

# Receptor sérico de transferrina en enfermos tratados con hemodiálisis periódicas

J. L. Teruel, J. J. Villafruela, J. Navarro, T. Cano, G. Fernández-Juárez, R. Marcén y J. Ortuño  
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## RESUMEN

*El objetivo del trabajo es estudiar la concentración del receptor sérico de transferrina (RST) en enfermos con insuficiencia renal crónica terminal y su correlación con otros parámetros hematológicos. El estudio se ha realizado en enfermos clínicamente estables que no habían recibido ningún tratamiento específico para la anemia en los últimos tres meses. La concentración de RST se ha determinado en 29 enfermos tratados con hemodiálisis periódica durante más de tres meses (rango 4-166 meses), y con edad comprendida entre 26 y 79 años. La concentración de RST fue de  $2.288 \pm 1.109$  ng/ml y no estuvo influenciada por el sexo, la edad o el tiempo en diálisis. No hemos observado correlación entre los niveles de RST y de hemoglobina; sin embargo, la concentración de RST se correlacionó de forma positiva con la de eritropoyetina y negativa con la de ferritina ( $RST = 4.443 + 32 \times EPO - 1.179 \times \log ferritina$ ,  $r = 0,7305$ ,  $p < 0,001$ ). Las concentraciones de eritropoyetina y ferritina estaban correlacionadas de forma negativa ( $EPO = 60 - 23 \times \log ferritina$ ,  $r = 0,4424$ ,  $p < 0,25$ ). Conclusión: En enfermos hemodializados, sin tratamiento específico para su anemia, el nivel de RST está determinado tanto por la secreción de eritropoyetina como por el estado de los depósitos de hierro.*

Palabras clave: **Receptor sérico de transferrina. Hemodiálisis**

## SERUM TRANSFERRIN RECEPTOR IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

### SUMMARY

*We studied the concentration of the serum transferrin receptor (STR) in chronic renal failure patients and its relationship with other hematologic parameters, in clinical stable patients not receiving specific treatment for anemia during the previous three months. The STR was determined in 29 patients on hemodialysis treatment for more than 3 months (range 4 to 166 months), aged from 26 to 77 years. In the whole group, the concentration of STR was  $2,288 \pm 1,109$  ng/ml and*

Recibido: 30-X-96.  
En versión definitiva: 3-II-97.  
Aceptado: 4-II-97.

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar, km. 9,100.  
28034 Madrid.

*was not influenced by sex, age or time on hemodialysis. There was a positive relationship between STR and erythropoietin levels and a negative relationship between STR and ferritin levels ( $STR = 4,443 + 32 \times EPO - 1,179 \times \log ferritin$ ,  $r = 0.7305$ ,  $p < 0.001$ ). Erythropoietin and ferritin levels were also correlated ( $EPO = 60 - 23 \times \log ferritin$ ,  $r = -0.4424$ ,  $p < 0.05$ ). In hemodialyzed patients without specific treatment for anemia, the STR level is related to erythropoietin secretion and the state of iron stores.*

Key words: **Serum transferrin receptor. Hemodialysis**

## INTRODUCCION

El transporte de hierro al interior de la célula se realiza a través de unos receptores específicos de la transferrina localizados en la superficie celular. La concentración más elevada de receptores celulares de transferrina se ha observado en las células capaces de sintetizar hemoglobina, en las células con alta capacidad de división y en la placenta. Una parte del receptor celular de transferrina circula en el plasma y se denomina receptor sérico de transferrina (RST). Hay una estrecha correlación entre la concentración de la forma soluble circulante del receptor de transferrina y el número de receptores existentes en la superficie celular. Se ha estimado que dos tercios del RST circulante procede del tejido eritropoyético<sup>1</sup>.

La síntesis de receptor celular de transferrina y, por tanto, la concentración sérica de su forma soluble aumenta cuando el contenido intracelular de hierro es insuficiente para atender a las demandas metabólicas de la célula. Mientras que la ferritina sérica es un excelente marcador de los depósitos tisulares de hierro, el RST es un marcador de la deficiencia tisular de hierro. La deficiencia intracelular de hierro puede ser relativa, por aumento de las necesidades metabólicas del mismo, como sucede cuando hay un incremento de la síntesis de hemoglobina. También puede ser absoluta, por agotamiento de las reservas de hierro. Las dos situaciones clínicas en las que se ha objetivado un aumento de los niveles de RST son los estados en los que hay una expansión del tejido eritroide y en la anemia ferropénica<sup>2</sup>. Si los depósitos de hierro son normales, el RST es un buen índice de actividad eritropoyética, ya que su concentración sérica guarda una buena correlación con los parámetros de eritropoyesis obtenidos por estudios ferrocinéticos<sup>3,4</sup>. La concentración de RST está disminuida en la anemia hipoproliferativa (en la anemia aplásica es la mitad de la objetivada en sujetos sanos) y está aumentada en los trastornos he-

matológicos que cursan con hiperplasia del tejido eritroide<sup>3,4</sup>. Al contrario de lo que sucede con la ferritina, la concentración de RST no está influenciada por el sexo<sup>3,5</sup> ni se modifica en estados de inflamación, infección o hepatitis<sup>6</sup>.

La determinación de la concentración de RST en enfermos con insuficiencia renal crónica terminal podría tener un doble interés. Por una parte, podría ayudar al diagnóstico de anemia ferropénica, especialmente en aquellos casos en los que la ferritina sérica no fuera un buen índice de los depósitos de hierro. Por otra parte, podría servir de marcador inicial de la respuesta de la médula a los diferentes tratamientos de la anemia. Hay pocos estudios realizados en enfermos con insuficiencia renal crónica y están circunscritos a la evolución de los niveles de RST tras la estimulación de la eritropoyesis mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante. El tratamiento con eritropoyetina produce un incremento de la concentración de RST que guarda relación con el aumento del hematócrito<sup>7,8</sup> y es un índice predictivo precoz del grado de respuesta que se va a obtener<sup>9</sup>.

Para analizar las posibles repercusiones de la determinación del RST en el estudio y tratamiento de la anemia del enfermo urémico hemos considerado prioritario conocer los niveles de RST en un grupo de enfermos en los que no hubiera otros factores clínicos o terapéuticos que pudieran influir en la concentración de RST y estudiar su correlación con otros parámetros hematológicos.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio ha sido realizado en 29 enfermos tratados con hemodiálisis periódicas que no recibían tratamiento específico para su anemia. Se trataba de 21 varones y 8 mujeres, con edad comprendida entre 26 y 79 años ( $63 \pm 12$ , media  $\pm$  DS). El tiempo de tratamiento con hemodiálisis era supe-

rior a 3 meses en todos ellos (rango 4-166). La etiología de la insuficiencia renal era la siguiente: glomerulonefritis en 7 enfermos, poliquistosis en 6, nefroangiosclerosis en 6, nefropatía intersticial en 4, desconocida en 4 y otras etiologías en los 2 restantes. Ninguno estaba anémico. Todos los enfermos estaban en situación clínica estable y ninguno de ellos había recibido tratamiento específico para la anemia (eritropoyetina humana recombinante, andrógenos, hierro o transfusión) en los tres meses previos a la realización del estudio. Ninguno de ellos tenía infección, inflamación o hepatitis.

En este grupo de enfermos se ha determinado de forma simultánea la concentración de hemoglobina, ferritina, eritropoyetina y RST en una muestra de sangre obtenida inmediatamente antes de la primera sesión de hemodiálisis de la semana.

Para la determinación de ferritina, eritropoyetina y RST se han utilizado equipos comerciales. La ferritina sérica ha sido cuantificada por radioinmunoanálisis (Gamma Dab, 125 Ferritin, RIA Clinical Assays, Travenol, Los Angeles, California, USA). El rango normal en nuestro laboratorio para enfermos con insuficiencia renal terminal es de 100-300 ng/ml. La eritropoyetina sérica ha sido medida por radioinmunoanálisis, utilizando dos anticuerpos monoclonales (125I-EPO, Coatria, BioMérieux, Marcy-l'Etoile, Francia). Los valores obtenidos en un grupo control constituido por 116 donantes de sangre de nuestro hospital fueron de  $7,8 \pm 3,6$  mUI/ml (rango 1,7-14,9). La determinación analítica del RST se ha efectuado mediante un inmunoanálisis no competitivo (Quantikine, R&D Systems Europe, Abingdon, Oxon, UK) con anticuerpo específico inextractor y lectura final por medio de un trazador enzimático. Los valores de RST en un grupo control constituido por 50 donantes de sangre de nuestro hospital han sido de  $1.822 \pm 331$  ng/ml (rango 1.160-2.484).

Los datos están expresados como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones entre medias se han realizado por el test de Student y ANOVA. La correlación entre variables se hizo mediante regresión lineal según el método de mínimos cuadrados. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados significativos desde el punto de vista estadístico.

## RESULTADOS

La concentración de hemoglobina en el grupo total fue de  $10,2 \pm 1,9$  g/dl (rango 7,6-14,4). No hemos observado correlación entre la concentración de he-

**Tabla I.** Concentraciones de receptor sérico de transferrina (RST) y de hemoglobina (Hb) en los diferentes grupos etiológicos.

	RST (ng/ml)	Hb (g/dl)
Glomerulonefritis (n = 7) .....	$2.369 \pm 1.240$	$9,8 \pm 1,7$
Poliquistosis (n = 6) .....	$2.579 \pm 1.077$	$10,9 \pm 2,4$
Nefroangiosclerosis (n = 6) .....	$2.412 \pm 1.738$	$9,7 \pm 1,7$
Nefropatía intersticial (n = 4) ....	$2.008 \pm 733$	$10 \pm 1,9$
Otras-no filiada (n = 6) .....	$1.962 \pm 477$	$10,6 \pm 2$

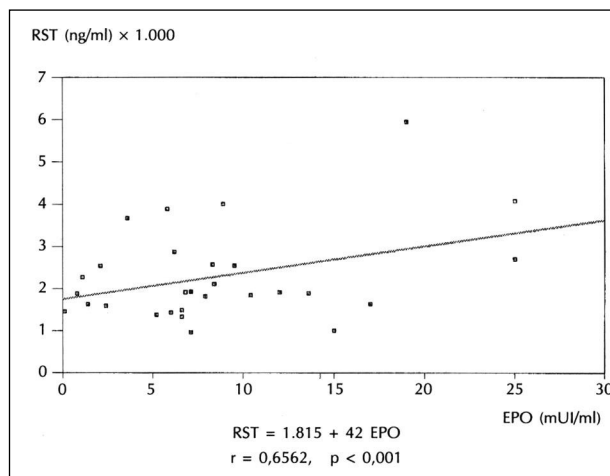
ANOVA = n.s.

moglobina por un lado y la de ferritina ( $r = -0,0239$ ), eritropoyetina ( $r = -0,1686$ ) o RST ( $r = -0,0410$ ) por otro.

La concentración de RST fue de  $2.288 \pm 1.109$  ng/ml, y no estaba influenciada por el sexo (varones:  $2.363 \pm 1.107$ ; mujeres:  $2.090 \pm 1.167$  ng/ml) ni por la etiología de la insuficiencia renal (tabla I). No hemos observado correlación entre la concentración de RST y la edad ( $r = 0,0755$ ), tiempo en hemodiálisis ( $r = 0,1801$ ) o concentración de hemoglobina ( $r = -0,0410$ ).

Hay una correlación positiva entre la concentración de RST y la de eritropoyetina (fig. 1) y negativa entre RST y log ferritina (fig. 2). La mejor correlación se obtiene en la regresión lineal múltiple ( $RST = 4.443 + 32 \times EPO - 1.179 \times \log$  ferritina,  $r = 0,7305$ ,  $p < 0,001$ ). También hemos observado una correlación negativa entre eritropoyetina y log ferritina (fig. 3).

Los enfermos fueron divididos en dos grupos según la concentración de ferritina fuera superior a



**Fig. 1.**—Relación entre las concentraciones del receptor sérico de transferrina (RST) y de la eritropoyetina (EPO).

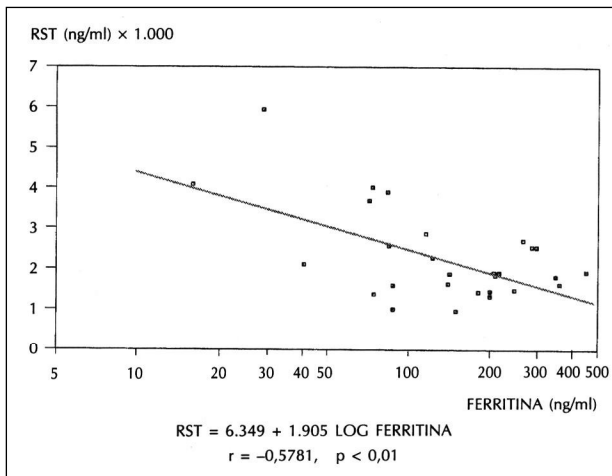


Fig. 2.—Relación entre las concentraciones del receptor sérico de transferrina (RST) y de la ferritina.

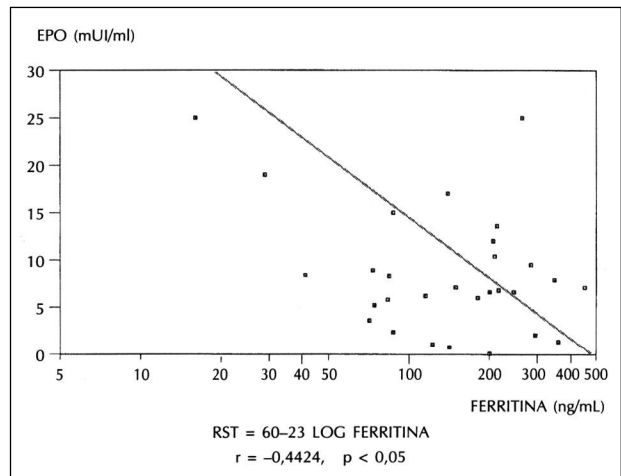


Fig. 3.—Relación entre las concentraciones del eritropoyetina (EPO) y de ferritina.

100 ng/ml (grupo A, n = 19) o inferior a 100 ng/ml (grupo B, n = 10). En la tabla II están representados los valores de RST, eritropoyetina y hemoglobina de ambos grupos. En el grupo de enfermos con depósitos normales de hierro, los niveles de RST ( $1.898 \pm 499$  ng/ml) y de eritropoyetina ( $7,8 \pm 6,1$  mU/ml) eran superponibles a los de la población normal.

**DISCUSION**

Para poder analizar la contribución de este nuevo parámetro hematológico en el estudio de la anemia de la insuficiencia renal hemos considerado que era imprescindible conocer la concentración de RST en un grupo de enfermos urémicos en una situación que pudiera ser considerada como basal. Nuestro estudio ha sido realizado en enfermos tratados con hemodiálisis, en situación clínica estable, sin procesos inflamatorios ni infecciosos asociados, y que no es-

taban recibiendo un tratamiento específico para la anemia que pudiera influir en los niveles de RST. En este grupo de enfermos hemos observado que hay una correlación entre la concentración de RST y las de los otros dos factores que intervienen en la eritropoyesis: eritropoyetina y ferritina.

En nuestra serie, la concentración de RST se correlaciona de forma positiva con la concentración de eritropoyetina. Una correlación similar ha sido observada en enfermos con anemia de diferentes etiologías y función renal normal<sup>4, 10</sup>. No hay correlación entre los niveles de eritropoyetina o RST y los de hemoglobina. Esto indica que la concentración de eritropoyetina y la actividad medular necesarias para mantener una determinada concentración de hemoglobina pueden ser diferentes para cada enfermo. La ausencia de correlación entre las concentraciones de eritropoyetina y hemoglobina ya fue descrita por nosotros en una población similar de enfermos<sup>11</sup>.

La concentración de RST se correlaciona de forma negativa con la concentración de ferritina. Este dato ha sido también observado en enfermos anémicos con función renal normal<sup>10</sup> y durante la fase de aumento de la eritropoyesis en enfermos urémicos tratados con eritropoyetina<sup>12</sup>. En enfermos urémicos sin tratamiento especial para la anemia, el nivel de RST parece estar también condicionado por el estado de los depósitos de hierro. La mejor correlación se obtiene con la regresión lineal múltiple, sugiriendo que la concentración de RST está influenciada por los niveles de eritropoyetina y de ferritina. Sin embargo, estas dos últimas variables están correlacionadas entre sí. La relación inversa entre el estado de los depósitos tisulares de hierro y la secreción de eritro-

**Tabla II.** Concentraciones de receptor sérico de transferrina (RST), eritropoyetina (EPO) y hemoglobina (Hb) en los enfermos con un nivel de ferritina superior a 100 ng/ml (grupo A, n = 19) y en los enfermos con un nivel de ferritina inferior a 100 ng/ml (grupo B, n = 10).

	Grupo A	Grupo B	
RST (ng/ml) .....	$1.898 \pm 499$	$3.027 \pm 1.551$	$p < 0,05$
EPO (mU/ml) .....	$7,8 \pm 6,1$	$17,8 \pm 16$	$p < 0,05$
Hb (g/dl) .....	$10,5 \pm 2$	$9,7 \pm 1,5$	$p = NS$

poyetina en la uremia fue observada por nosotros en un estudio previo<sup>13</sup>. Queda, por tanto, la duda de si la ferritina influye directamente sobre el RST o lo hace a través de su acción sobre la secreción de eritropoyetina.

En el subgrupo de enfermos con depósitos normales de hierro, las concentraciones de RST y de eritropoyetina han sido similares a las de los grupos controles constituidos por sujetos sanos. Utilizando procedimientos analíticos similares, otros autores también han encontrado valores de RST dentro del rango normal en enfermos con insuficiencia renal terminal<sup>14</sup>. La aparente normalidad de los niveles de eritropoyetina encontrados en estos enfermos es un dato ampliamente conocido. Estos datos están constatando una de las características de la anemia de la insuficiencia renal crónica: cuantitativamente la eritropoyesis es normal, pero es deficitaria para el grado de anemia existente.

Podemos concluir que el RST es un nuevo parámetro para estudiar la anemia de la insuficiencia renal crónica. Su concentración está relacionada con los niveles de eritropoyetina y ferritina. La importancia de este nuevo parámetro como marcador de actividad eritropoyética o de anemia ferropénica debe aclararse en estudios posteriores. Los datos aportados en este estudio son básicos para poder interpretar la significación del RST bajo diversas terapéuticas o en situaciones de ferropenia asociada a procesos inflamatorios.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado con una ayuda de la Fundación Lair (Proyecto 1.303, del cual son beneficiarios los autores, J. L. T., J. J. V. y J. O.).

### Bibliografía

1. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD: Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 44: 63-74, 1993.

2. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD: Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood* 75: 1870-1876, 1990.
3. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA: Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 75: 102-107, 1990.
4. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G: Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 81: 1067-1076, 1993.
5. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD: The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med* 114: 368-377, 1989.
6. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD: Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 119: 385-390, 1992.
7. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune B, Rorive G, Fillet G: Quantitative assessment of erythropoiesis in haemodialysis patients demonstrates gradual expansion of erythroblasts during constant treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 89: 17-23, 1995.
8. Deira J, Martín S, Sánchez B, Martín J, Taberero M: Receptores séricos de la transferrina y ferrocínica con Fe59 como indicadores de la actividad eritropoyética en pacientes con IRC en HD tratados con EPO-rHu. *Nefrología* XVI (Supl. 1): 86, 1996.
9. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Fillet G: Early prediction of response to recombinant erythropoietin in patients with the anemia of renal failure by serum transferrin receptor and fibrinogen. *Blood* 82: 2010-2016, 1993.
10. Pettersson T, Kivivuori SM, Shmes MA: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron-deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol* 33: 740-744, 1994.
11. Teruel JL, Fernández Lucas M, Pascual J, Villafuella JJ, Marcén R, Gámez C, Ortuño J: Influencia del tratamiento de la anemia sobre la secreción de eritropoyetina en pacientes dializados. *Nefrología* XII (Supl. 1): 22-26, 1992.
12. Deira J, Martín M, Sánchez S, Martín B, Lerma JL, Taberero JM: Influencia de la vía de administración de la EPOrHu sobre la actividad eritropoyética valorada mediante receptores séricos de la transferrina (RFT) y ferrocínica con Fe59 en pacientes en HD. *Nefrología* XVI (Supl. 1): 86, 1996.
13. Teruel JL, Marcén R, Navarro JF, Villafuella JJ, Fernández Lucas M, Rivera M, Ortuño J: Influence of body iron stores on the serum erythropoietin concentrations in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol* 14: 95-98, 1994.
14. Barosi G, Merlo C, Palestra P, Liberato NL, Guarnone R, Di Dio F, Piazza V, Salvadeo A: Variations in erythropoiesis and serum ferritin during erythropoietin therapy for anaemia of end-stage renal disease. *Acta Haematol* 90: 13-18, 1993.