

UTILIDAD EN EL POST PARTO DE LA DETERMINACION DE PROTOPORFIRINA ERITROCITARIA Y SU RELACION CON EL RECEPTOR SOLUBLE DE TRANSFERRINA

SILVIA H. LANGINI¹, SILVANA FLEISCHMAN¹, LAURA B. LOPEZ², MARTA M. LARDO³,
CARLOS R. ORTEGA SOLER², MARIA L. PITA MARTIN DE PORTELA¹

¹Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires;

²Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos Diego Paroissien, La Matanza, Provincia de Buenos Aires; ³Sección Hematología, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Resumen Se estudió, en 77 puerperas, la relación entre la protoporfirina eritrocitaria (PE), la ferritina sérica (FS), el receptor soluble de transferrina (RsT) y los indicadores hematológicos utilizados en la rutina clínica. En sangre venosa se determinó: Hematocrito (Hto), Hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos rojos (GR) y glóbulos blancos (GB) (contador electrónico MEGA); PE (Piomelli); en suero: RsT (ELISA, *Orion Diagnostica*), FS (ELISA, *IMx Ferritina, Abbott*) y Proteína C-Reactiva (PCR- *Látex, Wiener lab*). Se analizaron sensibilidad (S), especificidad (E) y puntos de corte mediante el modelo ROC (*Receiver Operating Characteristics*), considerando como *gold standard* el RsT. Los resultados (media \pm DE) fueron: Hto (%) 35 ± 5 ; Hb (g/l) 113 ± 18 ; $GR \times 10^3/mm^3$ 3893 ± 489 ; VCM (fL) 90 ± 6 ; GB/mm^3 9543 ± 2669 ; PE ($\mu g/dl$ GR) 46 ± 39 ; RsT (mg/l) 4.7 ± 2.8 ; FS ($\mu g/l$) 26 ± 31 ; PCR (Pos/Neg) 72/5. La PE no correlacionó con FS, pero sí con el RsT ($r=0.323$, $p=0.007$). La S y E de la FS fueron de 83% y 63%, respectivamente, para un punto de corte de 25 $\mu g/l$; para la PE la S fue de 38% y la E de 90% para un punto de corte de 53 $\mu g/dl$ GR. Estos resultados sugieren que ese punto de corte en el puerperio, permitiría detectar con un bajo costo un mayor porcentaje de mujeres (16% en nuestro estudio) que presentan deficiencia de Fe pese a sus valores normales de hemoglobina.

Palabras clave: hierro, puerperio, protoporfirina eritrocitaria, ferritina sérica, receptor soluble de transferrina

Abstract *Usefulness of erythrocyte protoporphyrin test in the puerperium compared to the soluble transferrin receptor.* Erythrocyte protoporphyrin (EP), serum ferritin (SF), soluble transferrin receptor (sTfR) and routine hematological laboratory tests were studied in 77 women 24 h post-partum, assisted at Paroissien Hospital (in Buenos Aires Province). Hematocrite (Hct), hemoglobin (Hb), red blood cells (RBC) and white blood cells (WBC) were determined using an electronic counter (*Mega*); EP by *Piomelli's*; SF by ELISA (*IMx Ferritina, Abbott*); sTfR by ELISA (*Orion Diagnostica*) and C-Reactive Protein (*PCR-Latex, Wiener lab*). All determinations were made in fasting blood samples. Statistical analysis (*Receiver Operating Characteristics, ROC*) were performed using *Med Calc* software. The soluble transferrin receptor (sTfR) was used as *gold standard*. *Results:* (mean \pm SD): Hct (%) 35 ± 5 ; Hb (g/l) 113 ± 18 ; $RBC \times 10^3/mm^3$ 3893 ± 489 ; MCV (fL) 90 ± 6 ; WBC/mm^3 9543 ± 2669 ; EP ($\mu g/dl$ RBC) 46 ± 39 ; sTfR (mg/l) 4.7 ± 2.8 ; SF ($\mu g/l$) 26 ± 31 ; PCR (Pos/Neg) 72/5. EP did not correlate with SF but it did with sTfR ($r=0.323$, $p=0.007$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp) of SF and EP were, respectively: 83% and 63% for a cut-off point of 25 μg SF/L; 38% and 90% for a cut-off point of 53 μg EP/dl RBC. These results suggest that EP might be a useful and cheap indicator to assess maternal Fe nutritional status during the early perinatal period in hospital laboratories, allowing the detection of 16% of women presenting normal Hb values.

Key words: iron, puerperium, erythrocyte protoporphyrin, serum ferritin, soluble transferrin receptor

La anemia por deficiencia de hierro (Fe) es un problema de Salud Pública de amplia prevalencia en el mundo, que se suele diagnosticar en la rutina clínica mediante la determinación de hemoglobina (Hb). La mujer en edad

fértil y la embarazada constituyen grupos vulnerables por sus elevadas necesidades de Fe, incrementadas durante la gestación. Además, la pérdida de sangre durante el parto, aumenta el riesgo de agravar o desencadenar anemia ferropénica en el puerperio¹. Por ello, en esos periodos es esencial efectuar un diagnóstico que permita implementar las medidas pertinentes para cuidar la salud materno-infantil².

Las determinaciones rutinarias en el laboratorio clínico y hospitalario son hematocrito, recuento de glóbulos rojos, volumen corpuscular medio y hemoglobina. Sin

Recibido: 17-XII-2003

Aceptado: 10-III-2004

Dirección Postal: Dra. Silvia H. Langini. Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4964-8243

e-mail: slangini@ffyb.uba.ar

embargo, para corroborar el diagnóstico de la deficiencia de Fe, se dispone de otros indicadores como porcentaje de saturación de transferrina, ferritina sérica (FS) y protoporfirina eritrocitaria (PE). Cada uno de ellos varía ampliamente en cuanto a su precocidad para detectar la deficiencia de Fe y pueden ser afectados por otros factores que dificultan su interpretación³. La concentración de Hb puede estar afectada por otras deficiencias nutricionales como las de ácido fólico, vitamina A, etc., y por las variaciones en el volumen plasmático. Por otra parte, los valores de FS, indicador habitual de Fe de depósitos, aumentan a consecuencia de los procesos infecciosos o inflamatorios, comunes durante el período perinatal, a lo cual se debe añadir la falta de acuerdo en los puntos de corte. Por ello, esta determinación constituye un indicador cuestionable en ese período, para realizar un diagnóstico preciso³.

La PE es el precursor inmediato en la síntesis del grupo hemo, que normalmente está en baja concentración en el eritrocito maduro. Su aumento, cuando no hay suficiente Fe para completar la eritropoyesis, es más precoz y específico que la disminución de la Hb. Además, si se expresa en relación al volumen de glóbulos rojos ($\mu\text{g PE/dL GR}$) se independiza de las variaciones que ocurren en el volumen plasmático³. Desde comienzos de la década del 70 la medición de la concentración de PE ha sido utilizada por distintos investigadores, conjuntamente con otros indicadores, para el diagnóstico de la deficiencia de Fe, pero la existencia de un único punto de corte ha dificultado su interpretación^{4, 5}. Pese a ello, el escaso volumen de muestra que se requiere para su medición, la simplicidad de su determinación y la independencia con los cambios en el volumen plasmático, debido a la forma de expresión de los resultados, son factores que contribuyen a alentar la inclusión de la determinación de la PE en la rutina hospitalaria. Además, disponiendo de un hematofluorómetro se obtienen resultados inmediatos con sólo una gota de sangre entera⁶. Sin embargo, para su utilización con fines clínicos, es importante profundizar el estudio de los puntos de corte en distintas situaciones fisiológicas, como el puerperio.

En la década del 90, la cuantificación del receptor soluble de transferrina (RsT) ha permitido contar con otro indicador de gran utilidad para detectar la deficiencia de Fe^{7, 8}. Los valores altos son considerados como específicos de deficiencia de Fe en el final de la gestación en relación a los indicadores tradicionales⁹, aunque su elevado costo limita su aplicación en la rutina del laboratorio de análisis clínicos.

Por ello, el objetivo del presente trabajo fue estudiar, en el puerperio inmediato, el comportamiento de la protoporfirina eritrocitaria en relación a los indicadores habituales en la rutina clínica y, tomando el receptor soluble de transferrina como *gold standard*, sugerir el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad. Estos

conocimientos permitirían, desde el punto de vista práctico, contar con un indicador de sumo interés dadas sus ventajas en cuanto a la posibilidad de ser realizado rutinariamente en forma rápida y económica. Además, sería de suma utilidad para independizarse de los profundos cambios fisiológicos que tienen lugar en el organismo materno durante el período perinatal, en el que la pérdida de sangre durante el parto aumenta el riesgo de agravar o desencadenar anemia ferropénica¹.

Materiales y métodos

Se estudiaron 77 mujeres puérperas atendidas en el Hospital Diego Paroissien (La Matanza, Pcia. de Buenos Aires). El protocolo fue aprobado por las autoridades del Hospital. Las mujeres fueron informadas del estudio y manifestaron su consentimiento por escrito para participar en el mismo, de acuerdo a las Normas Éticas Internacionales en vigencia y a las del Comité de Investigación y Docencia del Hospital.

Se obtuvo una muestra de sangre entera dentro de las 24 hs post parto, determinando: hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos rojos (GR), volumen corpuscular medio (VCM) y glóbulos blancos (GB) mediante un contador electrónico Mega; protoporfirina eritrocitaria (PE) por método fluorométrico⁵; en suero: ferritina (FS) (enzimoinmunoensayo, *IMx Ferritina, Abbott*); receptor soluble de transferrina (RsT), (enzimoinmunoensayo, ELISA, *Orion Diagnóstica*) y proteína C-Reactiva (PCR) (*PCR-Látex, Wiener lab*). Los valores considerados como indicativos de deficiencia de Fe, para los indicadores estudiados, fueron: VCM: $< 80 \text{ fl}^3$; Hb $< 100 \text{ g/l}$ (de acuerdo con el criterio de la OMS para definir anemia en el puerperio)¹⁰; PE $> 70 \mu\text{g/dl GR}$; Ferritina sérica $< 10 \mu\text{g/l}$; RsT $> 3.3 \text{ mg/l}$ (18.3 nmol/l) (de acuerdo a los valores sugeridos por los fabricantes del equipo).

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se expresaron como promedio \pm desvío estándar y mínimo-máximo.

El análisis de sensibilidad, especificidad y puntos de corte de los indicadores bioquímicos se estableció mediante el modelo de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristics*)¹¹. El software utilizado fue *Med Calc*, versión 5.00.019. Para construir las curvas ROC se consideró como *gold standard* el receptor soluble de transferrina. Estas curvas permiten mostrar la relación entre sensibilidad y el complementario de la especificidad de pruebas que tienen resultados continuos. Cuando el área de la curva correspondiente a los resultados experimentales es mayor de 0.5 (50%) y el intervalo de confianza no incluye al valor 0.5, tiene sentido calcular, con significación estadística, los puntos de corte y sus valores de sensibilidad y especificidad.

Para la interpretación de la sensibilidad, especificidad y puntos de corte de los marcadores bioquímicos mediante el empleo del modelo ROC se tuvieron en cuenta las siguientes definiciones:

Sensibilidad (S): probabilidad de que un individuo realmente enfermo sea detectado como tal por la prueba = $[\text{N}^\circ \text{ de individuos enfermos clasificados como positivos} / \text{N}^\circ \text{ total de enfermos}] \times 100$.

Especificidad (E): probabilidad de que un individuo sano sea detectado como tal por la prueba = $[\text{N}^\circ \text{ de individuos sanos clasificados como negativos} / \text{N}^\circ \text{ total de sanos}] \times 100$.

Rendimiento global de la prueba o área bajo la curva: evidencia la posibilidad de que un individuo sea clasificado correctamente por la misma.

Valor límite crítico (punto de corte): valor por encima o por debajo del cual (según el tipo de medición realizada) se considera que un individuo está enfermo.

Resultados

Las características de la población estudiada fueron (promedio±desvío estándar): edad (años) 25 ± 6; altura (cm): 157 ± 6; peso (Kg): inicial 57.4 ± 11.3; al parto 68.7 ± 11.0; edad gestacional (semanas) 38.9 ± 1.9; gestas previas 3.1 ± 2.6.

En la Tabla 1 figuran los valores promedio, desvíos estándar y rangos de los indicadores bioquímicos estudiados.

La Hb fue inferior a 100 g/l en 23.4% de las mujeres, osciló entre 100 y 110 g/l en 18.2% de los casos y fue superior a 110 g/l en 58.4% de ellas. Los valores de PE fueron superiores al valor considerado como punto de corte de 70 µg/dl GR en el 10.4% de los casos. La FS mostró un rango muy amplio de valores (0-200 µg/l), siendo inferior a 10 µg/l en el 36.4% de las mujeres, osciló entre 10 y 20 µg/l en 20.8% de ellas y fue superior a 20 µg/l en 42.8%. El RsT fue superior al valor de 3.3 mg/l (18.3 nmol/l), sugerido por los fabricantes del equipo para adultos, en 67.5% de las mujeres. Sin embargo, si se tiene en cuenta el punto de corte de 4.5 mg/l (24.9 nmol/l) aconsejado en la bibliografía para el embarazo y puerperio, el porcentaje de mujeres con valores anormales fue de 50%⁸.

La PE (µg/dl GR) no evidenció correlación con la FS (r= -0.183; ns) (Fig. 1). Sin embargo, mostró una correlación altamente significativa con el RsT (r= 0.323; p= 0.007) (Fig. 2).

TABLA 1.- Valores promedio, desvío estándar y rangos (entre paréntesis) de los indicadores bioquímicos en las mujeres estudiadas

Hematocrito (%)	35 ± 5 (23-45)
Hemoglobina (g/l)	113 ± 18 (65-150)
Glóbulos rojos x 10 ³ /mm ³	3 893 ± 489 (2 510-4 800)
VCM (fl)	90 ± 6 (63-99)
Glóbulos blancos/mm ³	9 543 ± 2 669 (3 700-16 900)
Protoporfirina eritrocitaria (µg PE/dl GR)	46 ± 39 (14-300)
Receptor soluble de transferrina (mg/l) (nmol/l)	4.7 ± 2.8 (1.1-11.0)
Ferritina sérica (µg/l)	26 ± 31 (0-200)
PCR (Pos/Neg)	72 / 5

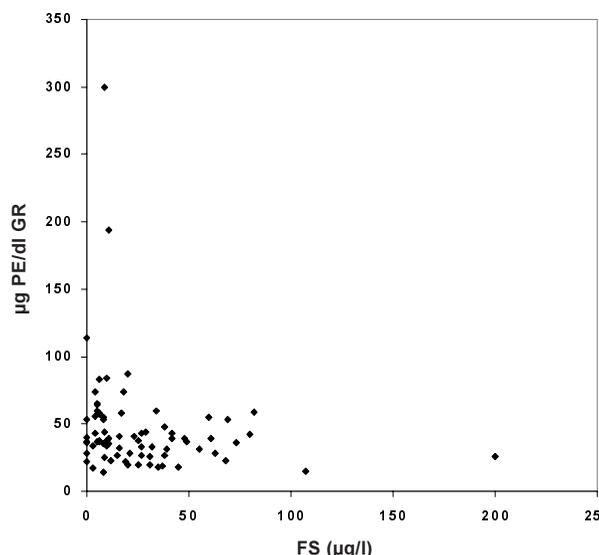


Fig. 1.- Correlación entre protoporfirina eritrocitaria (PE) y ferritina sérica (FS) en puerperas.

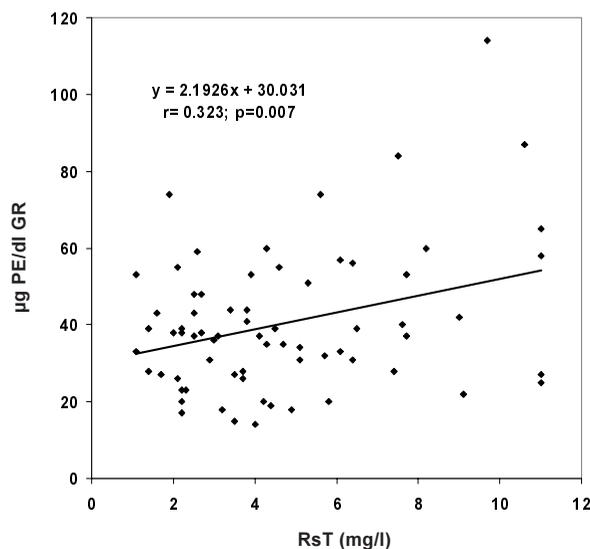


Fig. 2.- Correlación entre protoporfirina eritrocitaria (PE) y receptor soluble de transferrina (RsT) en puerperas.

Los resultados obtenidos para Hb, FS y PE, contrastados con el RsT mediante el análisis de las curvas ROC, figuran en la Tabla 2. Como puede observarse, la Hb evidenció un valor global inferior al de la PE. A su vez, la FS presentó un valor global mayor que la PE. En todos los casos el área bajo la curva ROC no incluyó el valor de 0.5, señalando que los resultados no se deben al azar.

El análisis mediante el modelo ROC evidenció una sensibilidad de 14% y una especificidad de 100% (Figu-

TABLA 2.— Valores del análisis de las curvas ROC para hemoglobina, ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria, contrastados con el receptor soluble de transferrina

Indicador	Area bajo la curva e IC 95%	Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor Global
Hemoglobina	0.621 (0.510 - 0.731)	100 g/l	35	88	62
Ferritina sérica	0.763 (0.655 - 0.851)	25 µg/l	83	63	74
Protoporfirina eritrocitaria	0.654 (0.539 - 0.757)	53 µg/dl GR	38	90	64

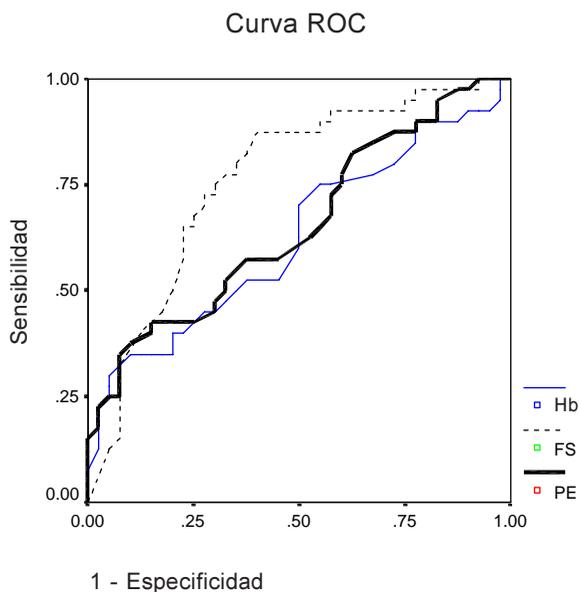


Fig. 3.— Curvas ROC para Hemoglobina (Hb), ferritina sérica y protoporfirina eritrocitaria (PE).

ra 3) para el punto de corte habitualmente utilizado de 70 µg PE/dl GR. Sin embargo, se obtuvo una sensibilidad de 38% y una especificidad de 90%, para un punto de corte de 53 µg/dl GR.

Discusión

El diagnóstico de la deficiencia de Fe a nivel hospitalario se basa habitualmente en las determinaciones de Hto y Hb, cuyos valores disminuyen cuando se han agotado los depósitos de Fe. Sin embargo, estas determinaciones por sí solas no resultan indicadores confiables, ya que pueden interpretarse erróneamente si existen alte-

raciones del volumen plasmático u otras deficiencias nutricionales, como ocurre durante el embarazo y puerperio inmediato; en este último caso, a la redistribución del volumen sanguíneo, se debe agregar la pérdida variable de sangre que tiene lugar durante el parto.

En el caso de los datos del presente trabajo la Hb fue inferior a 100 g/l en 23% de las mujeres, pero presentó valores superiores a 120 g/l en 40% de las púerperas. Si bien, en general, no se presta atención a los valores elevados de Hb, se debe tener en cuenta que constituyen un factor de riesgo en las gestantes, por estar asociados a hipertensión inducida por el embarazo (HIE), patología de prevalencia elevada en la población concurrente al Hospital donde se llevó a cabo este trabajo^{12, 13}.

En consecuencia, para efectuar un diagnóstico preciso de deficiencia de Fe, se deben utilizar otros indicadores bioquímicos. Entre ellos, los más divulgados son Fe sérico, porcentaje de saturación de transferrina, protoporfirina eritrocitaria y ferritina sérica³. Cada uno de ellos presenta diversas dificultades para su interpretación cuando son tenidos en cuenta aisladamente, por lo cual se aconseja aplicar "modelos" que consideran deficiencia de Fe cuando dos o tres de ellos son anormales¹⁴: el "modelo de la ferritina" incluye FS, saturación de transferrina y PE, mientras que el "modelo del VCM" tiene en cuenta los valores de saturación de transferrina, VCM y PE.

En el presente trabajo no se realizaron las determinaciones de Fe sérico y porcentaje de saturación de transferrina, por requerir un volumen importante de muestra y presentar rangos de normalidad poco precisos, por lo cual no se pudo realizar el análisis en función de dichos "modelos". En consecuencia, se realizó un análisis individual de los diversos indicadores utilizados y, posteriormente, se estudió la relación de cada uno de ellos con el RsT como valor de referencia (*gold standard*) para comparar su utilidad en la evaluación del estado nutricional con respecto al Fe en el puerperio⁹.

El receptor soluble de transferrina es un indicador disponible desde la década del 90. Skikne y col. demostraron que era el indicador más sensible para evaluar la deficiencia funcional de Fe en voluntarios adultos sometidos a flebotomías periódicas y que los valores bajos son compatibles con depósitos adecuados de Fe, en tanto que los valores elevados reflejan bajos depósitos de Fe o incremento de la eritropoyesis⁷.

Aunque hay autores que postulan que el incremento del RsT durante la gestación estaría más asociado al aumento de la eritropoyesis que a la depleción de Fe durante este período⁸, se ha demostrado que su especificidad es de 100% para identificar la deficiencia de Fe en el curso del embarazo⁹. Por otra parte, su medición resultaría particularmente ventajosa, ya que no estaría afectado por los cambios del volumen plasmático ni por las infecciones o inflamaciones, aunque su elevado costo limita su aplicación en la rutina del laboratorio de análisis clínicos.

Sin embargo, no hay acuerdo unánime acerca del punto de corte, que varía según el autor y método analítico empleado. Según los valores sugeridos por los fabricantes del equipo utilizado en el presente trabajo, deberían considerarse valores anormales, en hombres y mujeres adultos, los superiores a 3.3 mg/l (18.3 nmol/l). Por otra parte, Choi et al. estudiaron los cambios en la concentración del RsT durante la gestación y hasta 16 semanas post parto utilizando el mismo método que en nuestro trabajo, encontrando un intervalo de referencia de 2.4-4.5 mg/l (13.6-24.94 nM/l) para mujeres entre las semanas 1-4 post parto⁸. Si consideramos el punto de corte de 3.3 mg/l, 67.5% de las mujeres de nuestro grupo presentó valores indicativos de deficiencia de Fe, pero esa cifra disminuyó a 50% de las mujeres cuando se consideraron los valores superiores a 4.5 mg/l (24.94 nM/l).

En cuanto a la ferritina sérica, mostró un rango muy amplio (0-200 µg/l), siendo mayor a 10 µg/l en el 63.6% de las mujeres y aun superior a 20 µg/l en 42.8%, presentando una distribución no paramétrica, con una mediana de 17 µg/l y valores de 0 y 74 µg/l para los percentilos 5 y 95, respectivamente. Sin embargo, las cifras normales o elevadas de ferritina sérica podrían ser consideradas de relativo valor diagnóstico, dado que su aumento puede ser atribuido al bloqueo del Fe de depósito³ y/o consecuencia de procesos infecciosos o inflamatorios, comunes durante el período perinatal¹. Por este motivo, se aconseja determinar también el nivel de proteína C reactiva (PCR), considerada un reactante de fase aguda, cuya positividad nos indicaría que los niveles altos de ferritina no son confiables. Según Pusch Allen, la PCR se eleva durante el embarazo, aparece hacia el final del primer trimestre en el 15 al 20% de las gestantes y es demostrable en el 40% de ellas en el segundo y tercer trimestre¹⁵. La positividad se incrementa al iniciar

el trabajo de parto, alcanzando niveles muy altos en un 80% de las mujeres según algunos estudios y luego decrece rápidamente hacia valores basales entre el segundo y tercer día post parto¹⁶. En nuestro caso, la PCR fue positiva en 93.5% del total de mujeres y en 92% de las que presentaron FS > 10 µg/l. Estas últimas representan 58% del total del grupo estudiado.

Por otra parte, durante el parto y después de él, el recuento de glóbulos blancos se incrementa, pudiendo alcanzar valores de 30 000/mm³, con aumento predominante de los granulocitos¹⁷. En nuestras mujeres la concentración de leucocitos osciló entre un valor mínimo de 3700 y un máximo de 16 900/mm³, valores compatibles con ausencia de infección, si bien Skubitz Kaith M¹⁸ considera, durante el tercer trimestre de gestación, valores normales de leucocitos, entre 5 915-13 962/mm³.

En la Figura 4 se ha representado la ferritina sérica vs RsT, pudiendo observar que existió una correlación inversa, con un nivel de significancia estadística que evidencia que, en las mujeres estudiadas, pese a la positividad de la PCR, la ferritina podría ser un indicador confiable para evaluar los depósitos de Fe en la mayor parte de las púerperas. Por otra parte, al aplicar el modelo de las curvas ROC, cuando la ferritina sérica se contrastó con el RsT, tomando como punto de corte el valor de 4.5 mg/l⁸, se obtuvo una sensibilidad de 83%, una especificidad de 63%, con un área bajo la curva de 0.763 (IC 95%: 0.655-0.851%). Asimismo, para esos valores el punto de corte sugerido para la ferritina sería de 25 µg/l y el valor global de la prueba de 74.

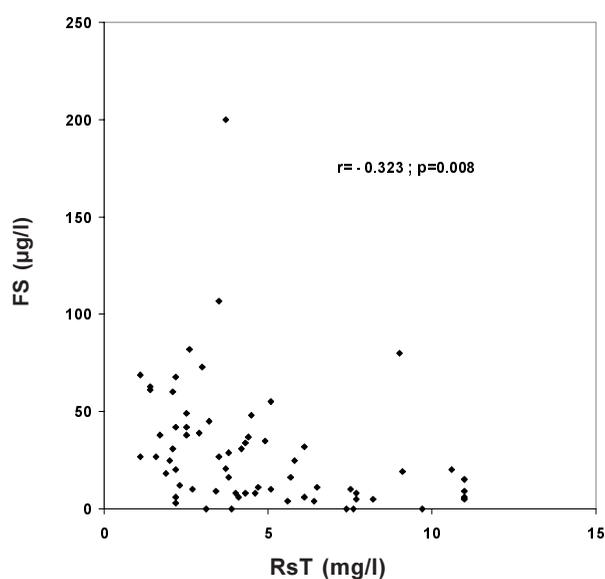


Fig. 4.- Correlación entre ferritina sérica (FS) y receptor soluble de transferrina (RsT) en púerperas.

La protoporfirina eritrocitaria, indicador no tradicional para evaluar la deficiencia de Fe, es el precursor inmediato en la síntesis del grupo hemo, y, normalmente, se encuentra en baja concentración en el eritrocito maduro. Sus valores aumentan cuando no hay suficiente Fe para completar la eritropoyesis, por lo cual es más precoz y específica que la disminución de la Hb. Además, si se expresa en relación al volumen de glóbulos rojos ($\mu\text{g PE/dL GR}$) se independiza de las variaciones que ocurren en el volumen plasmático³. Desde comienzos de la década del 70 la medición de la concentración de PE ha sido utilizada por distintos investigadores para el diagnóstico de la deficiencia de Fe⁴, proponiendo para adultos un único punto de corte de 70 $\mu\text{g PE/dl GR}$.

En el presente trabajo la PE no correlacionó significativamente con la FS ($r = -0.183$) (Fig. 1), pero mostró una relación altamente significativa con el RsT ($r = 0.323$; $p = 0.007$) (Fig. 2). Estos resultados son similares a los descritos por Harthoorn- Lasthuizen et al. en pacientes adultos con anemia¹⁹. Por otra parte, al analizar el comportamiento de la PE en relación al RsT mediante el modelo ROC¹¹ se puede observar una sensibilidad de 38%, una especificidad de 90%, con un área bajo la curva de 0.654 (IC 95%: 0.539-0.757%), cuando se toma como punto de corte el valor de 4.5 mg/l ⁸. Asimismo, para esos valores el punto de corte para la PE sería de 53 $\mu\text{g/dl GR}$ con un valor global de la prueba de 64%. Este punto de corte de la PE, diferente al tradicionalmente utilizado de 70 $\mu\text{g/dl GR}$, es cercano al valor de 40 $\mu\text{g/dl GR}$ obtenido de la ecuación de la Figura 3 ($\text{PE} = 2.19 \text{ RsT} + 30$) al utilizar el valor de 4.5 mg/l como punto de corte del RsT. Por consiguiente, el valor de PE de 53 $\mu\text{g/dl GR}$ se podría interpretar como más adecuado en el puerperio en lugar del valor de 70 $\mu\text{g/dl GR}$, único punto de corte utilizado en el adulto.

Estos resultados son algo diferentes a los publicados recientemente por Zugno Mei et al²⁰ acerca de la sensibilidad y especificidad de Hb y PE basados en los estudios realizados en las encuestas nacionales de EE.UU. (NHANES), en mujeres ($n=5\ 175$) y niños ($n=2\ 613$). Dichos autores observaron una utilidad similar para ambos indicadores en el grupo de mujeres, aunque una cierta ventaja de la PE vs Hb en los niños. Sin embargo, no hacen referencia a puntos de corte para la PE. Nuestros resultados demostrarían que, de modo similar a lo que ocurre en los niños, que presentan elevadas necesidades de Fe, en el post parto existiría también una ventaja en la utilización de la PE en relación a la Hb por su mayor especificidad (Tabla 2). Por ello, la utilización conjunta de ambos indicadores permitiría encarar el tratamiento post parto con un bajo costo de laboratorio y un ahorro en la administración de suplementos de Fe.

Un aspecto que merece ser comentado es que, en las mujeres estudiadas, 18% de los partos fueron realizados por cesárea. Sin embargo, no se encontraron di-

ferencias significativas según el parto hubiese sido normal o por cesárea, en los valores de Hb (116 ± 19 vs 107 ± 15), PE (45 ± 29 vs 57 ± 71) y RsT (6.1 ± 3.4 vs 5.0 ± 3.2), aunque existieron diferencias estadísticas para Hto ($p < 0.057$) y ferritina sérica (22 ± 32 vs 46 ± 29 ; $p < 0.016$). Estas diferencias podrían deberse en el caso del Hto a las alteraciones en el volumen plasmático y en el caso de la ferritina al efecto de la cirugía de la cesárea.

En la Figura 5 se han representado los valores individuales de FS, PE y RsT en función de rangos de valores de Hb. Como se puede apreciar, existe un número variable de mujeres que pese a tener $\text{Hb} < 100$ g/L presentan valores normales de los otros indicadores, así como mujeres con $\text{Hb} > 100$ g/l con valores anormales de los otros indicadores.

Además, es importante mencionar que la extracción de sangre se efectuó dentro de las 24 hs posteriores al parto, dado que es común que la internación no exceda las 48 hs si la mujer no presenta complicaciones que justifiquen una permanencia más prolongada en el Hospital. En ese período es probable que persistan altera-

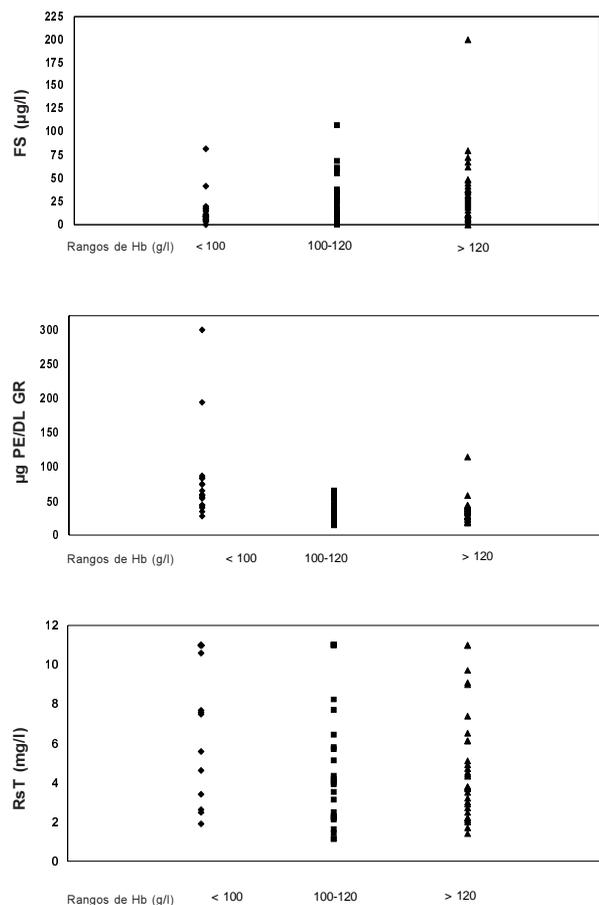


Fig. 5.- Distribución de los valores de ferritina sérica (FS), protoporfirina eritrocitaria (PE) y receptor soluble de transferrina (RsT) según rangos de hemoglobina.

ciones en el volumen plasmático que complican aún más la interpretación de los valores de Hb.

Teniendo en cuenta la breve estadía de las mujeres en el Hospital y que un porcentaje elevado de ellas no efectúa un seguimiento adecuado durante el embarazo en el mismo Hospital, 40% según los registros, (CR Ortega Soler, comunicación personal), sería conveniente realizar un diagnóstico más preciso de la deficiencia de Fe durante la internación. La determinación simultánea de Hb y PE en ese momento, permitiría optimizar el diagnóstico antes del alta, independientemente de la persistencia de los cambios del equilibrio hídrico en el post parto inmediato y entregar un informe de laboratorio que posibilite implementar las medidas pertinentes, aun en otros Centros de Salud.

La amplia difusión de los contadores hematológicos permite determinar rápida y simultáneamente, aun a nivel hospitalario, hematocrito, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y volumen corpuscular medio. Por otra parte, la determinación de PE puede realizarse por fluorimetría, mediante métodos simples de extracción⁵, utilizando un pequeño volumen de sangre entera, o a través de la medición de la fluorescencia emitida por la zinc protoporfirina, si se dispone de un hematofluorómetro⁶. Este instrumento provee resultados inmediatos y requiere sólo una gota de sangre entera para la medición. Por este motivo podría ser utilizado con fines clínicos, previa estandarización del método. El escaso volumen de muestra que se requiere para la medición de la PE, la simplicidad de su determinación y la no dependencia con los cambios en el volumen plasmático, debido a la forma de expresión de los resultados, son factores que contribuyen a alentar la inclusión de esta determinación en la rutina hospitalaria.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dra. Laura Moratal Ibáñez la realización del análisis estadístico de los datos experimentales. Este trabajo fue financiado por Subsidio B-009, UBA.

Bibliografía

- Richter C, Huch A, Huch R. Erythropoiesis in the postpartum period. *J Perinat Med* 1995; 23: 51-9.
- Food and Agricultural Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Requirements of Vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B₁₂. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, Geneva: WHO, 1989.
- Gibson RS. Assessment of Iron Status. In: Gibson RS (ed). Principles of Nutritional Assessment; Oxford: Oxford University Press, 1990, p 349-76.
- Labbe RF, Rettmer RL. Zinc protoporphyrin: a product of iron-deficient erythropoiesis. *Sem Hematol* 1989; 26: 40-6.
- Piomelli S. A micromethod for free erythrocyte porphyrins: the FEP test. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 932-40.
- Blumberg WE, Eisenger J, Lamola AA, Zuckerman DM. The hematofluorometer. *Clin Chem*. 1977; 23: 270-4.
- Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 1990; 75: 1870-6.
- Choi JW, Im MW, Pai SH. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy. *Clin Chem* 2000; 46: 725-7.
- Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1241-6.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Anemias nutricionales. Serie de Informes Técnicos N° 503, Ginebra, 1972.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-77.
- Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Hypothesis: inhibition of endothelium-derived relaxing factor by haemoglobin in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Lancet* 1990; 336: 1030-2.
- Ortega Soler CR, Giráldez SA, de Portela ML. Valores elevados de hemoglobina y efectos adversos en el embarazo. *Rev Soc Obst Ginec* 1996; 149 27: 131-7.
- Expert Scientific Working Group: Summary of a report on assessment of the iron nutritional status of the United States population. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 1318-30.
- Pusch AL. Pruebas serológicas diagnósticas de la sífilis y otras enfermedades. En: Todd-Sanford. Diagnóstico clínico por el laboratorio. 6ª ed. Barcelona, Salvat Editores: 1978, p 1255-79.
- De Meeus JB, Pourrat O, Gombert J, Magnin G. C-reactive protein levels at the onset of labour and at day 3 post-partum in normal pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998; 25: 9-11.
- Williams. Anormalidades del puerperio. En: Obstetricia. 20ª ed., Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1998, p 499-511.
- Skubitz KM. Neutrophilic Leukocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999, p 300-50.
- Harthoorn- Lasthuizen EJ, van't Sant P, Lindemans J, Langenhuijsen M. Serum transferrin receptor and erythrocyte zinc protoporphyrin in patients with anemia. *Clin Chem* 2000; 46: 719-22.
- Zuguo M, Parvanta I, Cogswell ME, Gunter EW, Grummer-Strawn LM. Erythrocyte protoporphyrin or hemoglobin: which is a better screening test for iron deficiency in children and women? *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1229-33.