecken R, Mehrens T et al. Hypochromic red cells and reticulocyte hemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 659-665.
19. Fernández Rodríguez AM, Guindeo Casasús MC, Molero Labarta T, Domínguez Cabrera C, Hortal Cascón L, Pérez Borges P et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 508-513.
20. Working party for European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Chairman: Cameron JS. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Supl 5): 14-15.
21. Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, Chonko A. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of EPO therapy in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 532-541.