

Uso de ferritina como biomarcador en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas: revisión de la literatura

Use of ferritin as a biomarker in systemic autoimmune rheumatic diseases: literature review

Wilfredo Antonio Rivera-Martínez¹ ; María Eugenia Casanova-Valderrama² 

¹ Residente de primer año de endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia. Correo electrónico: antonioriveramartinez@gmail.com

² Médica Internista. DIME clínica Neurocardiovascular. Docente del programa de Medicina Interna. Facultad de Ciencias de la Salud. Grupo de Investigación GIM1. Universidad Libre. Cali. Colombia.

Fecha de recibido: 23 de julio de 2023 - Fecha de aceptado: 9 de marzo de 2024

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

La ferritina sérica además de ser un biomarcador tradicional de las reservas de hierro se ha constituido en indicador de respuesta inflamatoria de uso cada vez más frecuente, especialmente en el contexto de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas que tienen una prevalencia cercana al 5 %, en las cuales múltiples biomarcadores se han utilizado para definir criterios clasificatorios, actividad, pronóstico y respuesta al tratamiento. Se realizó una revisión narrativa a partir de una búsqueda en agosto de 2022, en las bases de datos: Medline, ScienceDirect, SciELO, con el objetivo de revisar la evidencia sobre aplicabilidad y utilidad de evaluar ferritina sérica en estas enfermedades. El tamizaje en fiebre de origen desconocido, establecer riesgo de hiperuricemia y de crisis en gota, actividad de la enfermedad en Artritis reumatoide y Lupus eritematoso sistémico, y el pronóstico de los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas en enfermedad por coronavirus son los usos potenciales de la ferritina sérica en reumatología.

Palabras clave: Ferritina. Biomarcador. Enfermedades reumáticas. Enfermedad autoinmune.

¿Cómo citar este artículo? Rivera-Martínez WA, Casanova-Valderrama ME. Uso de ferritina como biomarcador en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas: revisión de la literatura. MÉD.UIS. 2024;37(2): 109-119. DOI:<https://doi.org/10.18273/revmed.v37n2-2024009>

Abstract

Serum ferritin, in addition to being a traditional biomarker of iron reserves, is an indicator of inflammatory response, increasingly used especially in the context of systemic autoimmune rheumatic diseases that have a prevalence close to 5 %, in which multiple biomarkers have been used to define classification criteria, activity, prognosis, and response to treatment. A narrative review was carried out from a search in August 2022, of the databases: Medline, ScienceDirect and SciELO, with the aim of reviewing the evidence on the applicability and utility of evaluating serum ferritin in these diseases. Screening for fever of unknown origin, establishing risk of hyperuricemia and gout crises, disease activity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, and the prognosis of patients with systemic autoimmune rheumatic diseases in coronavirus disease are the potential uses of serum ferritin in rheumatology.

Keywords: Ferritins. Biochemical marker. Rheumatic diseases. Autoimmune diseases.

Introducción

Fisiología

La ferritina es una proteína que se une al hierro y permite su almacenamiento intracelular, luego de ser convertido a hierro ferroso (Fe^{2+}) por la citocromo B duodenal para permitir su ingreso al enterocito¹. Su estructura proteica protege el hierro que se encuentra en su interior, cuando esta está vacía se denomina apoferritina y tiene un tamaño aproximado de 440 kilodaltons, una vez se adhiere hierro puede alcanzar los 900 kilodaltons, formando la holo ferritina^{2,3}. Está compuesta de 24 monómeros de tipo ligero (L) y pesado (H), la subunidad L se encuentra fundamentalmente en hígado, bazo y médula ósea³, mientras que la subunidad H es la predominante en corazón⁴. Se encarga de guardar el hierro en su forma no tóxica para evitar la formación de radicales hidroxilo al reaccionar con H_2O_2 , una manera que usan los neutrófilos y macrófagos para eliminar los compuestos fagocitados⁵.

Su función principal es mantener un balance en los niveles fisiológicos de hierro. Es un marcador importante de la carencia de este mineral, pero también, en caso de exceso su valor se eleva y tiende a depositarse como hemosiderina en los macrófagos⁶. En presencia de partículas bacterianas como el lipopolisacárido y de la secreción de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas 1β , 6, 18 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF), en infecciones virales y otros procesos inflamatorios, la hormona hepcidina controla los niveles intracelulares de hierro por su acción sobre la ferroporfina 1, aumentando la fracción del hierro unida a la ferritina en hepatocitos

y macrófagos. Esta sobrecarga de hierro aumenta la traducción de ferritina por la proteína de respuesta al hierro^{4,5,6}. Además, muchos otros factores hormonales (hormona tiroidea y cortisol), prostaglandinas, segundos mensajeros, hipoxia, isquemia e hiperoxia tienen un papel en los niveles de la Ferritina Sérica (FS) (ver Figura 1).

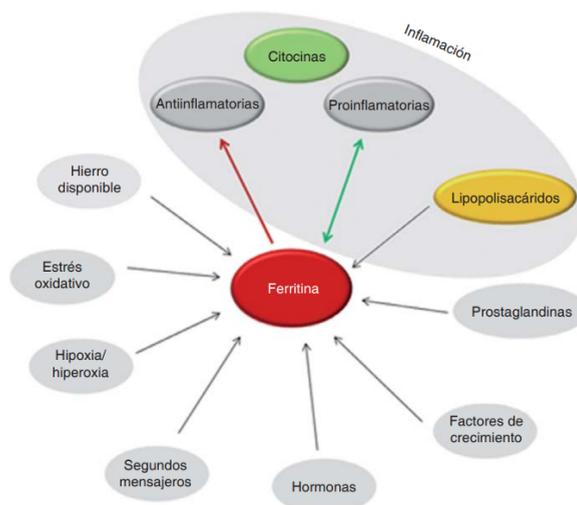


Figura 1. Mecanismos de control de la expresión de ferritina: Los niveles de FS se regulan en respuesta a múltiples variables que modifican transcripcional y postranscripcionalmente su secreción, la cual a su vez estimula la liberación de citoquinas antiinflamatorias.

Fuente: Tomado de: Esper RC, Pérez CP, Denise A, Mendoza Z, Martín J, Márquez M, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Rev Asoc Mex Med Crít Ter Intensiva 2015;29(3), 157-166.

A la subunidad H se le ha atribuido una acción inmunomoduladora, al disminuir la captación por la transferrina del hierro, necesario para la proliferación y diferenciación celular, disminuye la blastogénesis, la mielopoyesis y la activación de los linfocitos $\text{T}^3,5$.

La ferritina se encuentra principalmente en el citosol del hígado, bazo, médula ósea y músculo esquelético, una fracción es liberada al plasma y su medición se ha utilizado como marcador de deprivación de hierro así como reactante de fase aguda^{6,7}. Se han establecido valores normales para la FS, no obstante incluso en población sana pueden ser variables de acuerdo a la edad, raza, género y altura sobre el nivel del mar del sitio de residencia (mayor en zonas de altura). Se han establecido como rangos normales 30 y 300 mg/L en hombres y entre 15 y 200 mg/L en mujeres^{2,8}.

La FS se encuentra elevada en enfermedades como la sarcopenia del paciente anciano, infecciones, trastornos metabólicos, inflamatorios, aún más en pacientes críticos, incluso en condiciones fisiológicas^{1,3}. La medición de FS es frecuente en la práctica clínica, sin embargo, dado que estos niveles pueden modificarse por múltiples causas, especialmente aquellas que guardan relación con la inflamación, es necesario que se solicite como biomarcador solo en contextos específicos, como la valoración del pronóstico de actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento, progresión y mortalidad, entre otros⁶. Por tanto el objetivo de esta revisión es identificar la verdadera utilidad y la aplicabilidad de la FS en Enfermedades Reumáticas Autoinmunes sistémicas (ERAS).

Ferritina e inmunidad

La ferritina es una de las proteínas plasmáticas que actúan como reactantes de fase aguda positiva, aumentando su secreción hepática en respuesta a lesiones tisulares, traumatismos, infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias^{4, 7, 9}. La elevación de la ferritina tiene un pico entre las primeras 24-48 horas luego de la respuesta inflamatoria⁹, la mayor parte como monómeros H buscando reducir la cantidad de hierro disponible para reaccionar con radicales libres, retardar y modular la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B, disminuir la mielopoyesis y la activación de linfocitos T^{3,4}. La ferritina H, mediante retroalimentación negativa sobre su cofactor, el receptor de quimioquina 4 CXC (CXCR4), limita la activación de proteínas quinasa activadoras de mitogénesis (MAPK), esto, a su vez, posteriormente en las vías de señalización conduce a una menor proliferación, diferenciación y migración de células inflamatorias, así como a la síntesis y liberación de IL-10, una citoquina antiinflamatoria^{10, 11}. A parte, puede activar vías de

señalización inflamatorias por medio de proteínas TIM-2 (T-cell/Transmembrane immunoglobulin and mucin domain), que permiten la liberación de IL-1B, óxido nítrico sintetasa inducible y otros mediadores inflamatorios, por medio del NF-κB, activado en la vía de las proteínas quinasa³. Estos mecanismos inflamatorios están presentes en las ERAS e impactan en los niveles de FS.

Metodología

En agosto de 2022 se realizó una revisión crítica de la literatura científica explorando las bases de datos Medline con la fórmula: (“ferritin” [Title/Abstract] AND (“rheumatic diseases” [Title/Abstract] OR “autoimmune diseases” [Title/Abstract]) AND (“biochemical marker” [Title/Abstract])) y además los buscadores específicos: SCIENCE DIRECT, SCIELO. Se emplearon como criterios de inclusión: Artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y guías de práctica clínica; estudios en humanos; mayores de 18 años; publicados hasta el año 2022 en idioma español o inglés. La selección de los artículos inició con un tamizaje del título y resumen de cada uno, eliminando los duplicados, los no disponibles y aquellos que correspondían a resúmenes de congreso. Luego se descargaron los manuscritos y se realizó una lectura crítica del texto completo de los artículos seleccionados, aplicando el criterio de selección de pertinencia, en el que los resultados de cada estudio sean útiles para definir una utilidad del uso de la FS en el estudio de ERAS. De esta manera, de los 1279 artículos encontrados en la búsqueda inicial, 47 se eligieron para construir el texto de la revisión.

Desarrollo del tema

Utilidad de la ferritina en enfermedades reumáticas

Las ERAS son un grupo de enfermedades con una fisiopatología autoinmune que conlleva al compromiso de más de un sistema orgánico¹². Su frecuencia depende de la población evaluada, la edad y el sexo, variando entre el 1 y el 6%¹³. Tradicionalmente, la FS menor a 20 µg/L se ha empleado para captar de forma confiable la población con déficit de hierro, mientras cifras mayores a 100 µg/L lo excluyen¹⁴. Sin embargo, queda una zona gris entre 20 µg/L y 100 µg/L donde el hecho de que la ferritina sea un

reactante de fase aguda puede generar incrementos en sus niveles en medio de depósitos deficientes de hierro¹⁵. Los estudios que se obtuvieron utilizan valores de referencia variables, no obstante en ERAS su utilidad es aún mayor con cifras superiores a 500 µg/L e incluso de 1000 µg/L en los síndromes hiperferritínicos¹⁶⁻²². A continuación se describe la información encontrada sobre la medición de FS en distintos contextos de ERAS.

Fiebre de origen desconocido

En la actualidad la Fiebre de Origen Desconocido (FOD) se define como una temperatura de al menos 38,3 °C, de 3 días de estudio en pacientes hospitalizados o en 3 consultas ambulatorias, según el estudio multicéntrico prospectivo realizado por Durack et al.²³, con el cual se modificó la definición original propuesta por Petersdorf et al.²⁴. La FOD tiene una relación importante con las ERAS, dado que aproximadamente estas representan un cuarto de las etiologías que finalmente se descubren y es indispensable considerarlas en el diagnóstico diferencial con otras entidades como infecciones y neoplasias^{25,26}.

Dentro de los exámenes iniciales para el estudio del paciente con FOD existe evidencia de que la FS puede contribuir en el diagnóstico etiológico y disminuir el número de pruebas necesarias de mayor costo y menos disponibles. Liu et al.¹⁷ condujeron un estudio observacional en China que incluyó 383 pacientes con FOD, de ellos se llegó al diagnóstico en 325 (84,9 %), mientras que para 58 (15,1 %) la causa fue desconocida al final. Se utilizaron marcadores inflamatorios para establecer su capacidad de distinguir entre causas infecciosas (33,9%), neoplasias (21,1%), enfermedades misceláneas (4,7 %) y ERAS (25,1 %), Enfermedad de Still del Adulto (ESA 17%), lupus eritematoso sistémico (2,1 %), síndrome de Sjögren y artritis reumatoide (1,3 %), poliarteritis nodosa y vasculitis (0,5 %), enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad no diferenciada del tejido conectivo y polimiositis (0,8 %). Los resultados mostraron que la FS permitió diferenciar el grupo de pacientes con enfermedad infecciosa con niveles más bajos que las neoplasias ($p = 0,029$) y las enfermedades reumatológicas autoinmunes ($p = 0,032$). La FS permitió identificar las causas no infecciosas con una sensibilidad de 62 % y una especificidad de 83 %.

Previamente Efstathiou et al.²⁶, en un estudio de cohorte prospectiva en Grecia evaluaron 33

marcadores clínicos y de laboratorio, incluida la FS. De los 112 pacientes con FOD estudiados, en 79,5 % se llegó al diagnóstico (LES 8 %, ESA 6,3 %, polimialgia reumática 1,8 %, vasculitis 13,4 %) y una Proteína C Reactiva (PCR) mayor a 60 mg/L, eosinófilos menores a 40/mm³ y FS menor a 500 µg/L se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de infección. Tener 2 o más de estos marcadores predijeron el diagnóstico de infección con una sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de 91,4 %, 92,3 %, 86,5 % y 95,2 %, respectivamente. Con hallazgos similares Kim et al.²⁷ en Korea en un estudio retrospectivo con 77 pacientes con FOD encontraron que las causas malignas ($p = 0,049$) y las ERAS ($p = 0,04$) tenían un valor de FS significativamente más alto que los pacientes con una causa infecciosa. Además, un valor < 537 ng/mL permitió identificar las enfermedades infecciosas con una sensibilidad de 63,2 %, especificidad de 70 % y un valor predictivo positivo del 88,9 %.

La posible explicación a lo encontrado indica que los niveles marcadamente elevados de la FS no se atribuyen a una reacción de fase aguda, como las que ocurren en los primeros días de pacientes con FOD, sino más bien son muestra de cómo en presencia de inflamación crónica la producción hepática de hepcidina disminuye la utilización de hierro sérico al suprimir la absorción intestinal y la fagocitosis de hierro por los macrófagos, lo que conduce a un aumento de la ferritina sérica en enfermedades inflamatorias crónicas como las ERAS²⁵.

Por otra parte, el uso de marcadores inflamatorios como la FS puede aportar a la toma de decisiones sobre el requerimiento de estudios adicionales. Okuyucu et al.²⁸ evaluaron una población de 76 pacientes con FOD en Turquía y la ferritina elevada ($p = 0,008$), al igual que velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, linfopenia, neutrofilia, leucocitosis y duración de la fiebre menor a 3 meses, se asociaron a un beneficio en la realización de una Tomografía con Emisión de Positrones (TEP) con 2-[18F]-fluoro-2-Deoxi-D-glucosa (FDG) para aumentar la probabilidad de diagnóstico final.

Finalmente, en los niveles de ferritina sérica mayores a 1000 ng/mL se consideran 4 causas más probables de lo que se ha conocido como síndrome hiperferritínico²⁹: shock séptico³⁰, síndrome de activación de macrófagos (SAM)^{16,31}, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc)³² y

ESA³³⁻³⁶, siendo esta última la que ha sido objeto de mayor investigación con el fin de establecer su identificación. Sin embargo, considerando que estas entidades, a excepción del shock séptico, son muy

infrecuentes (ver [Tabla 1](#)), su tamizaje no constituye una indicación de primera mano en el SOD y su estudio debe reservarse luego de excluir todas las otras causas.

Tabla 1. Frecuencia de presentación de los síndromes hiperferritinémicos

Entidad	Incidencia	Prevalencia	Referencia
Sepsis y shock séptico	Sepsis: 677 por cada 100.000 habitantes	Shock séptico: 18,6-20,9 por cada 1.000 hospitalizaciones	(17)(18)
SAF catastrófico	Menor al 1 % de los casos de SAF (0,75-2,6 por 100.000 habitantes año)	Menor al 1 % de los casos de SAF (6,19-50 por 100.000 habitantes)	(19)(20)
ESA	0,16-0,4 por 100.000 habitantes año	1-34 casos por cada 1 millón de habitantes	(21)
SAM	No conocido	10-15 % en pacientes con ESA, 0,9-9 % en LES, 1,1 % en enfermedad de Kawasaki	(16)(22)

SAF: Síndrome Antifosfolípido. ESA: Enfermedad de Still del Adulto. SAM: Síndrome de Activación de Macrófagos.

Fuente: autores.

Crisis gotosa

Estudios iniciales permitieron establecer una relación entre los niveles de la FS y los de ácido úrico. La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III, realizada entre 1988 y 1994, evaluó en Estados Unidos 4932 mujeres y 4794 hombres sanos, encontrando que las concentraciones de FS se correlacionaron con los niveles de ácido úrico ($p < 0,001$), independiente del género, edad, raza/grupo étnico, masa corporal o consumo de alcohol³⁷. Resultados similares se observaron en la población asiática. La Encuesta de Salud y Nutrición de China en 2009, estudió 7946 adultos sanos, hallando que aquellos con las concentraciones de ferritina en el cuartil más alto tenían cifras más elevadas de ácido úrico ($p < 0,001$), pero además, mayor riesgo de hiperuricemia ($p < 0,001$)³⁸.

En los últimos años se ha notado además un mayor riesgo de sufrir una crisis gotosa con niveles elevados de ferritina³⁹. En un metaanálisis que comparó 10 727 personas sin gota y 389 pacientes con gota, la mayoría de origen europeo o africanoamericano, y en menor proporción latinoamericano, se evidenció asociación entre la elevación del ácido úrico sérico por cada incremento de 10 ng/mL de FS ($p < 0,00$), así como una asociación entre los niveles de FS y los casos de gota ($p = < 0,00$) en las poblaciones de Nueva Zelanda y Estados Unidos, y con el número de crisis gotosas por año, no así entre estas últimas con los niveles de PCR y ácido úrico³⁹. De tal manera que la ferritina se convierte

en un marcador que puede distinguir individuos en riesgo de tener hiperuricemia y en aquellos que ya tienen gota el riesgo de crisis por año.

Se plantea que la Xantina oxidasa es la única fuente de ácido úrico en humanos y que al actuar como quelante de metales evita el estrés oxidativo mediado por hierro. Se ha observado que la elevación aguda del hierro/ferritina, tanto en roedores como en humanos, conduce un incremento significativo del ácido úrico, no al contrario³⁹⁻⁴¹. Asimismo, el consumo de alimentos ricos en hierro es el principal desencadenante de los brotes de gota, tal como se ha reportado, el 62,5 % de las veces con mariscos/pescados y en el 35,2 % con carne roja⁴².

Artritis reumatoide

La acumulación de hierro puede favorecer la producción de radicales libres y una reducción de los niveles de antioxidantes en plasma por medio de la acción de la peroxidación lipídica. Esto lleva a acumulación de lípidos en células lisas y endoteliales arteriales, restringe la salida de los macrófagos de la pared arterial y así promueve la arterioesclerosis y el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos, por tanto, los marcadores ferrocinéticos podrían actuar como factores potenciales de riesgo cardiovascular en la población general⁴³. Esto se corroboró también en el estudio de Hannawi et al.⁴⁴ en una población de 216 pacientes con AR, libres de enfermedad aterosclerótica previa, en Emiratos Árabes Unidos.

A parte de otras variables, tanto los niveles de FS ($p = 0,000$) como de transferrina ($p = 0,001$) se correlacionaron directamente con el grosor de la íntima media carotídea medido por ecografía, un buen marcador no invasivo de aterosclerosis.

El otro uso potencial de la FS en AR permite diferenciar los pacientes con anemia asociada a déficit de hierro de los que tienen anemia de las enfermedades crónicas. Entre el 33 y 60 % de los pacientes con AR tienen anemia, de ellos 60 a 80 % son de tipo enfermedad crónica y en esos casos la hemoglobina se correlaciona con mayor discapacidad, inflamación, daño, dolor articular y marcadores de actividad como DAS-28 (Disease Activity Score-28)^{15,45}. La importancia de medir la FS radica en que como se ha expresado, el hierro en condiciones de inflamación aumenta la liberación de radicales libres, por tanto, antes de suplementar hierro se debe corroborar la deficiencia¹⁶. Se han utilizado parámetros como la hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, ancho de distribución eritrocitaria y la capacidad total de unión al hierro, pese a que tienen una pobre capacidad de distinguir con fiabilidad las dos entidades^{46,47}.

Como se mencionó antes, un rango de FS menor a 20 $\mu\text{g/L}$ o mayor a 100 $\mu\text{g/L}$ es confiable para distinguir los pacientes con deficiencia de hierro de los que no¹⁵, pero valores entre esas dos cifras podrían no reflejar suplencia de hierro, sino más bien una elevación asociada a la inflamación¹⁶. De esta disyuntiva nació el índice del receptor soluble de transferrina-ferritina (sTfR/Ferritina) propuesto por Punnonen en 1997⁴⁸. El sTfR es el receptor de la superficie celular de los eritrocitos, que permite la internalización del hierro, en contexto de deficiencia de hierro aumenta su fracción libre. El índice sTfR en sus estudios de validación ha logrado una sensibilidad hasta de 100 % y una especificidad de 98 % para identificar los pacientes con deficiencia de hierro, muy cerca del gold estándar (biopsia de médula ósea)⁴⁷. En AR también se ha utilizado el índice sTfR, con un puntaje menor a 1,5 se clasifican los paciente con anemia de enfermedad crónica pura y por encima de 1,5 se encuentra anemia de enfermedad crónica con deficiencia de hierro coexistente en el 80 % de los casos¹⁶.

Lupus Eritematoso Sistémico

En LES, se ha planteado el papel de la ferritina como biomarcador de actividad de la enfermedad en la nefritis lúpica. Gantait *et al*⁴⁹ compararon los niveles de FS de dos grupos con diagnóstico de lupus, con y sin nefritis lúpica, no encontraron diferencias entre ellos pero la FS presentó una correlación positiva significativa con las puntuaciones de rSLEDAI ($p < 0,01$), SLEDAI ($p < 0,001$) y niveles de anticuerpos anti-ds ADN ($p = 0,013$).

Estos hallazgos son compatibles con lo reportado por Zandman *et al* en 2013⁵⁰, quienes encontraron hiperferritinemia en 18,6 %, de una cohorte de 274 pacientes y correlación significativa entre la puntuación ECLAM y la FS ($p = 0,04$), mientras que la puntuación SLEDAI no tuvo asociación ($p = 0,1$). Asimismo, la hiperferritinemia se correlacionó con positividad serológica para anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticuerpos anti cardiolipina IgM) y con trombocitopenia. Es de destacar que en casos correlacionados con situaciones que aumentan comorbilidad en LES como en el SAM, se ha observado elevación marcada de la FS, que en conjunto con los cuatro parámetros de laboratorio requeridos para la clasificación de 2016 (AST, plaquetas, triglicéridos y fibrinógeno), permiten una evaluación rápida y predicción del pronóstico de la enfermedad⁵¹.

En un estudio de casos y controles publicado en 2003⁵², en el cual se evaluaron 72 pacientes, y se consideró casos aquellos que cursaran con diagnóstico de LES y controles a quienes tuvieran AR, se reportó que los niveles de FS en pacientes con LES fueron más altos ($p < 0,001$). Los investigadores publicaron además una diferencia significativa en niveles de FS antes y después del tratamiento; se observó también que los pacientes con puntajes SLEDAI mayor o igual a 11 presentaron niveles de FS más elevados. Lo mencionado orienta a considerar el uso de la ferritina como marcador inflamatorio correlacionable con la actividad del LES.

Kunireddy *et al*⁵³, reportaron en 2017 un estudio de casos y controles donde evaluaron niveles séricos de hepcidina y ferritina en pacientes con LES que presentaban anemia relacionada a inflamación, este equipo de investigadores encontraron un aumento

significativo tanto de hepcidina ($p < 0,0001$) como de ferritina ($p < 0,0001$) y establecieron a su vez una correlación positiva significativa entre ambos ($r = 0,711$). Los datos anteriores concluyen que estos dos marcadores en contexto de anemia tienen alto potencial para evaluar la actividad de la enfermedad, que va de la mano con los hallazgos de 2001 expuestos por Lim et al⁵⁴, relacionado directamente con la necesidad de disponer de pruebas de laboratorio que permitan determinar un estado inflamatorio y predecir por tanto posibles complicaciones.

En búsqueda de establecer marcadores inflamatorios correlacionados con LES y su estado activo, Vanarsa et al⁵⁵ estudiaron 28 pacientes que presentaron niveles de ferritina y transferrina elevados en orina y encontraron que estos valores son dependientes de la actividad del LES, en comparación con los controles evaluados. Lo anterior se relaciona con los hallazgos de Orbach et al⁵⁶ que describen la hiperferritinemia como un marcador inflamatorio de relevancia sustancial no solo en el diagnóstico sino durante seguimiento y pronóstico de ERAS, principalmente LES, lo que destaca también su utilidad dentro del análisis clínico.

El grupo de Vandana et al⁵⁷, observó en 90 pacientes con diagnóstico de LES activo, correlación positiva entre niveles de FS y puntuaciones SLEDAI ($p = 0,0124$) y la positividad anti-ds DNA ($p < 0,0001$); a su vez observaron niveles de FS relacionados inversamente con los niveles de hemoglobina ($p = 0,0001$) y niveles de C3 ($p = 0,0034$), lo cual permitiría realizar un análisis incluso en materia de tratamiento y modificaciones de pautas acorde a la respuesta clínica y bioquímica de los pacientes.

Pronóstico de pacientes con enfermedades reumáticas con COVID-19

Se ha reportado que los niveles de FS están elevados en 25 a 75 % de los pacientes con ERAS que tuvieron COVID-19, con una media 2,7 veces superior al límite superior normal^{58,59}. Por lo tanto se ha utilizado la FS en puntajes de hiperinflamación, se define su elevación, asociada a la de otros biomarcadores como predictores de resultados en infección por COVID-19. Fredi et al⁵⁹ valoraron en pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 los niveles incrementados en al menos dos de tres de: FS, lactato deshidrogenasa y dímero D (mayores a 500 ng/mL, 300 U/L, 1000 ng/

mL, respectivamente), no encontraron diferencia en duración de ingreso hospitalario, puntaje radiológico de Brixia o requerimiento de uso de terapias entre los que tenían hiperinflamación de los que no. Tampoco hubo diferencia entre los niveles de ferritina entre pacientes con enfermedades reumáticas versus la población general. En otro estudio, Hsu et al⁶⁰ utilizaron un puntaje de hiperinflamación compuesto por 6 dominios, en los que la ferritina mayor a 500 representaba la activación de macrófagos. Los pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 tuvieron con mayor frecuencia 2 o más puntos en relación con la población general y un mayor riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, pero no hubo diferencia en mortalidad. La FS por sí sola no fue distinta entre las dos poblaciones.

En cuanto a mortalidad específicamente, Santos et al⁶¹ en un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con enfermedades reumáticas de base hospitalizados con COVID-19 compararon distintos marcadores pronósticos entre los individuos que sobrevivieron³⁶ contra los que fallecieron¹⁰. La FS fue significativamente más alta entre los fallecidos por COVID-19 (1026 $\mu\text{g/L}$ frente a 861,3 $\mu\text{g/L}$ $p = 0,04$). Por el momento la evidencia del uso de ferritina sérica como marcador pronóstico en pacientes con enfermedades autoinmunes reumáticas y COVID-19 es dispar. Si se considera su medición debe asociarse a otros marcadores como puntajes de riesgo para aumentar su rendimiento individual.

Conclusión

La FS es un estudio de laboratorio de uso común por el personal médico en distintos entornos clínicos, a pesar de eso, al revisar la evidencia en la literatura, su beneficio en el estudio de pacientes con ERAS solo muestra utilidad en algunas indicaciones específicas. Por ejemplo, en el estudio de FOD y como factor pronóstico en infección por COVID-19, donde se ha utilizado junto a otros marcadores en puntajes, en los que aún queda por demostrar su reproducibilidad en distintas poblaciones. Por su parte, estudios iniciales han mostrado su aplicabilidad como medición individual para identificar individuos con riesgo de desarrollar hiperuricemia o crisis gotosa, así también, en artritis reumatoide como factor de riesgo cardiovascular o para diferenciar entre anemia

de enfermedad crónica ferropénica, y en LES como marcador de actividad, detección de complicaciones o como marcador pronóstico en el seguimiento,

tal como se describe en la Figura 2. Se esperan en el futuro más investigaciones que comprueben y validen estos resultados.

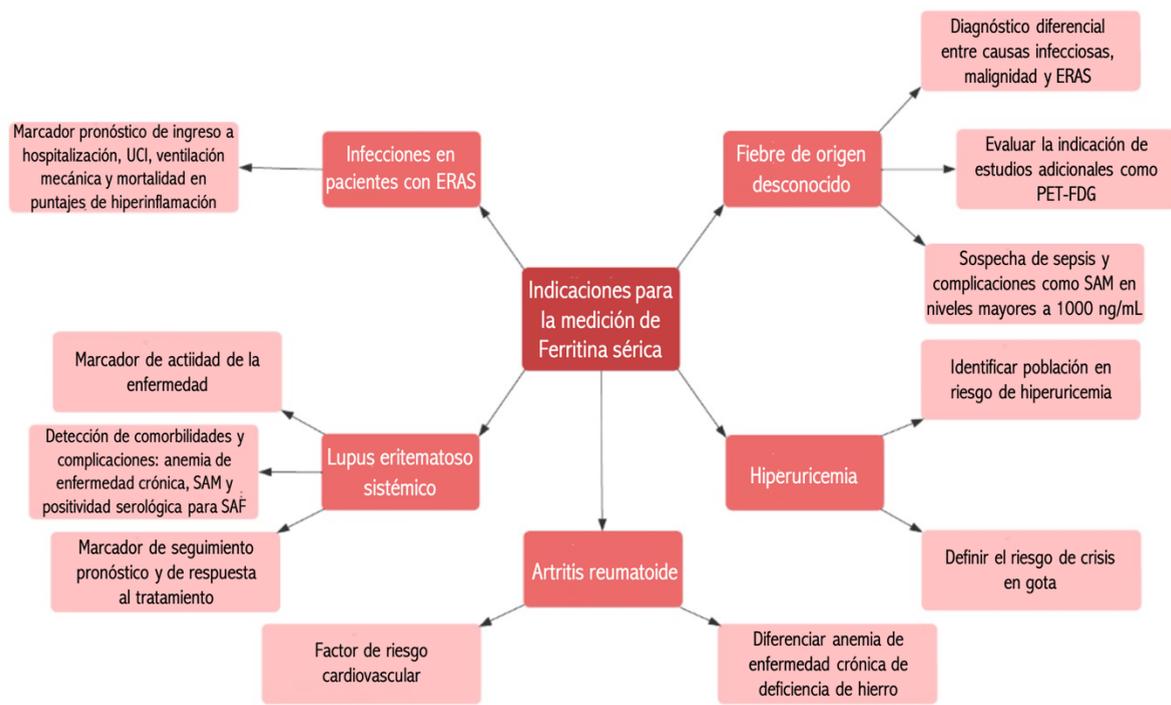


Figura 2. Flujograma de las indicaciones en la práctica clínica para el uso de la ferritina. ERAS: Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas. PET-FDG: Tomografía con Emisión de Positrones con 2-[18F]- fluoro-2-Deoxi-D-glucosa. SAM: Síndrome de Activación Macrofágica. SAF: Síndrome Antifosfolípidos. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Fuente: autores.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Kowdley K V., Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020;16(5):177.
2. Campuzano-Maya G. Estudio del paciente con hiperferritinemia. Med. Lab. 2017;23(9-10):411-42.
3. Carrillo R, Peña C, Zepeda A, Meza J, Neri R, Meza C, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2015;29(3):157-166.
4. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida

5. R, Alrais M, et al. Ferritin—from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. J Autoimmun. 2022;126:102778.
6. Slaats J, ten Oever J, Van de Veerdonk FL, Netea MG. IL-1β/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. PLoS Pathog. 2016;12(12):1-13.
7. Ruscitti P, Di Cola I, Di Muzio C, Italiano N, Ursini F, Giacomelli R, et al. Expanding the spectrum of the hyperferritinemic syndrome, from pathogenic mechanisms to clinical observations, and therapeutic implications. Autoimmun Rev. 2022;21(7):103114.
8. González LA, Molina Restrepo JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio Laboratory evaluation of inflammation. Rev Colomb Reumatol. 2010;17(1):35-47.
9. Paredes Ynga AA, Palomino Paz F, Florintin E, Castillo Sayán OA, Mujica Alban EC, Lujan Reyner

- A, et al. Ferritina sérica en mujeres de 15-30 años a nivel del mar y en la altura. *Acta Med Peruana*. 2012;29(4):185-9.
9. Urquizo G, Arteaga R, Chacón P. Utilidad De Los Reactantes De Fase Aguda En El Diagnóstico Clínico. *Rev Med La Paz*. 2019;25(2):91-8.
 10. Li R, Luo C, Mines M, Zhang J, Fan GH. Chemokine CXCL12 induces binding of ferritin heavy chain to the chemokine receptor CXCR4, alters CXCR4 signaling, and induces phosphorylation and nuclear translocation of ferritin heavy chain. *J Biol Chem*. 2006;281(49):37616-27.
 11. Gray CP, Franco AV, Arosio P, Hersey P. Immunosuppressive effects of melanoma-derived heavy-chain ferritin are dependent on stimulation of IL-10 production. *Int J Cancer*. 2001;92(6):843-50.
 12. Moutsopoulos HM. Autoimmune rheumatic diseases: One or many diseases? *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100129.
 13. Yang Z, Ren Y, Liu D, Lin F, Liang Y. Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China. *APMIS*. 2016;124(9):805-11.
 14. Abdel-Noor RA, Abu-Zaid MH, Elshweikh SA, Rabee ES, Khedr GE. The Importance of Log Ferritin and Transferrin /Log Ferritin in Differentiating Iron Deficiency Anemia from Anemia of Chronic Disease in Rheumatoid Arthritis Patients. *Egypt J Immunol*. 2019;26(1):141-50.
 15. Goyal R, Das R, Bamberg P, Garewal G. Serum transferrin receptor-ferritin index shows concomitant iron deficiency anemia and anemia of chronic disease is common in patients with rheumatoid arthritis in north India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(1):102-4.
 16. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:117-28.
 17. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*. 2017;151(2):278-85.
 18. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
 19. Rodríguez I, López B, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28(Suppl. 1):39-43.
 20. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;23(12):85.
 21. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun*. 2018;93:24-36.
 22. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanathan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):15-17.
 23. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
 24. PETERSDORF RG, BEESON PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1961;40:1-30.
 25. Liu CP, Liu ZY, Liu JP, Kang Y, Mao CS, Shang J. Diagnostic Value of Common Inflammatory Markers on Fever of Unknown Origin. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69(5):378-383.
 26. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med*. 2010;21(2):137-143.
 27. Kim SE, Kim UJ, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, Jung SI, et al. Diagnostic use of serum ferritin levels to differentiate infectious and noninfectious diseases in patients with fever of unknown origin. *Dis Markers*. 2013;34(3):211-218.
 28. Okuyucu K, Alagoz E, Demirbas S, Ince S, Karakas A, Karacalioglu O, et al. Evaluation of predictor variables of diagnostic [¹⁸F] FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;62(3):313-320.
 29. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185.
 30. Zhang M, Xie M, Wang Y, Li J, Zhou J. Combination value of biomarkers in discriminating adult-onset Still's disease and sepsis. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(3-4):118-122.
 31. Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, Lee SW, Park YB, Song JJ. Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome in patients with adult-onset still disease. *J Rheumatol*. 2017;44(7):996-1003.

32. Agmon-Levin N, Rosário C, Katz BSP, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, et al. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus*. 2013;22(13):1327–1335.
33. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(2):661–668.
34. Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y, Kirino Y, Nagai H, Inoue Y, et al. Clinical features of elderly-onset Adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2021;31(4):862–868.
35. Sugiyama T, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Inaba Y, Kagami S ichiro, et al. Latent class analysis of 216 patients with adult-onset Still's disease. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):1–10.
36. Zhang W, Yang T, Zhang H, Xu Y, Yang Q, Liu Q, et al. Biomarker screening and validation for the differentiation of bloodstream infection from adult-onset Still's disease: A prospective cohort study. *Cytokine*. 2021;146:155642.
37. Ghio AJ, Ford ES, Kennedy TP, Hoidal JR. The association between serum ferritin and uric acid in humans. *Free Radic Res*. 2005;39(3):337–342.
38. Li X, He T, Yu K, Lu Q, Alkasis R, Guo G, et al. Markers of iron status are associated with risk of hyperuricemia among chinese adults: Nationwide population-based study. *Nutrients*. 2018;10(2):1–15.
39. Fatima T, McKinney C, Major TJ, Stamp LK, Dalbeth N, Iverson C, et al. The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1–9.
40. Ward VL, McGinty JF, Church WH. Iron(III) chloride injection increases nigral uric acid in guinea-pig. *Neuroreport*. 1993;4(6):787–790.
41. Livrea MA, Tesoriere L, Piantaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood*. 1996;88(9):3608–3614.
42. Andrews FJ, Morris CJ, Kondratowicz G, Blake DR. Effect of iron chelation on inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(4):327–333.
43. Meyers DG. The iron hypothesis: does iron play a role in atherosclerosis?. *Transfusion* 2000;40:1023–1029.
44. Hannawi S, Hannawi H, Alokaily F, Al Salmi I. Variables associated with subclinical atherosclerosis among rheumatoid arthritis patients of gulf cooperative council countries. *Saudi Med J*. 2020;41(2):128–137.
45. Tański W, Chabowski M, Jankowska-Polańska B, Jankowska EA. Anaemia and iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis and other chronic diseases. *Postepy Hig Med Dosw*. 2021;75:143–151.
46. Ravindran V, Jain S, Mathur DS. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population. *Rheumatol Int*. 2008;28(6):507–511.
47. Coy L, Castillo M, Mora A, Oliveros A, Vélez Z. Estrategias diagnósticas utilizadas para detectar deficiencias de hierro subclínicas y asociadas a enfermedades crónicas. *Nova*. 2005;3(4):58–68.
48. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89(3):1052–1057.
49. Gantait K, Elango A. Serum Ferritin: A Biomarker of Disease Activity in Lupus Nephritis. *Bengal Physician J*. 2022;9(1):3–5.
50. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, Boaz M, Amital H, Szekanecz Z, et al. Hyperferritinemia is associated with serologic antiphospholipid syndrome in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44(1):23–30.
51. Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, Lee SW, Park YB, Song JJ. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):216–221.
52. Beyan E, Beyan C, Demirezer A, Ertuğrul E, Uzuner A. The relationship between serum ferritin levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(4):225–228.
53. Kunireddy N, Jacob R, Khan SA, Yadagiri B, Sai Baba KSS, Rajendra Vara Prasad I, et al. Hcpidin and Ferritin: Important Mediators in Inflammation Associated Anemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2018;33(4):406–413.
54. Lim MK, Lee CK, Ju YS, Cho YS, Lee MS, Yoo B, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2001;20(3):89–93.
55. Vanarsa K, Ye Y, Han J, Xie C, Mohan C, Wu T. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R182.
56. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak

- V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: Prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109(1):385–400.
57. Pradhan V, Pandit P, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Surve P, Kamble P, et al. Association of serum ferritin levels with hematological manifestations in systemic lupus erythematosus patients from Western India. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(5):15–18.
58. Bakasis AD, Mavragani CP, Boki KA, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Stergiou IE, et al. COVID-19 infection among autoimmune rheumatic disease patients: Data from an observational study and literature review. *J Autoimmun.* 2021;123:102687.
59. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F, Airò P, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e549–e556.
60. Hsu TYT, D’Silva KM, Patel NJ, Wang J, Mueller AA, Fu X, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective, comparative cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):e638–e647.
61. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2789–2796.