



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**Utilidad de los niveles séricos de ferritina como auxiliar en el
diagnóstico diferencial de enfermedades sistémicas.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA

OSCAR MANUEL FIERRO ANGULO

TUTORES DE TESIS

DRA. CHRISTIANNE BOURLON DE LOS RÍOS

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, AGOSTO DE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos, quienes siempre han estado para todo.

A Diana, por su apoyo incondicional.

A la Dra. Christianne Bourlon De los Ríos, mi mentora, quien me ha enseñado tanto como le he podido aprender.

A Andrés Vargas, Valerie Fuentes, Ariel de la Puente, Mauricio Russ, Alec Seidman, José Toledo, Luis Arias y Aldo Acosta por su imprescindible ayuda para construir este trabajo.

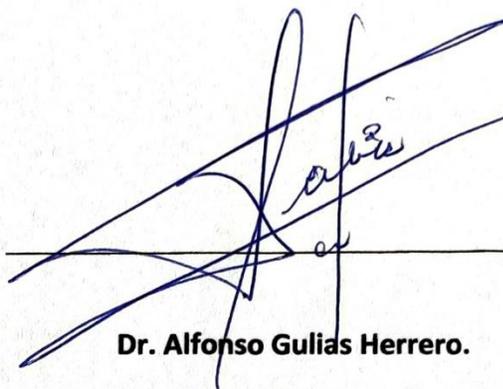
A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, mis dos almas máter y que considero mis hogares.

Este trabajo de tesis fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con registro HEM-3503-20-21-1.



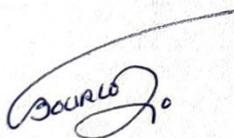
Dr. Sergio Ponce de León Rosales.

Director de Enseñanza.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ).



Dr. Alfonso Gulias Herrero.

Profesor Titular del Curso de Medicina
Interna.
Subdirector de Servicios Médicos,
INCMNSZ.
Tutor de Tesis.



Dra. Christianne Bourlon De los Ríos.

Tutora de Tesis.
Médica Adscrita al Departamento de
Hematología y Oncología, INCMNSZ.



Dr. Oscar Manuel Fierro Angulo.

Tesista y residente de cuarto año de
Medicina Interna, INCMNSZ.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
MARCO TEORICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	14
METODOLOGIA.....	15
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN	23
LIMITACIONES	25
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS	27
ANEXO 1, TABLAS.....	30
ANEXO 2. FIGURAS	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La ferritina es una proteína cuya función principal es la de almacenar hierro, además de tener funciones como protectora del estrés oxidativo y regulación del sistema inmunológico. Es además un reactante de fase aguda por lo que su producción aumenta en condiciones inflamatorias por causas infecciosas, reumatológicas, autoinmunes, neoplásicas, anormalidades metabólicas y tras el daño orgánico. La hiperferritinemia es un escenario habitual con prevalencias reportadas de hasta el 13%, no obstante, el significado de esta anormalidad de laboratorio frecuentemente es poco clara. A pesar de lo usual de esta anormalidad, el grado de elevación de la ferritina no es un dato frecuentemente reportado ni estudiado en condiciones particulares, más allá del caso de la linfocitosis hemofagocítica (HLH), en que la hiperferritinemia forma parte de los criterios diagnósticos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de cohorte retrospectiva, en el que se incluyeron pacientes mayores de 16 años de edad atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que contaran con al menos una determinación de ferritina ≥ 500 ng/mL entre enero de 2015 y diciembre de 2019. Se recolectó información demográfica, antecedentes médicos y diagnósticos que pudieran explicar la hiperferritinemia, resultados de laboratorio, así como su estado (vivo o muerto) a 6 meses. Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21; se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad en la distribución de la ferritina y las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney para demostrar diferencias en la distribución de ferritina en diferentes grupos diagnósticos.

RESULTADOS:

Se incluyeron 3,193 mediciones de hiperferritinemia en 3,089 pacientes. El 54.6% de la población incluida fueron hombres, con una mediana de edad de 50 años (rango 16-96 años). La fiebre fue el signo clínico más frecuentemente encontrado (32%). La mediana de ferritina encontrada en este estudio fue de 852.2 ng/mL (rango intercuartílico de 626.75 – 1368.7); más de la mitad de las determinaciones de ferritina (59.6%) mostraron un incremento modesto: < 1,000 ng/mL y el 50.2% de los individuos contó con más de una condición que explicara dicha anormalidad. El diagnóstico principal más frecuentemente encontrado fue la infección no ocasionada por el VIH (26.1%), seguida de falla renal (18.7%) y malignidad hematológica (14.1%). La linfocitosis hemofagocítica, no representó una causa frecuente. Se encontró que la distribución (mediana y rangos intercuartílicos) fue diferente en el caso de HLH con una mediana de 6,717.4 ng/mL, siendo la más elevada de todos los grupos ($p < 0.01$); malignidad hematológica ($p < 0.01$); malignidad sólida ($p < 0.05$); infección no provocada por VIH ($p < 0.01$); sobrecarga de hierro ($p < 0.01$); y, falla renal ($p < 0.01$). Además, se confirmó una asociación entre mayor número de diagnósticos y mayores niveles de ferritinemia, así como la relación de mayores niveles de ferritina con riesgo de muerte ($p < 0.01$). Se obtuvo como el mejor punto de corte de índice de ferritina de 3.79 con sensibilidad 52.6% y especificidad de 73.3% con un área bajo la curva de 0.659 (IC 0.63 a 0.69).

CONCLUSIÓN

Este estudio describe las entidades asociadas a hiperferritinemia, así como su distribución en una población de 3,089 individuos. Conocer los perfiles de elevación de ferritina en enfermedades sistémicas así como sus frecuencias puede ser de utilidad para orientar la evaluación diagnóstica sin que esto represente una herramienta para descartar o confirmar entidades patológicas.

MARCO TEORICO

La ferritina es una proteína compuesta por 24 subunidades y 2 tipos cadenas, pesada y ligera, con un peso molecular de 480 kDa que se encuentra en el citoplasma celular cuya función principal es la de almacenar hierro, elemento indispensable para la fosforilación oxidativa, transporte de oxígeno, funciones metabólicas y tiene la capacidad de unir de 4,000 a 4,500 átomos de hierro por cada molécula (1, 2). Se encuentra en todas las células de los humanos, sin embargo, la mayor concentración se encuentra en el hígado, el bazo y la médula ósea (1). Además, la ferritina tiene un papel como protectora del estrés oxidativo al evitar la generación y el daño por radicales libres de oxígeno promovidos por las concentraciones excesivas de hierro en sangre (2).

Por mecanismos no entendidos del todo, pequeñas cantidades de ferritina escapan al líquido extracelular, en donde también es soluble (3), por lo que la concentración plasmática de ferritina en los individuos sanos es baja, refleja el depósito de hierro en el organismo y cuenta con un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 30 horas por acción del hígado. Las concentraciones normales varían dependiendo de la edad, sexo y grupo étnico, siendo normales de 15 a 300 ng/mL en los hombres y 15 a 200 ng/mL en las mujeres y es aceptada como una prueba para determinar tanto el déficit como la sobrecarga de hierro (1).

La síntesis de ferritina se encuentra regulada en condiciones normales por las concentraciones intracelulares de hierro, por medio de un sistema compuesto por los elementos de respuesta al hierro (ERH)/proteínas reguladoras del hierro 1 y 2 (PRH-1 y 2). Cuando las concentraciones de hierro aumentan las PRH no se une al ERH, produciéndose ácido ribonucleico (ARN) mensajero desde los cromosomas 11 y 19 (2), lo que se traduce en la formación de ferritina por los ribosomas y en el aumento de sus concentraciones intra y extracelulares (3). No obstante, la ferritina también es un reactante de fase aguda por lo que su producción aumenta en condiciones inflamatorias por causas infecciosas, reumatológicas, autoinmunes y neoplásicas, así como por anormalidades metabólicas y se libera tras daño orgánico (principalmente cuando afecta al hígado). El procesamiento está potenciado por citocinas, principalmente la IL-1 α y β (1, 2), TNF- α e IFN- γ , así como por

señalización paracrina por acción del óxido nítrico al modificar las interacciones del ERH/PTH1 y 2 y del estrés oxidativo. El sitio principal de su producción en estas situaciones son los macrófagos, hepatocitos, células de Kupffer, células mesenquimales y células del túbulo proximal en el riñón (2).

La ferritina tiene acciones en el sistema inmunológico al privar de hierro a las bacterias en crecimiento. Así mismo, existen estudios que han demostrado que la ferritina podría tener un papel como citocina local, al interactuar con receptores de células inflamatorias y provocar la producción de mediadores inflamatorios (2). Sin embargo, también se ha propuesto su papel como contención de la respuesta inmunológica pues se tiene evidencia de que tiene propiedades inmunosupresoras, al inhibir la proliferación de linfocitos T y la maduración de linfocitos B, además de la producción de anticuerpos al inducir la síntesis de IL-10 (2).

Además, existen otros estímulos de la producción de ferritina demostrados en modelos experimentales, entre los que se encuentran la insulina y el consumo de alcohol (que además disminuye la producción de hepcidina)(3), lo cual provee una explicación parcial de la relación que se tienen entre el consumo crónico de alcohol y el síndrome metabólico con la hiperferritinemia.

La determinación sérica de ferritina es un estudio frecuentemente solicitado en la práctica clínica, principalmente como parte del estudio del balance de hierro sérico, y la hiperferritinemia es un escenario frecuente pues se han reportado prevalencias de hasta el 13% en algunos grupos (4). No obstante, en numerosas circunstancias el significado de esta anormalidad de laboratorio es poco clara en relación al curso clínico del paciente. Un ejemplo de lo anterior es un estudio retrospectivo llevado a cabo en un centro de primer nivel en el Reino Unido en el que se encontró que de 59 pacientes con concentraciones de ferritina > 1,000 ng/mL, en el 54% de los pacientes no se buscó la causa que lo provocara (5). Lo que demuestra que frecuentemente la solicitud de ferritina sérica se realiza por parte de los médicos de primer contacto con el objetivo de encontrar deficiencia de hierro y en caso de presentarse el escenario contrario (hiperferritinemia), no se encuentran

familiarizados con las causas más asociadas ni el proceso de evaluación diagnóstica que debe llevarse a cabo.

Entre las causas que provocan hiperferritinemia existe un espectro de enfermedades sistémicas y no siempre relacionadas entre sí (6). De hecho, algunas estimaciones han demostrado que hasta en el 90% de los casos ésta se explica por causas reactivas variadas, en 40 al 50% de los casos se debe a una combinación de 2 o más patologías (7) y sólo en el 10% es secundaria a sobrecarga de hierro (3).

Se han publicado estudios que han tratado de describir las entidades a las que se asocia la presencia de hiperferritinemia. El reporte más grande es un estudio publicado en 2018 llevado a cabo en un hospital general de Tokio, Japón. En dicho trabajo se incluyeron 1,394 pacientes en los que se encontró que la principal causa de hiperferritinemia fue la infección no provocada por VIH (44.8%), seguida de tumores sólidos (26.3%), disfunción hepática (20.3%), disfunción renal (20.2%), neoplasia hematológica (12.0%), sobrecarga de hierro (6.7%) y enfermedad reumatológica/inflamatoria (6.3%) (8). Por otro lado, al no ser los diagnósticos mutuamente excluyentes, se encontró que el 40.96% de los pacientes tuvieron más de un diagnóstico que explicara dicha elevación. (8) Si bien otros estudios han publicado las mismas causas como las más prevalentes, los porcentajes que explican la hiperferritinemia varían entre los reportes, tal es el caso de un estudio inglés que publicó como la causa más frecuente la enfermedad renal crónica con requerimiento de diálisis (28.0%), seguida de enfermedades hematológicas (25.3%) y hepatopatía asociada a consumo de alcohol (22%); incluso se ha propuesto que la disminución de peso se asocia a hiperferritinemia (11.3%), probablemente asociada a enfermedades sistémicas subyacentes. Además, se demostró que la enfermedad prototipo de sobrecarga de hierro, la hemocromatosis hereditaria, no representó una entidad frecuente al posicionarse como la décima causa con tan solo en 8.6% de los pacientes estudiados (9).

Así mismo, la hiperferritinemia es un fenómeno presente en las enfermedades autoinmunes, asociándose con el grado de actividad de lupus eritematoso generalizado al correlacionarse sus niveles con su puntaje en SLEDAI (10, 11) y de la artritis reumatoide (6).

A pesar de lo descrito, el grado de elevación de la ferritina no es un dato frecuentemente reportado ni estudiado en condiciones particulares, más allá del caso de la linfocitosis hemofagocítica (HLH), en que la hiperferritinemia forma parte de los criterios diagnósticos con un punto de corte de 500 ng/mL (12). La linfocitosis hemofagocítica es un síndrome agresivo y potencialmente fatal secundario a una actividad inmunológica excesiva por parte de linfocitos y macrófagos que culmina en daño orgánico (13). No obstante, se tienen dudas de que incluso casos de hiperferritinemia marcadamente elevadas sirva como dato patognomónico de linfocitosis hemofagocítica pues se trata de un marcador inespecífico de múltiples procesos patológicos. En relación a lo anterior, se ha demostrado que en pacientes pediátricos, niveles $\geq 10,000$ ng/mL tienen una sensibilidad y especificidad del 90% y 96% respectivamente para dicho diagnóstico (14), por lo que se sugiere que en caso de encontrarse dichos valores, se considere el diagnóstico de HLH de forma oportuna y en caso de confirmarse instaurar un tratamiento rápido tomando en cuenta la alta mortalidad de esta entidad. No obstante, en el caso de los adultos, Cornelia Knaak y colaboradores (15) estudiaron de forma retrospectiva a 40 pacientes críticamente enfermos tratados por linfocitosis hemofagocítica en un conjunto de unidades de terapia intensiva en un hospital universitario de Berlín, Alemania entre enero de 2006 y agosto de 2018; dichos investigadores propusieron modificar el punto de corte de ferritina que compone los criterios HLH-2004 desde 500 ng/mL a 3,000 ng/mL, cifra que junto con la presencia de fiebre aumenta la sensibilidad y especificidad a 97.5% y 96.1%, respectivamente.

Cabe mencionar que los pacientes críticamente enfermos representan una población compleja en quienes es frecuente encontrar casos de hiperferritinemia con distintas afecciones que la expliquen al mismo tiempo. Tal es el caso de un estudio realizado en las mismas unidades de terapia intensiva del estudio mencionado anteriormente, atendidos entre enero de 2006 y agosto de 2018, en que 2,623 de 116,310 pacientes resultaron con hiperferritinemia (2.26% de la población estudiada). Dichos investigadores encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ferritina entre los pacientes con linfocitosis hemofagocítica (mediana de 31,674 ng/mL, rango de 15,121–87,975) al

compararse con sepsis (mediana de 1,448 ng/mL, rango de 836–2,803), choque séptico (mediana de 1,545 ng/mL, rango de 964–4,175) y otras enfermedades (mediana de 974 ng/mL, rango de 696–1,795) por lo que concluyen que los niveles de ferritina marcadamente elevados son un buen marcador para identificar pacientes que podrían estar cursando con linfocitosis hemofagocítica. Concluyeron que el mejor valor de ferritina sérica para distinguir HLH fue de 9,083 ng/mL, con sensibilidad de 92.5% y especificidad de 91.9%. Además de la sepsis y choque séptico, otras entidades relacionadas con hiperferritinemia frecuentemente encontradas en dicha población fueron las infecciones bacterianas, virales o fúngicas (en el 30.77% de los pacientes, con mediana de ferritinemia de 996 ng/mL), lesión renal aguda o enfermedad renal crónica (presente en el 25.02% de la población, con una mediana de ferritina de 1,034 ng/mL), estado inflamatorio sin evidencia de infección (en el 11.97% con mediana de 981 ng/mL) y enfermedad hepática aguda o crónica (en el 8.80% con mediana de 1,435 ng/mL); además se encontró una asociación entre mayores niveles de ferritina y mayor probabilidad de muerte (16).

Tomar en cuenta estos niveles más elevados de ferritina para aumentar la sospecha de HLH puede ser de utilidad para evitar que dicho diagnóstico sea pasado por alto, al tratarse de una entidad con una presentación clínica no específica y potencialmente mortal. De hecho, existen reportes en los que este diagnóstico no se considera en porcentajes tan altos como en el 77.8% (7 de 9 pacientes analizados de forma retrospectiva en una unidad de cuidados intensivos de Anestesiología en Berlín, Alemania) (17).

Estudios como los anteriores han puesto a consideración conceptos como hiperferritinemia marcada o hiperferritinemia extrema, sin tener un consenso universalmente aceptado de sus definiciones. En estudios publicados (18, 19), ésta se ha definido con punto de corte $\geq 10,000$ a $50,000$ ng/mL; tomando en cuenta el primer estudio publicado por Schram y colaboradores (18) se estudiaron 113 pacientes con ferritina sérica $\geq 50,000$ ng/mL en los que las causas más frecuentes identificadas fueron falla renal (65%), lesión hepática (54%), infecciones (46%), neoplasias hematológicas (32%), condiciones reumatológicas o autoinmunes (18%), HLH (17%), sobrecarga de hierro (12%), anemia hemolítica (4%), neoplasia sólida (4%) y síndrome de activación de macrófagos (3%) (18). Un dato

interesante es que, al contrario de los estudios previamente mencionados, los niveles de ferritina en el caso de HLH, no fueron los más elevados (sí lo fueron la anemia hemolítica en primer lugar, seguida de sobrecarga de hierro) y tampoco se pudo determinar un valor de ferritina específico para la identificación de HLH (18).

En el segundo estudio, que estudió población adulta (78%) y pediátrica (22%), en un centro de tercer nivel, se incluyeron 86 pacientes y tomó como punto de corte una ferritina sérica $\geq 10,000$ ng/mL. Se concluyó que las causas más frecuentes en esta población fueron la sobrecarga de hierro asociada a transfusiones (35%), enfermedad hepática (27%) y malignidad hematológica (16%). Es importante mencionar que este último grupo (neoplasia hematológica) fue el que tuvo los rangos más amplios y con los niveles superiores más altos. Nuevamente, el HLH no fue la causa más frecuente (9.3%) a pesar de elevar el punto de corte de ferritina que se estudió. En el estudio se concluyó que si bien la hiperferritinemia extrema es una situación poco frecuente con prevalencias reportadas $< 1\%$, existen condiciones más frecuentes que la HLH que pueden llegar a explicar dicha elevación (19). Con lo anterior se puede concluir que, si bien niveles extremadamente elevados de ferritina sérica se asocian con el diagnóstico de HLH, el valor predictivo positivo permanece bajo por lo que es preciso considerar otras causas entre las posibilidades diagnósticas y extender el abordaje para descartar dicha afección.

En el caso de los pacientes que padecen enfermedad renal crónica los mecanismos que explican la hiperferritinemia son las transfusiones y la administración frecuente de hierro intravenoso con el objetivo de evitar la deficiencia de este elemento (3). De hecho se ha reportado que hasta el 84% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro, que llega a ser grave en el 30% de los pacientes (20).

Entre las afecciones metabólicas asociadas a hiperferritinemia, el síndrome metabólico es una entidad relacionada con una mayor probabilidad de padecer diabetes mellitus y subsecuentemente eventos cardiovasculares con prevalencias de hasta el 30% en algunos grupos poblacionales (21). El reporte más reciente sobre la asociación entre síndrome metabólico y la hiperferritinemia, se llevó a cabo en Brasil, que estudió una población de

269 pacientes atendidos en una clínica cardiovascular, de los cuales 133 pacientes (49.44%) padecían síndrome metabólico. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la hiperferritinemia y el síndrome metabólico (OR 2.1) y la hipertrigliceridemia (OR 1.88) (22). Si bien no se tienen datos epidemiológicos claros de la prevalencia del síndrome metabólico en México, de acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019, en México el 10.3% de los adultos viven con diabetes mellitus, el 19.5% padecen dislipidemia, el 88.4% de las mujeres y 72.7% de los hombres padecen obesidad abdominal y el 18.4% se encuentra en tratamiento para hipertensión (23) por lo que se puede concluir que en una gran proporción de pacientes con hiperferritinemia, puede estar favorecida por alguno de los componentes del síndrome metabólico.

Finalmente, se ha descrito la asociación de la hiperferritinemia con mayor mortalidad tanto en niños como en adultos (24, 25). Incluso han existido esfuerzos por desarrollar herramientas que empleen dicho valor, tal es el caso de un estudio brasileño publicado por Ramos-García y colaboradores que analizó 36 pacientes pediátricos (mediana de edad 6 meses) con sepsis grave (término actualmente en desuso) y choque séptico. Dichos investigadores encontraron que los pacientes con ferritina sérica > 500 ng/mL tuvieron un riesgo relativo de 3.2 (1.3–7.9) de muerte y un índice de ferritina (resultado de dividir la determinación de ferritina entre el valor superior normal para la edad y sexo) de 1.7 como el mejor punto de corte para identificar a pacientes con mayor probabilidad de muerte (26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diferentes condiciones patológicas que provocan concentraciones elevadas de ferritina en suero, aparte de la sobrecarga primaria de hierro, tales como entidades infecciosas, reumatológicas, autoinmunes, malignas y metabólicas; sin embargo, no se tiene claro en qué grado cada entidad patológica aumenta dichas concentraciones por lo que la relevancia clínica de las concentraciones en cada condición no está establecida.

JUSTIFICACIÓN

Si bien se sabe que diferentes procesos patológicos pueden elevar las concentraciones de ferritina y que el patrón puede ser distinto dependiendo de la causa que la origine, este parámetro puede ser de ayuda durante la evaluación diagnóstica de los pacientes. Además, el grado de elevación de esta variable no es un dato frecuentemente estudiado, aparte de la linfohistiocitosis hemofagocítica. Por último, no existen estudios que hayan analizado la relación de la hiperferritinemia, así como rangos específicos, con la presencia de enfermedades sistémicas en pacientes mexicanos. Considerando que existe gran variedad de enfermedades que se asocian con esto, establecer rangos y su asociación a distintas entidades patológicas, podría establecerse como una herramienta útil en el diagnóstico y/o pronóstico en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre los niveles séricos de ferritina con entidades patológicas específicas y su pronóstico en pacientes adultos mexicanos?

HIPÓTESIS

Existe relación entre los diferentes rangos hiperferritinemia y grupos de enfermedades sistémicas.

OBJETIVOS

Principal Único:

- Determinar si existe una relación entre los niveles de ferritina y diagnósticos específicos agrupados de acuerdo a etiología.

Secundarios:

- Describir las condiciones que causan elevación de las concentraciones de ferritina.

- Describir el grado de elevación de acuerdo a cada causa.
- Determinar la asociación entre hiperferritinemia y mortalidad.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, de cohorte retrospectiva.

Universo de estudio

Se incluyeron todos los casos de pacientes mayores de 16 años de edad atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en quienes se determinó al menos un valor de ferritina sérica igual o mayor a 500 ng/mL durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años de edad con al menos una determinación de ferritina sérica mayor o igual a 500 ng/mL con expediente clínico en el INCMNSZ, en el periodo entre el 01 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019.

Criterios de exclusión

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra fue por conveniencia (pacientes con al menos 1 determinación de ferritina > 500 ng/mL) en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2019.

Procedimientos

Inicialmente, se indagó en el programa Labsis (sistema de información de laboratorio interno del INCMNSZ para la generación de solicitudes, reporte de resultados y administración de datos) todas las determinaciones séricas de ferritina cuyo resultado fuera igual o mayor a 500 ng/mL desde el 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019 y se extrajeron los números de registro.

Posteriormente, se revisaron los expedientes clínicos físicos y electrónicos con el objetivo de obtener información demográfica, antecedentes médicos y los diagnósticos que pudieran explicar la presencia de hiperferritinemia (notas y estudios de imagen) además del estudio diagnóstico llevado a cabo. Así mismo, se recolectaron datos de laboratorio y en caso de que se encontraran pacientes con más de una determinación de ferritina en un tiempo menor a 6 meses, se registró el primer valor obtenido pues fue el momento en que se estableció la presencia de hiperferritinemia e inició la evaluación diagnóstica; sólo en los casos de sobrecarga de hierro se consideró el valor de ferritina más alto.

El análisis de ferritina sérica en el Laboratorio Central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se realiza con el ensayo Access Ferritin (Beckman Coulter Inc). Se trata de un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas en el que la luz creada en el procesamiento de la muestra, se mide con un luminómetro y es directamente proporcional a la concentración de ferritina sérica. Una limitación de esta prueba es que el rango analítico se encuentra entre los 0.2 - 15,000 ng/mL por lo que los casos de muestras con concentraciones séricas mayores al límite superior se debe realizar diluciones manuales por parte del personal de laboratorio, sin embargo, para llevarse a cabo debe existir una solicitud expresa por parte del médico tratante. No obstante, no se registró ningún caso en la población estudiada, en que se llevara a cabo dicho procedimiento.

Recolección y análisis de resultados

Se realizó recolección de datos desde los expedientes clínicos físicos y electrónicos y se almacenaron en base de datos utilizando el programa IBM SPSS Statistics 21. Entre las variables demográficas y clínicas se determinó el sexo, la fecha de nacimiento (para establecer la edad del paciente al momento de la medición de ferritina), la presencia/ausencia de fiebre, linfadenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia, índice de masa corporal el cual se clasificó de la siguiente forma: < 18.5 = IMC bajo, 18.5-24.99 = IMC normal, 25-29.9 = sobrepeso, 30-34.99 = obesidad grado 1, 35-39.99 = obesidad grado 2, ≥ 40 = obesidad grado 3.

De los datos de laboratorio se recabaron los niveles de ferritina y a continuación se categorizó dependiendo sus concentraciones a conveniencia de la siguiente forma: 500-1,000 ng/mL, 1001-3000 ng/mL, 3001-5000 ng/mL, 5001-7000 ng/mL y > 7000 ng/mL; además se registraron los valores de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y linfocitos absolutos y proporcionales (en porcentaje), deshidrogenasa láctica, triglicéridos, fibrinógeno, química hepática (bilirrubina total, directa e indirecta, ALT, AST, fosfatasa alcalina), creatinina sérica, proteína C reactiva, procalcitonina, índice de saturación de transferrina así como los aislamientos microbiológicos cuando existieran.

El daño hepático se definió como agudo en caso de presentarse elevación de niveles de transaminasas (más de 2.5 veces el valor superior normal) no previamente documentadas; se definió como crónico en caso de que las anormalidades fueran persistentes; o, crónico-agudizada (en caso de que las pruebas previas fueran anormales y hubiera un empeoramiento). En el caso de falla renal se consideró así la lesión renal aguda con los criterios publicados por la KDIGO (27) o la presencia de enfermedad renal crónica, con una tasa de filtrado glomerular estable < 60 mL/min/1.73 m², o una combinación de ambas (lesión renal aguda sobre enfermedad renal crónica) así como los grados de afección y el requerimiento de terapia de reemplazo renal (28).

Por otro lado, se determinó el número de diagnósticos con el que contaba un paciente en el momento de la determinación y se registraron, de acuerdo a las notas de evolución, como diagnósticos principales y secundarios. Las subdivisiones fueron: linfocitosis hemofagocítica (HLH), reumatológico/inflamatorio, hematológico maligno, malignidad sólida, infección no provocada por el VIH, infección por VIH, sobrecarga de hierro (primaria o secundaria), anemia hemolítica, daño hepático o renal. Así mismo, las causas inflamatorias se indagaron y se determinó la presencia/ausencia de lupus eritematoso generalizado, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), enfermedad de Crohn, vasculitis o dermatomiositis y otras, así como sus combinaciones. En el caso de infecciones que no fueran secundarias a VIH, se dividieron tanto por tipo de aislamiento (bacteria, virus, hongo, parásito, micobacteria, así como sus combinaciones) y el sitio

anatómico afectado. La sobrecarga de hierro se consideró si el médico o médicos tratantes lo diagnosticaron, existieran condiciones asociadas a sobrecarga de hierro (por ejemplo, anemia hemolítica), que se recibieran transfusiones frecuentes (por lo menos 1 al mes) o que recibieran tratamiento con quelantes de hierro. Por último, se recolectaron diagnósticos que no pertenecieran a ningún grupo ya mencionado en “otros” en el que se incluyeron: obesidad grado 3, cirugía bariátrica, pancreatitis aguda o crónica, colecistitis litiásica recurrente, cardiopatía isquémica, antecedente de múltiples cirugías por hernias, evento vascular cerebral isquémico, desnutrición grave por trastornos de la conducta alimenticia, deficiencia de IgA y otros trastornos del sistema inmunológico adaptativo, politraumatismo con hemorragia subaracnoidea y cerebral, trombosis mesentérica, gota tofácea, rechazo de trasplante renal y tromboembolia pulmonar de riesgo alto.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019, se obtuvieron 6,602 determinaciones de ferritina ≥ 500 ng/mL en 3,246 pacientes, de las cuales 3,409 se excluyeron debido a que no se contó con información en el expediente clínico que detallara el estudio diagnóstico llevado a cabo en ese momento, no se especificaron las causas que explicaran dicha elevación, que las mediciones fueran realizadas dentro de los primeros 6 meses de la primera, o bien que fueran mediciones posteriores a los 6 meses de la inicial, pero no existiera un cambio clínico relevante. Finalmente, se incluyeron 3,193 mediciones de hiperferritinemia en 3,089 pacientes cuyas características demográficas se muestran en la **Tabla 1**.

Se encontró que el 54.6% (1,742) de la población fueron hombres y el 45.4% (1,451) mujeres, el mínimo de edad fue de 16 años y el máximo de 96 años, con una mediana de 50 años, siendo el grupo mayormente representado el comprendido entre los entre 50 a 69 años (36.1%). En el caso del índice de masa corporal, la mediana fue de 24.1 con un mínimo de 8.4 y máximo de 77.7, de los cuales sólo el 10.5% de la población se encontró en el grado de obesidad grado 1 o superior. Al analizar los elementos de la exploración física al momento de la determinación de la hiperferritinemia destacó que la mayoría (57.4%) no

presentó ninguno de los hallazgos clínicos que se incluyeron en el análisis: fiebre, linfadenopatías y/o hepatoesplenomegalia; y entre los pacientes que sí se encontró alguna anomalía, lo más frecuente fue la presencia de fiebre (32%).

Si bien en prácticamente todos los estudios de laboratorio registrados se encontraron anomalías, llamó la atención que en el caso de la citometría hemática el único parámetro cuya mediana fue anormal fue el de la hemoglobina: mediana de 10 gr/dL, rango de 2.5-19.2 gr/dL). Por otro lado, al analizar los resultados de ferritina sérica, se encontró una mediana de 852.2 ng/mL con rango intercuartílico de 626.7 – 1,368.7, y más de la mitad de las determinaciones (59.6%) mostraron un incremento modesto en la elevación de ferritina < 1,000 ng/mL (**Figura 1**).

Al analizar el número de diagnósticos que pudieran explicar la elevación de ferritina, el 49.7% de la población contó con sólo una entidad reconocible como causante de hiperferritinemia y el 50.2% de los individuos contaban con más de una condición que explicara dicha anomalía.

Se escogió como diagnóstico principal aquella entidad patológica que fuera considerada así por los médicos tratantes, por la gravedad de la misma o en caso de que no fuera definida así en el expediente clínico, la que consideró que aportaba mayor importancia para el desarrollo de hiperferritinemia. En este sentido, el grupo diagnóstico más frecuente fue el de infección no ocasionada por el VIH (26.1%), seguida de falla renal (18.7%) y en tercer lugar malignidad hematológica (14.1%). La linfocitosis hemofagocítica, representó la novena causa, presente en sólo 52 pacientes (1.6%).

Debido a que las entidades patológicas que padecían los pacientes no se consideraron como mutuamente excluyentes, se consideraron, además de los diagnósticos principales en cada situación, otros diagnósticos que pudieran estar contribuyendo a la elevación de ferritina y se analizó la frecuencia en que éstos estuvieron presentes.

En el conjunto de diagnósticos (principales y secundarios), el grupo que se encontró con mayor frecuencia fue el de falla renal con 1354 pacientes (42.4%), de los cuales 1,039 casos (76.7%) fueron por algún grado de enfermedad renal crónica y 315 casos (23.3%) fueron por lesión renal aguda.

Así mismo, las neoplasias malignas fueron un grupo de padecimientos frecuentemente encontrados en 1,038 casos (32.5%). Entre éstos, las neoplasias hematológicas se vieron representadas en mayor medida con 596 casos (57.4%) contra 442 casos (42.5%) de las neoplasias sólidas. Las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron las leucemias (254) de las cuales 135 fueron mieloides (53.1%), en el caso de las neoplasias sólidas los tumores gastrointestinales fueron los más prevalentes (158 casos, 35.7%).

En el caso de las enfermedades reumatológicas y autoinmunes se registraron 462 casos, el diagnóstico más prevalente fue el lupus eritematoso generalizado solo o en presencia de otra enfermedad autoinmune entre los que se encontraron síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, síndrome de Sjögren o artritis reumatoide en 185 casos (5.8%).

Otros grupos de enfermedades igualmente menos representados fueron el daño hepático (32.4%), la infección por VIH (11.7%), sobrecarga de hierro (6.7%), anemia hemolítica (6.7%) y HLH (1.6%).

La frecuencia de los diagnósticos principales, así como su distribución de ferritina (mediana y rangos intercuartílicos) se muestran en la **Tabla 2**. Para determinar si existían diferencias en las distribuciones de ferritina entre los distintos grupos de diagnósticos principales, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución (normal o anormal) de la ferritina, misma que fue definida como no normal por lo que se optó por realizar pruebas no paramétricas para en análisis estadístico ($p < 0.01$).

Posteriormente, se comparó si la distribución de los resultados de ferritina encontrada en cada uno de los grupos de diagnósticos principales difería con la de otros grupos diagnósticos en su conjunto. Para tal fin, se empleó la prueba U de Mann Whitney para descubrir dicha diferencia. Se comparó cada grupo de forma individual con el resto de la población en su conjunto. Se determinó que dichas distribuciones fueron diferentes de forma significativa en el caso de HLH ($p < 0.01$), malignidad hematológica ($p < 0.01$), malignidad sólida ($p < 0.05$), infección no provocada por VIH ($p < 0.01$), sobrecarga de hierro (< 0.01) y falla renal (< 0.01), resultados descritos en la **Tabla 2**. Entre los resultados comentados, destacó que en la linfocitosis hemofagocítica se encontró una mediana de ferritina más elevada (6,717.4 ng/mL) que el resto.

A continuación, con el objetivo de identificar diferencias en la distribución de ferritina entre grupos de diagnósticos específicos se realizó un análisis post hoc empleando la prueba Kruskal-Wallis cuyos resultados se describen en la **Tabla 3**. Así mismo, se encontraron diferencias de distribución de ferritina de las parejas de malignidad hematológica – malignidad sólida; tanto la mediana como los rangos fueron significativamente más altos en las primeras ($p < 0.01$). Otros grupos de diagnósticos principales que presentaron diferencias significativas al compararse individualmente con otras fueron falla renal (significativamente más baja al compararlo con malignidad hematológica, sobrecarga de hierro, infección no VIH, anemia hemolítica, reumatológico / auto inflamatorio, daño hepático, malignidad sólida) y el de sobrecarga de hierro (significativamente más alta al compararla con el grupo reumatológico, infección no VIH, daño hepático, malignidad sólida).

Así mismo, se obtuvo el rango de valores (mínimo y máximo) de ferritina para cada uno de los grupos de diagnósticos principales, que fueron los siguientes: para el HLH (553.3-15,000), reumatológico /auto inflamatorio (501-15,000), malignidad hematológica (501.6 -15,000), malignidad sólida (501.4- 15,000), infección, no VIH (500- 15,000), infección por VIH (500.3- 7,341.5), sobrecarga de hierro (510.9-14,908.7), anemia hemolítica (500.2-15,000), daño hepático (504.2- 15,000), falla renal (500 - 12,399.3) y otros (500.6- 15,000).

Se aplicó la prueba U de Mann Whitney con la que se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de la ferritina (hacia el aumento) en caso de tener 2, 3, 4 o más diagnósticos (**Tabla 4**).

Posteriormente, se escogieron las determinaciones con niveles séricos de ferritina $\geq 10,000$ ng/mL (hiperferritinemia extrema) y se analizaron las condiciones en las que se presentó (**Tabla 5**). Al tomar en cuenta los diagnósticos principales, se encontró que sólo 6 grupos de diagnósticos se asociaban a dicha entidad: infecciones no causadas por VIH (27.8%), seguidas por el HLH (25.3%), malignidad hematológica (17.7%), causas reumatológicas/auto inflamatorias (8.9%), daño hepático (6.3%) y otros diagnósticos. A continuación, se realizó un análisis post hoc empleando la prueba de Kruskal-Wallis con el objetivo de determinar

diferencias entre los grupos, no obstante, no se encontraron diferencias significativas en la distribución.

Así mismo, se estudió la asociación del índice de masa corporal con mayores niveles de hiperferritinemia, para tal fin, se empleó la prueba de U de Mann Whitney para comparar cada grupo de IMC con el resto de la población estudiada. No obstante, el único grupo con una distribución de ferritina distinta (menor al resto) fue el de obesidad grado 2 (**Tabla 6**).

Para valorar la asociación entre mayores niveles de ferritina sérica con el riesgo de muerte, se realizó un análisis univariado de supervivencia global a 180 días (**Figura 2**). Las cifras de ferritina se clasificaron en tres estratos: 500 a 1000, 1001 a 3000 y más de 3000 ng/mL, punto de corte al cual se le denominó como hiperferritinemia pronunciada. Se obtuvo una curva de supervivencia de Kaplan-Meier (log-rank) en la que se encontró una asociación entre las mayores cifras de ferritina y mayor riesgo de muerte ($p < 0.01$). La supervivencia a 6 meses fue de 88% en el grupo con ferritina $\leq 1,000$ ng/mL, de 76% en el grupo con ferritina entre 1001 y 3000 ng/mL y de 60% en el grupo con ferritina > 3000 ng/mL.

Por último, se obtuvo el índice de ferritina en la población de estudio, el cual se obtuvo al dividir las determinaciones de ferritina sérica entre el valor superior normal establecido por sexo, siendo el punto de corte de 306.8 ng/mL en el caso de las mujeres y 336.2 ng/mL en el caso de los hombres. La mediana del índice de ferritina obtenido fue de 2.64 (con valor mínimo de 1.49 y máximo de 48.8). Posteriormente, se construyó una curva ROC (**Figura 4**) en la que se obtuvo un área bajo la curva de 0.659 con intervalo de confianza de 0.63 a 0.69, sin atravesar el punto de nulidad (0.5). Empleando el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) se determinó como el mejor punto de corte un índice de ferritina de 3.79 como predictor de mortalidad a 6 meses con una sensibilidad de 52.6% y especificidad de 73.37%.

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características y diagnósticos de una población con hiperferritinemia atendidos en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México durante un periodo de 5 años. Si bien es frecuente que los pacientes cuenten con más de una comorbilidad que pueda explicar la elevación de este marcador, en este trabajo se buscó determinar una causa que explicara con mayor probabilidad el aumento de la ferritina sérica (diagnóstico principal), sin dejar de lado comorbilidades asociadas (diagnósticos secundarios).

En el análisis se encontraron diferencias significativas en las distribuciones de ferritina al dividir la población por diagnósticos principales, lo cual se vio favorecido por la numerosa muestra de pacientes; en cambio es importante resaltar los casos de infección por VIH y anemia hemolítica en las que la diferencia no fue significativa y tenían en común una población menor al compararse con el resto de grupos diagnósticos.

Al analizar por diagnóstico principal, la causa más frecuentemente encontrada fueron las infecciones distintas al VIH, en cambio cuando se tomaron en cuenta diagnósticos principales y secundarios en su conjunto, se encontró que la falla renal fue la más frecuente, lo que demuestra la alta prevalencia de dicha entidad en pacientes con múltiples entidades patológicas y la contribución que hace esta enfermedad a la elevación de este marcador.

Al tomar en cuenta las dos etiologías comentadas y analizar los resultados de la distribución (mediana y rangos intercuartílicos) se puede concluir que estas enfermedades se asocian a niveles significativamente más bajos de ferritina que el HLH, que fue el diagnóstico principal en el que se encontró tanto la mediana como rangos intercuartílicos de ferritina más elevados. Como era de esperarse, la distribución de ferritina del HLH fue distinta al compararse con todos los grupos diagnósticos restantes. En el caso de las neoplasias, se encontró que las hematológicas se asocian a niveles de ferritina más elevados que las sólidas.

El encontrar más de un motivo que explique la hiperferritinemia es un escenario frecuente con estudios publicados que reportan que de 16.8 al 46% de la población presenta más de un diagnóstico (8), en este estudio se encontró que esto ocurrió en el 50.32% de los casos.

Por otro lado, se encontró en el 59.6% de la población elevación modesta de ferritina (< 1,000 ng/mL) lo que demuestra que este es el escenario más frecuentemente.

Un elemento a tener en consideración es que el ensayo utilizado en el INCMNSZ tiene como nivel máximo de detección 15,000 ng/mL lo cual limitó en un principio la medición de la ferritina real en aquellos pacientes que pudieron haber rebasado esa cifra (49 pacientes), sin embargo, no se considera que esta limitación impactara en los hallazgos pues este grupo representa el 1.53% de todos los casos aquí incluidos. Es importante comentar que prácticamente todos los grupos de diagnósticos principales (excepto falla renal y sobrecarga de hierro) tuvieron al menos 1 determinación máxima de 15,000 ng/mL lo que impide concluir que una determinación en estas cifras sirve para descartar grupos de enfermedades.

Al analizar las medianas y rangos intercuartílicos de los diagnósticos principales se establecieron diferencias significativas entre los distintos grupos de enfermedades, por lo que conocerlos podría ser de utilidad para orientar la evaluación diagnóstica de los pacientes.

Con base en la literatura ya expuesta, se sospechaba que conforme fuera aumentando el número de diagnósticos, las cifras de ferritina también aumentarían, lo cual se comprobó, al encontrar que los niveles de ferritina fueron significativamente mayores conforme más diagnósticos se encontraron en un individuo lo que podría indicar que cuando se encuentren pacientes con niveles de ferritina sumamente elevados se sugiere considerar que más de una razón puede estar explicando dicha anomalía.

Debido a la elevación tan notable en el caso de la hiperferritinemia extrema, se buscó si estos niveles se asocian en mayor o menor medida a entidades específicas que pudieran orientar en el estudio diagnóstico. Se determinó que la causa más frecuente fue la infección

no provocada por el VIH en 22 casos (27.8%), con el HLH en segundo lugar con 20 casos (25.3%) lo que implica que en el 74.6% la hiperferritinemia extrema se debió a causas distintas a la que comúnmente se asocia (HLH) y se demuestra que incluso en estas condiciones el HLH no es una causa específica de hiperferritinemia extrema por lo que deben buscarse otras causas más frecuentes.

Por último, se corroboró que concentraciones más elevadas de ferritina se asocian a mortalidad más alta a 6 meses, esto probablemente asociado al conjunto y gravedad de las entidades patológicas de la población. Al obtener el índice de ferritina se encontró como punto de corte un valor cuya sensibilidad no fue buena, sin embargo, la especificidad fue más alta. Por lo que este valor puede no estar fuertemente relacionada a probabilidad de muerte a 6 meses. Al compararse con los resultados publicados en el artículo de Ramos y colaboradores (26) en el que se propuso dicho parámetro, se encontró que el punto de corte de 1.7 predijo con 100% de sensibilidad muerte durante la hospitalización, no obstante, este valor fue determinado en población pediátrica, quienes tienden a tener niveles más bajos de ferritina que los adultos en condiciones patológicas (14, 18, 19).

LIMITACIONES

Se trata de un trabajo retrospectivo, en el que la decisión de solicitar niveles séricos de ferritina fue tomada por el equipo médico tratante y puede ser que un número considerable de pacientes que también tuvieran dicha anomalía no se hubieran identificado. Por otro lado, la información fue recabada del expediente clínico y es probable que se hayan omitido diagnósticos o que éstos fueran erróneos. Debido a la forma en la que se obtuvo la muestra, no fue posible determinar la prevalencia de hiperferritinemia en la población atendida en el Instituto, por otro lado, no se diferenció el escenario (consulta externa, consulta de urgencias, hospitalización general o unidad de terapia intensiva) en que se determinó dicha anomalía. Finalmente la población estudiada aquí expuesta se atiende en un centro sanitario de tercer nivel, lo cual limita que los resultados puedan generalizarse a poblaciones en el primer y segundo nivel de atención.

CONCLUSIONES

Hasta donde se tiene conocimiento se trata del estudio con la población más grande de (3,089 individuos) en la que se hayan estudiado las causas de hiperferritinemia, así como sus distribuciones.

El conocer los perfiles de elevación de ferritina en enfermedades sistémicas aquí presentados puede ser de utilidad para orientar la evaluación diagnóstica sin que esto represente necesariamente una herramienta para descartar o confirmar entidades patológicas. Como se expuso, si bien los niveles de ferritina pueden sugerir ciertas enfermedades, los niveles de concentración sérica de ferritina deben analizarse siempre tomando en cuenta el contexto del paciente, sus comorbilidades, así como la evolución clínica que vaya desarrollando. En condiciones en que se encuentren pacientes con hiperferritinemia extrema, esta no es específica de HLH por lo que se deben considerar otras condiciones. El empleo de este marcador debe de analizarse tomando en cuenta el grado de elevación de este, aún sin poder establecer puntos de corte fijos.

REFERENCIAS

1. Worwood MM, AM. Bain, Barbara J. . Anemia ferropénica y sobrecarga de hierro. In: España E, editor. Dacie y Lewis Hematología práctica. 12 ed. Madrid, España. 2018. p. 165-86.
2. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-9.
3. Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021;10(9).
4. Adams PC, McLaren CE, Speechley M, McLaren GD, Barton JC, Eckfeldt JH. HFE mutations in Caucasian participants of the Hemochromatosis and Iron Overload Screening study with serum ferritin level <1000 microg/L. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(7):390-2.
5. Ogilvie C, Fitzsimons K, Fitzsimons EJ. Serum ferritin values in primary care: are high values overlooked? *J Clin Pathol*. 2010;63(12):1124-6.
6. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW, British Society for H. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol*. 2018;181(3):331-40.
7. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Milliere A, Falvo N, Leguy-Seguin V, et al. Diagnosis of hyperferritinemia in routine clinical practice. *Presse Med*. 2017;46(12 Pt 2):e329-e38.
8. Senjo H, Higuchi T, Okada S, Takahashi O. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital. *Hematology*. 2018;23(10):817-22.
9. Hearnshaw S, Thompson NP, McGill A. The epidemiology of hyperferritinaemia. *World J Gastroenterol*. 2006;12(36):5866-9.
10. Tripathy R, Panda AK, Das BK. Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. *Lupus*. 2015;24(1):82-9.
11. Beyan E, Beyan C, Demirezer A, Ertugrul E, Uzuner A. The relationship between serum ferritin levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(4):225-8.

12. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.
14. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1227-35.
15. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 2020;24(1):244.
16. Lachmann G, Knaak C, Vorderwulbecke G, La Rosee P, Balzer F, Schenk T, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2020;48(4):459-65.
17. Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosee P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. *Shock*. 2018;50(2):149-55.
18. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015;125(10):1548-52.
19. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killeen AA, Olson AP. Extreme Hyperferritinemia: Causes and Impact on Diagnostic Reasoning. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(5):646-50.
20. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med*. 2012;125(10):991-9 e1.
21. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International

Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

22. Tofano RJ, Pescinni-Salzedas LM, Chagas EFB, Detregiachi CRP, Guiguer EL, Araujo AC, et al. Association of Metabolic Syndrome and Hyperferritinemia in Patients at Cardiovascular Risk. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3239-48.

23. Shamah-Levy T V-OE, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. . Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. . Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. Report No.: ISBN 978-607-511-205-3.

24. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, Telford R, Jimenez-Bacardi A, Shakoory B, et al. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):143-50.

25. Bennett TD, Hayward KN, Farris RW, Ringold S, Wallace CA, Brogan TV. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):e233-6.

26. Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr*. 2007;96(12):1829-31.

27. Kellum JA, Lameire, N., Aspelin, P., Barsoum, R. S., Burdmann, E. A., Goldstein, S. L., Herzog, C. A., Joannidis, M., Kribben, A., Levey, A. S., MacLeod, A. M., Mehta, R. L., Murray, P. T., Naicker, S., Opal, S. M., Schaefer, F., Schetz, M., Uchino, S. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2:1-138.

28. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150.

ANEXO 1, TABLAS.

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Variables	N = 3193
Hombres, n (%)	1,742 (54.6)
Mujeres, n (%)	1,451 (45.4)
Edad, mediana (rango), n (%)	50 (16-96)
<30	611 (19.1)
30-49	959 (30)
50-69	1,153 (36.1)
>70	470 (14.7)
Distribución por IMC, mediana (rango intercuartílico), n= 3074 (%)	24.1 (8.43-77.76)
Bajo peso.	241 (7.8)
Normal.	1,560 (50.7)
Sobrepeso.	950 (30.9)
Obesidad grado 1.	233 (7.6)
Obesidad grado 2.	55 (1.8)
Obesidad grado 3.	35 (1.1)
Hallazgos clínicos, n (%)	
Fiebre.	1022 (32)
Adenomegalias.	358 (11.2)
Hepatoesplenomegalia.	457 (14.3)
0 hallazgos clínicos.	1834 (57.4)
1 hallazgos clínicos.	958 (30.0)
2 hallazgos clínicos.	324 (10.1)
3 hallazgos clínicos.	77 (2.4)
Distribución por grado de hiperferritinemia (ng/mL), mediana (rango intercuartílico), n (%)	852.2 (626.75 – 1368.7)
≤ 1,000 ng/mL	1,903 (59.6)
1,000 – 3,000 ng/mL	1,017 (31.9)
3,001 – 5,000 ng/mL	115 (3.6)
5001 – 7,000 ng/mL	50 (1.6)
≥ 7,000 ng/mL	108 (3.4)
Valores de los elementos de la citometría hemática, mediana (rango)	
Hemoglobina (gr/dL), n = 3172	10 (2.5-19.2)
Leucocitos (x10 ³ /μL), n = 3173	6.1 (0.1-430.1)

Conteo total de neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), $n = 3171$ Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), $n = 3171$ Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), $n = 3171$	3,960 (0-358.43) 1,015 (0-307.57) 191 (1-1,593)
Química sérica, mediana (rango) DHL (U/L), $n = 923$ Triglicéridos (mg/dL), $n = 1052$ Fibrinógeno (mg/dL), $n = 226$ Bilirrubina total (mg/dL), $n = 2509$ Bilirrubina directa (mg/dL), $n = 2508$ Bilirrubina indirecta (mg/dL), $n = 2508$ ALT (U/L), $n = 2499$ AST (U/L), $n = 2499$ Fosfatasa alcalina (U/L), $n = 2544$ Creatinina (mg/dL), $n = 3088$ PCR (mg/dL), $n = 1200$	279 (62-14,274) 160 (8-1131) 331.5 (35-953) 0.7 (0.14-61.6) 0.21 (0-33.7) 0.47 (0.02-30.97) 25.3 (0.5-8201) 28 (4-14,909) 120.5 (17-6638) 1.06 (0.04-31.8) 7.2 (0.01-43.3)
Número de diagnósticos, n (%) 1 2 3 4 ≥ 5	1,586 (49.7) 1,156 (36.2) 394 (12.3) 46 (1.4) 11 (0.3)
Diagnóstico principal, n (%) HLH Reumatológico. Malignidad hematológica. Malignidad sólida. Infección, no VIH. Infección por VIH. Sobrecarga de hierro Anemia hemolítica. Daño hepático. Falla renal. Otros.	52 (1.6) 319 (10.0) 450 (14.1) 355 (11.1) 832 (26.1) 18 (0.6) 196 (6.1) 51 (1.6) 207 (6.5) 596 (18.7) 117 (3.7)
Distribución por diagnósticos acumulados, n (%) HLH Reumatológico/auto inflamatorio, $n = 462$ (%) LEG SAAF LEG + SAAF Síndrome de Sjögren LEG + síndrome de Sjögren AR LEG + AR	52 (1.6) 142 (4.4) 3 (0.1) 37 (1.2) 5 (0.2) 4 (0.1) 43 (1.3) 6 (0.2)

Vasculitis	32 (1)
Enfermedad de Still	29 (0.9)
EII	28 (0.9)
Dermatomiositis	20 (0.6)
Otros	113 (3.5)
Malignidad, <i>n</i> = 1038 (%)	
Hematológica	596 (18.7)
Leucemia mieloide	135 (4.2)
LMA	113 (3.5)
LMC	22 (0.7)
Leucemia linfoide	119 (3.7)
LLA	115 (3.6)
LLC	6 (0.2)
Gamapatías monoclonales	70 (2.2)
Linfomas	229 (7.2)
Linfoma de Hodgkin	66 (2.1)
Linfoma No Hodgkin	163 (5.1)
Neoplasia hematológica, no clasificable	44 (1.4)
Sólida.	442 (13.8)
Ginecológico	24 (0.8)
Cáncer de mama.	27 (0.8)
Tumor gastrointestinal.	158 (4.9)
Cáncer de piel.	7 (0.2)
Aparato reproductor masculino.	56 (1.8)
Cáncer de pulmón.	20 (0.6)
Tumor genitourinario.	62 (1.9)
Musculoesquelético.	11 (0.3)
Endocrinológico.	30 (0.9)
Otros.	47 (1.5)
Infección no VIH (principal), <i>n</i> = 1224 (%)	
Bacteriana.	672 (21)
Viral.	136 (4.3)
Micobacteria.	63 (2)
Fúngica.	175 (5.5)
Parasitaria.	17 (0.5)
VIH.	164 (5.1)
Sobrecarga de hierro.	216 (6.8)
Anemia hemolítica.	107 (3.4)

Daño hepático, <i>n</i> = 451 (%)	
Cirrosis.	234 (7.3)
Esteatohepatitis.	41 (1.3)
Lesión hepática aguda.	75 (2.3)
Infiltración tumoral.	38 (1.2)
Otros.	63 (2)
Falla renal, <i>n</i> = 1354 (%)	
ERC, <i>n</i> = 1039	
Estadio 5.	744 (23.3)
LRA, <i>n</i> = 315	
Estadio 1.	77 (2.4)
Estadio 2.	64 (2.0)
Estadio 3.	174 (5.4)
Otros diagnósticos.	264 (8.3)

Abreviaturas:

ALT = alanina aminotransferasa, *AR* = artritis reumatoide, *AST* = aspartato aminotransferasa, *DHL* = deshidrogenasa láctica, *EII* = enfermedad inflamatoria intestinal, *ERC* = enfermedad renal crónica, *HLH* = linfocitosis hemofagocítica, *IMC* = índice de masa corporal (kilogramos/talla en metros²), *LLA* = leucemia linfoblástica aguda, *LLC* = leucemia linfocítica crónica, *LMA* = leucemia mieloide aguda, *LMC* = leucemia mieloide crónica, *LRA* = lesión renal aguda, *LEG* = lupus eritematoso generalizado, *PCR* = proteína C reactiva, *SAAF* = síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, *VIH* = virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Mediana de ferritina por diagnóstico principal

	Número de episodios (diagnóstico principal)	Mediana de ferritina en ng/mL (rango intercuartílico)	P
HLH	52	6,717.4 (3012-13,541)	< 0.01
Reumatológico/ auto inflamatorio	319	876.7 (621.9-1,424)	0.39
Malignidad hematológica	450	1,027 (663 – 1,730)	< 0.01
Malignidad sólida	355	791.6 (625 – 1,201)	0.02
Infección, no VIH	832	907.85 (652- 1,424)	< 0.01
Infección por VIH	18	971.3 (664 – 1,253.4)	0.78
Sobrecarga de hierro	196	1,239.6 (797.2 – 2,054.8)	< 0.01
Anemia hemolítica	51	896 (636 – 1,433.7)	0.69
Daño hepático	207	849.5 (635.4- 1,377.7)	0.803
Falla renal	596	679.9 (571 – 885.52)	< 0.01
Otros	117	740.8 (582.5- 1165.8)	< 0.01
<i>Abreviaturas: VIH = virus de la inmunodeficiencia humana, HLH: linfocitosis hemofagocítica.</i>			

Tabla 3. Comparaciones con diferencias estadísticamente significativas por diagnósticos principales

Parejas comparadas	P
HLH – Sobrecarga de hierro	< 0.01
HLH – Malignidad hematológica	< 0.01
HLH – Malignidad sólida	< 0.01
HLH – Infección no VIH	< 0.01
HLH – Infección por VIH	< 0.01
HLH – Anemia hemolítica	< 0.01
HLH – Falla renal	< 0.01
HLH – Reumatológico	< 0.01
HLH – Daño hepático	< 0.01
Reumatológico – Sobrecarga de hierro	< 0.01
Infección no VIH – Sobrecarga de hierro	< 0.01
Daño hepático – Sobrecarga de hierro	< 0.01
Malignidad sólida – Sobrecarga de hierro	< 0.01
Malignidad hematológica – Malignidad sólida	< 0.01
Malignidad hematológica – Falla renal	< 0.01
Falla renal – Sobrecarga de hierro	< 0.01
Falla renal – Infección no VIH	< 0.01
Falla renal – Anemia hemolítica	< 0.01
Falla renal – Reumatológico	< 0.01
Falla renal – Daño hepático	< 0.01
Falla renal – Malignidad sólida	< 0.01

Tabla 4. Mediana de ferritina por número de diagnósticos

Número de diagnósticos	Número de episodios (%)	Mediana de ferritina ng/mL (rango intercuartílico)	P
1	1,586 (49.67%)	753.15 (590-1,131)	0.93
2	1,156 (36.20%)	928 (649-1,455)	< 0.01
3	394 (12.34%)	1,175 (719-2117)	< 0.01
≥ 4	57 (1.78%)	2,081 (982-6284)	< 0.01

Tabla 5. Mediana de ferritina por grupo de diagnóstico principal, con hiperferritinemia extrema

<i>N</i> = 79	Número de episodios (diagnóstico principal)	Mediana de ferritina ng/mL (rango intercuartílico)	P
Infección, no VIH	22 (27.8)	15,000 (12,667 – 15,000)	0.726
HLH	20 (25.3)	15,000 (11,214.6 – 15,000)	0.642
Malignidad hematológica	14 (17.7)	15,000 (11,526.4 – 15,000)	0.586
Reumatológico/ auto inflamatorio	7 (8.9)	15,000 (15,000 – 15,000)	0.192
Daño hepático	5 (6.3)	15,000 (14,240.3 – 15,000)	0.360
Malignidad sólida	3 (3.79)	15,000 (10,319 – 15,000)	0.914
Sobrecarga de hierro	3 (3.79)	12,238.6 (11,327 – 15,000)	0.171
Falla renal	2 (2.53)	15,000 (15,000 – 15,000)	0.11
Otros	2 (2.53)	11,350 (10,301 – 15,000)	0.389
Anemia hemolítica	1 (1.26)	15,000	0.633

Abreviaturas: VIH = virus de la inmunodeficiencia humana, HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica.

Tabla 6. Mediana de ferritina por IMC

Clasificación por IMC	Número de episodios	Mediana de ferritina ng/mL (rango intercuartílico)	P
IMC bajo	241	904.8 (634.5 – 1,415.8)	0.167
IMC normal	1,560	834 (619 – 1,328.2)	0.103
Sobrepeso	950	874.25 (641.4 – 1417)	0.055
Obesidad grado 1	233	839.5 (613.1 – 1403.5)	0.985
Obesidad grado 2	55	659.5 (582.2 – 1,025)	0.011
Obesidad grado 3	35	744.5 (612.2 – 1140.2)	0.295

ANEXO 2. FIGURAS

Figura 1. Niveles de ferritina sérica en 3193 determinaciones

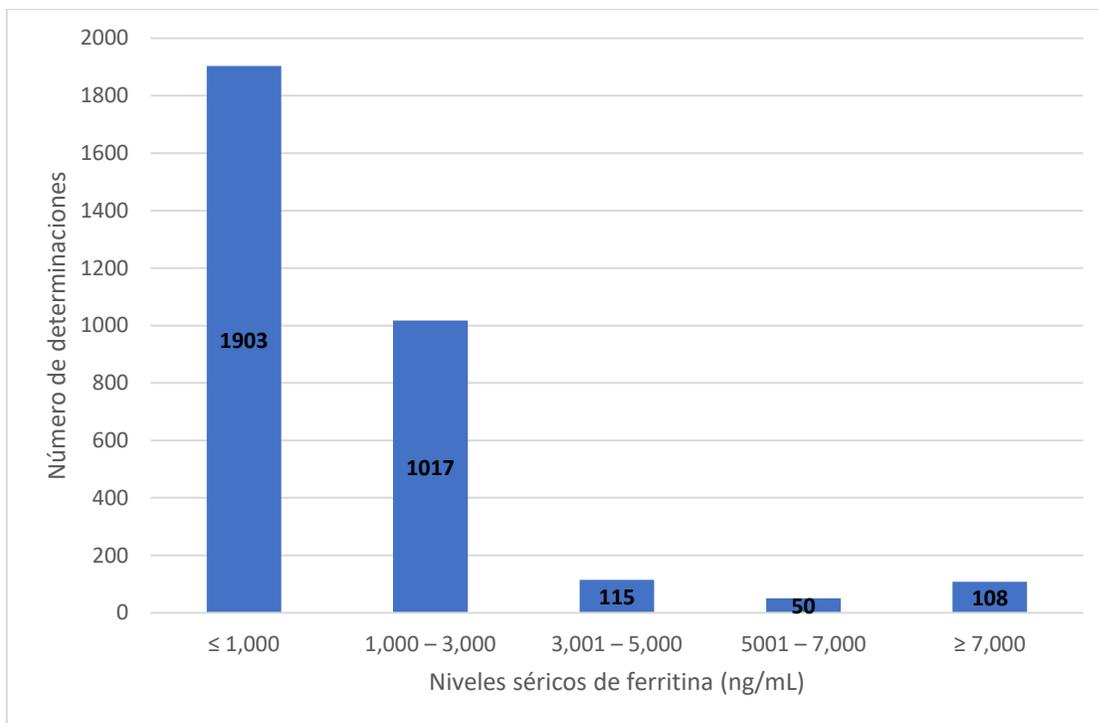


Figura 2. Análisis univariado de supervivencia global (curva de Kaplan Meier) según niveles de ferritina

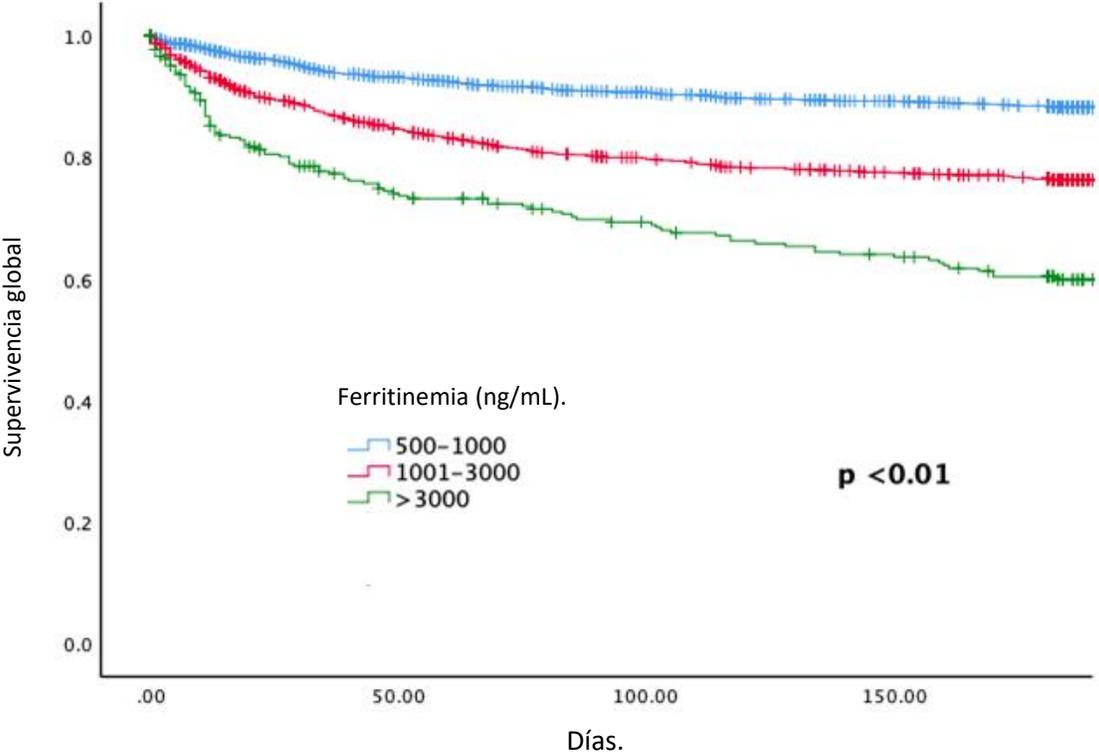
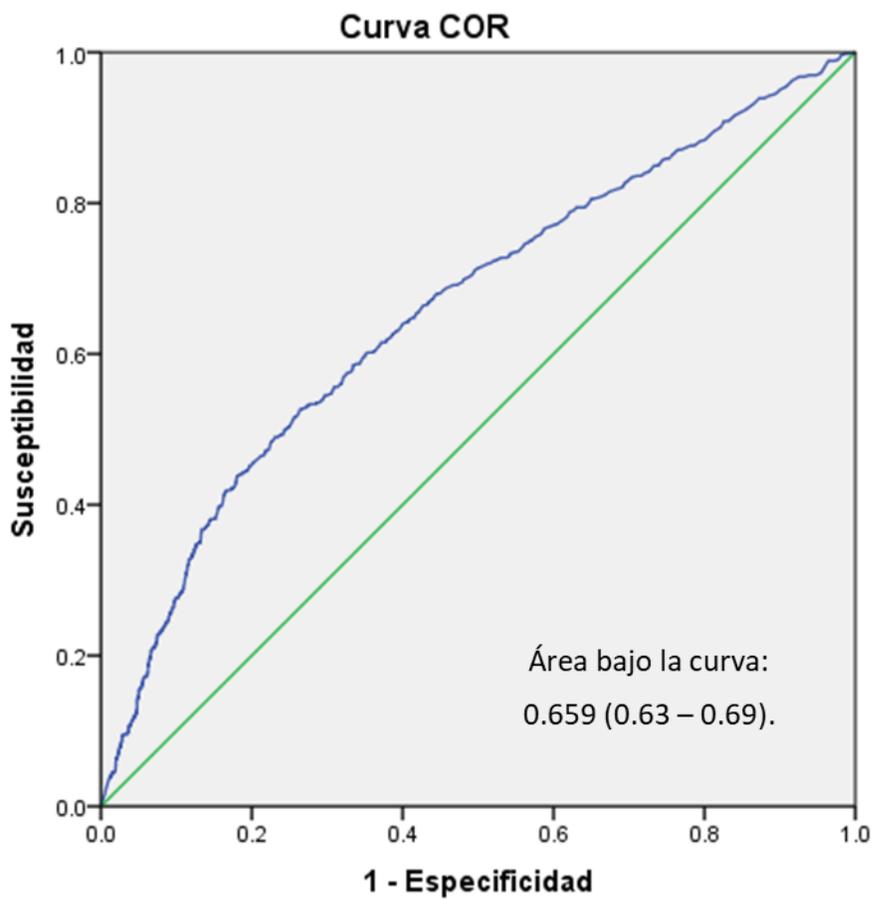


Figura 3. Curva ROC de índice de ferritina para predicción de muerte



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.