

Hiperferritinemia: Experiencia de un Centro Universitario en Chile

JULIETH HUENUR F.¹, MARÍA PARODI C.²,
CARMEN ARAVENA G.³, GONZALO EYMIN L.¹,
NICOLÁS TRIANTAFILO C.⁴, STEFAN WALKOWIAK N.⁵,
ANDRÉS VALENZUELA S.¹, ÓSCAR CORSI S.⁶

Hyperferritinemia in a Chilean Academic Healthcare Network: A Retrospective Study

Introduction: The distribution of causes of hyperferritinemia in international series is heterogeneous. Also, the association between ferritin and prognosis is controversial. This study aims to describe the diagnosis associated with hyperferritinemia in a retrospective cohort at an academic healthcare network in Chile. **Methods:** A retrospective review of adult patients admitted to our academic medical center from June 2014 to February 2017 with ferritin $\geq 3,000$ ng/mL. All patients were classified into nine diagnostic categories. Then, the association between ferritin level and disease category, as well as mortality, was evaluated. **Results:** Ninety-nine patients were identified. The mean age was 50.8 ± 19.9 years, 54.5% were men. The most frequent categories were "inflammatory and autoimmune diseases" (21.2%) and "hematological malignancies" (19.2%). The average ferritin was $10,539 \pm 13,016.9$ ng/mL, while the higher mean was 16,707 ng/mL in the "inflammatory and autoimmune diseases" category. There was a statistically significant association between the ferritin value and age but not between ferritin and diagnostic categories. In the group over 50, hematologic neoplasms (19%) and infections (19%) were more frequent. In those under 50, inflammatory and autoimmune diseases were more frequent (26.8%). There was no association between the ferritin level and mortality at 1, 3, and 12 months. **Conclusions:** The most frequent categories were "inflammatory and autoimmune diseases" and "hematological malignancies", but ferritin level was similar in both. Further research could validate a prognostic role.

(Rev Med Chile 2023; 151: 412-419)

Key words: Hyperferritinemia; Ferritins; Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Still's disease, Adult-Onset.

¹Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Unidad de Paciente Crítico, Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Servicio de Salud Metropolitano Central. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Hematología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran que no hubo aportes financieros externos en la realización de este trabajo, ni conflictos de interés.

Correspondencia a:
Dr. Óscar Corsi Sotelo.
Departamento de Gastroenterología.
Diagonal Paraguay 362, piso 4.
Santiago, Chile.
ofcorsi@uc.cl

La Ferritina es una proteína sintetizada en el hígado, bazo, y médula ósea. Cumple un rol en el metabolismo del hierro, específicamente en su depósito tisular. Es sintetizada en respuesta al daño oxidativo y la inflamación, generando secuestro del hierro sérico y anulando su efecto prooxidativo¹. Un bajo porcentaje se encuentra en la circulación sanguínea, alcanzando concentraciones séricas que van entre 20-150 ng/mL y 30-300 ng/mL para mujeres y hombres respectivamente².

Se reconocen funciones de la ferritina a nivel inmunológico y de señalización celular. Ejerce acciones inmunosupresoras e inhibitorias de la hematopoyesis mediante mecanismos aún no dilucidados. Se cree que su alteración podría estar involucrada en la patogénesis de enfermedades autoinmunes³. Asimismo, actúa como factor prooxidante por acción indirecta sobre otras proteínas, sin embargo, también se ha estudiado su rol antioxidante¹. Por último, la elevación marcada de la ferritina se ha asociado con la patogenia de

múltiples enfermedades, algunas de las cuales tienen mecanismos biológicos aún desconocidos⁴.

En la práctica clínica, se ha propuesto su uso como parte del estudio de pacientes con cuadros inespecíficos como fiebre de origen desconocido, bajo la premisa de que un grupo limitado de enfermedades presentará niveles elevados⁵.

En algunos pacientes con hiperferritinemia la causa es clínicamente evidente. No obstante, otros pueden presentar cuadros inespecíficos y constituir un desafío diagnóstico o cursar con múltiples etiologías simultáneamente. En las series internacionales existe gran heterogeneidad en la distribución de las causas, lo que ha sido atribuido a diferencias en las características de las cohortes estudiadas⁶. A modo general, destacan la hemocromatosis y otras causas de sobrecarga de hierro, neoplasias, hemofagocitosis linfohistiocitaria (HLH)^{7,8}, enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, enfermedades hepáticas, renales e infecciosas⁹.

Por otra lado, también se ha planteado su rol como marcador de actividad o predictor de mal pronóstico en algunos escenarios, tales como linfoma¹⁰, hemodiálisis¹¹ y en pacientes pediátricos cursando con sepsis y shock séptico¹². Esto se atribuye a su comportamiento como reactante de fase aguda y por lo tanto actúa como marcador de estrés y daño celular¹³.

No existe consenso respecto a un valor específico de ferritina por sobre el cual se haya definido el concepto de hiperferritinemia. Diversos puntos de corte han sido usados en forma arbitraria para propósitos de investigación. La mayoría de las series han empleado elevaciones por sobre 1.000 ng/mL como criterio de inclusión⁶. Sin embargo, en otros casos se han usado niveles sobre 3.000 ng/mL o 4.000 ng/mL¹⁴. Es más, algunos autores han acuñado el término “hiperferritinemia extrema” para referirse a aquellos pacientes con elevaciones de la ferritina sobre 10.000 ng/mL¹⁵.

El objetivo del presente trabajo es describir las causas asociadas a hiperferritinemia en pacientes adultos hospitalizados y ambulatorios de un centro nacional. Para efectos de este estudio, se definió operacionalmente como una elevación de la ferritina sérica sobre 3.000 ng/mL. De forma secundaria, también se busca evaluar si el nivel de elevación orienta al diagnóstico subyacente y si se asocia a mayor mortalidad. A conocimiento de los autores, este sería el primer estudio sobre

las causas de elevación de ferritina en una cohorte chilena.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes mayores de 15 años con algún valor de ferritina sérica ≥ 3.000 ng/mL atendidos en la Red de Salud UC-Christus de forma hospitalaria o ambulatoria entre el 30 de junio de 2014 y el 28 de febrero de 2017. En el caso de pacientes con más de un resultado ≥ 3.000 ng/mL, se consideró solo el mayor valor de ferritina por paciente durante la evolución. Estos fueron obtenidos a partir del registro centralizado de la Unidad de Laboratorios Clínicos de la Institución. La medición se realizó mediante Inmunoensayo Electroquimioluminiscente: desde el 30/06/2014 al 19/12/2015 se utilizó el equipo Centauro ACS de Siemens [Erlangen, Alemania] y desde 21/12/2015 al 28/02/2017 el equipo Cobas 8000 de Roche [Rotkreuz, Suiza].

Se revisaron los registros clínicos y se extrajeron los datos demográficos, características clínicas, valores de laboratorio y estudios histopatológicos disponibles. Aquellos pacientes sin registros clínicos fueron excluidos. Se consignó el diagnóstico principal y hasta dos diagnósticos simultáneos atribuidos por el médico tratante contemporáneos con el valor de ferritina incluido. En los casos con más de una etiología probable, dos autores atribuyeron el diagnóstico principal por consenso (OC, AV). En todos los casos se graduó la certeza (confirmado o probable) del diagnóstico al cual se le atribuyó el aumento de ferritina. Se obtuvo la información disponible hasta el 28/02/2018. La base de datos fue anónima y confidencial.

Los pacientes se clasificaron en nueve categorías diagnósticas según el diagnóstico atribuido por el equipo tratante:

- Enfermedades inflamatorias, reumatológicas y autoinmunes.
- Neoplasias hematológicas.
- Neoplasias de órganos sólidos.
- Enfermedades hepáticas, incluyendo las hepatitis virales.
- Infecciones (agudas o crónicas), excluyendo las hepatitis virales.
- Sobrecarga de hierro (definida como transfusión de más de 6 unidades de glóbulos rojos en 6 meses, según el criterio usado por Lee y cols¹⁰ y

hemoglobinopatías.

- Enfermedad renal crónica (estimación de velocidad de filtrado glomerular menor a 20 mL/min o terapia de reemplazo renal).

- Otras causas no contenidas previamente.

- Causa desconocida o idiopática.

Para explorar el efecto del nivel de ferritina sobre la distribución de diagnósticos y el pronóstico, se realizaron análisis para los subgrupos de pacientes con ferritina < 5.000 ng/mL, 5.000-9.999 ng/mL y > 10.000 ng/mL.

Las variables categóricas se expresaron en frecuencias relativas y las variables continuas a través de medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos según se explicita en el texto. Se aplicaron los test chi-cuadrado, de Wilcoxon y de Kruskal-Wallis con posterior test de Dunn para detectar diferencias según la naturaleza de las variables en estudio. Se generaron modelos de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre ferritina y edad con mortalidad. El análisis de supervivencia se realizó con curva de Kaplan-Meier y test de *log-rank*. Se utilizaron los programas computacionales Excel®, RStudio® y Prism 6® para tabulación, análisis y representación de los datos. Se fijó a priori un nivel de significancia estadística de 0,05.

Se contó con aprobación del Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y dispensa del consentimiento informado.

Resultados

Durante el período en estudio, se procesaron 40.850 ensayos de ferritina. De estos, 234 resultaron ≥ 3.000 ng/mL (0,57% de las muestras), correspondientes a un total de 134 pacientes. Tras seleccionar solo el mayor resultado en caso de pacientes con más de una muestra ≥ 3.000 ng/mL, se excluyeron 24 pacientes por no contar con información clínica y 11 pacientes por ser menores de 15 años, componiendo una cohorte de 99 pacientes con ferritina sérica ≥ 3.000 ng/mL. El seguimiento promedio fue de $854,9 \pm 288,2$ días. La edad promedio fue $50,8 \pm 17,9$ años y el 54,5% fueron hombres. La mayoría de los pacientes estaban hospitalizados al momento del examen (75,8%).

Respecto a la distribución de causas, la cate-

goría diagnóstica más frecuente fue enfermedades inflamatorias y autoinmunes (21,2%), seguida por neoplasias hematológicas (19,2%), enfermedades hepáticas (17,2%) e infecciones (17,2%) (Tabla 1). En el 67,5% de los casos se identificó una segunda causa y en 9,1% una tercera causa contribuyente. No hubo asociación entre el valor de ferritina y tener más de una causa ($p = 1$). En el 84,8% de los casos se alcanzó certeza diagnóstica, sin diferencia estadísticamente significativa entre las categorías ($p = 0,21$).

En dos casos (2%) se identificaron causas no contenidas en las categorías definidas: síndrome de DRESS (del inglés, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) secundario a lamotrigina y microangiopatía trombótica asociada a primoinfección por virus de inmunodeficiencia humana. En cuatro casos se diagnosticó HLH; tres asociados a una neoplasia hematológica y uno a infección.

El promedio de ferritina fue $10.539 \pm 13.016,9$ ng/mL (rango 3.002-72.278 ng/mL). El promedio más alto se observó en pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes (16.707 ng/mL), luego con neoplasias hematológicas (13.211 ng/mL) y con otros diagnósticos (12.142 ng/mL) (Tabla 1). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el valor de ferritina y las diferentes categorías diagnósticas ($p = 0,12$) (Figura 1).

Los 4 pacientes que presentaron HLH alcanzaron un promedio de $37.840 \pm 25.176,9$ ng/mL (rango 10.761-69.791 ng/mL), encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el valor de ferritina y el diagnóstico de HLH respecto al resto de los pacientes ($p = 0,006$). Por otra parte, los pacientes con enfermedad de Still¹⁹ alcanzaron un promedio de $16.250 \pm 19.150,9$ ng/mL (rango 3.158-72.278 ng/mL), sin una asociación significativa entre el valor de ferritina y este diagnóstico ($p = 0,06$).

La distribución de categorías en los distintos niveles de ferritina explorados se presenta en la Figura 2. En el subconjunto de pacientes con ferritina ≥ 10.000 ng/mL, las categorías diagnósticas más frecuentes fueron las enfermedades inflamatorias y autoinmunes (34,6%), luego las neoplasias hematológicas (26,9%), las enfermedades hepáticas y las infecciones (11,5%) (Figura 2c). En este subgrupo de pacientes tampoco se encontró asociación significativa entre el valor

Tabla 1. Características de pacientes incluidos en cada categoría diagnóstica

Categorías	Recuento n (%)	Hombres / Mujeres	Edad (años): promedio \pm ds	Ferritina (ng/mL): promedio \pm ds	Ferritina (ng/mL): rango	Hospitalizados	Certeza etiológica n (%)
Enfermedades inflamatorias y autoinmunes	21 (21,2%)	9 (42,9%) / 12 (57,1%)	44,2 \pm 15,0	16.706,9 \pm 18.869,7	3.158 – 72.278	17 (81%)	17 (81%)
Neoplasia hematológica	19 (19,2%)	11 (57,9%) / 8 (42,1%)	49,2 \pm 18,8	13.211,4 \pm 16.550,3	3.056 – 69.791	16 (84,2%)	19 (100%)
Neoplasia de órgano sólido	8 (8,1%)	5 (62,5%) / 3 (37,5%)	66,0 \pm 10,7	6.287,5 \pm 3.965,7	3.089 – 12.560	5 (62,5%)	7 (87,5%)
Enfermedad hepática	17 (17,2%)	8 (47,1%) / 9 (52,9%)	45,4 \pm 15,5	8.674,1 \pm 8.245,3	3.004 – 29.645	14 (82,4%)	14 (82,4%)
Infecciones	17 (17,2%)	10 (58,8%) / 7 (41,2%)	56,1 \pm 20,6	8.625,5 \pm 10.061,5	3.055 – 43.638	14 (82,4%)	13 (76,5%)
Sobrecarga hierro y hemoglobi-nopatías	13 (13,1%)	8 (61,5%) / 5 (38,5%)	54,5 \pm 15,7	4.938,2 \pm 1.847,2	3.187 – 9.865	5 (38,5%)	11 (84,6%)
Enfermedad renal crónica	1 (1%)	1 (100%) / 0	82,0	3.002,0	3.002	1 (100%)	1 (100%)
Otras causas no contenidas previamente	2 (2%)	1 (50%) / 1 (50%)	28,5 \pm 9,2	12.142,5 \pm 170,4	12.022 – 12.263	2 (100%)	1 (100%)
Causa idiopática	1 (1%)	1 (100%) / 0	60,0	5.590,0	5.590	1 (100%)	0 (0%)
Total	99 (100%)	54 (54,5%) / 45 (45,5%)	50,8 \pm 17,9	10.538,7 \pm 13.016,9	3.002 – 72.278	75 (75,8%)	84 (84,8%)

ds: desviación estándar.

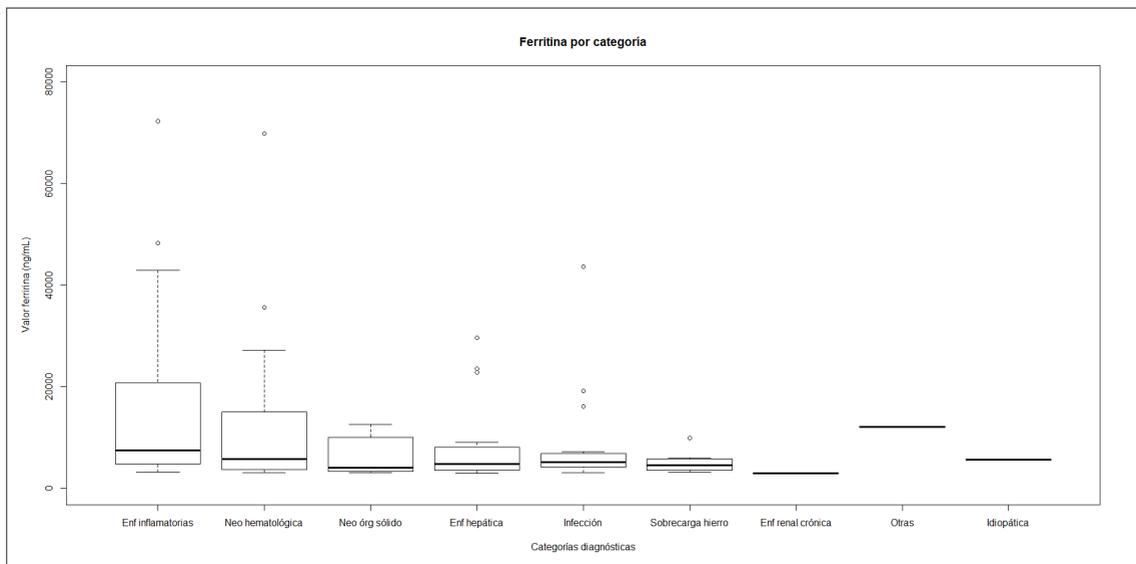


Figura 1. Promedio y desviación estándar de ferritina por categorías diagnósticas. Se observa el valor promedio más alto de ferritina en pacientes con enfermedades inflamatorias y autoinmunes, luego con neoplasias hematológicas y con otros diagnósticos. Además se observa la desviación estándar para categoría diagnóstica.

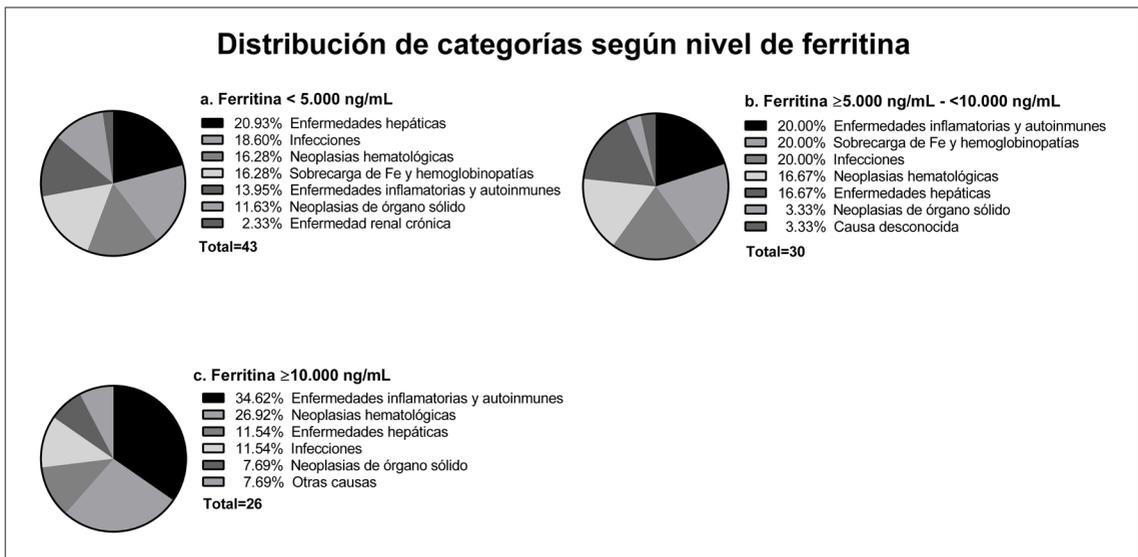


Figura 2. Distribución de categorías según nivel de ferritina. Se observa la distribución de categorías diagnósticas en los distintos niveles de ferritina. **2a.** En el subconjunto de pacientes con ferritina < 5.000 la categoría diagnóstica más frecuente fueron las enfermedades hepáticas. **2b y 2c.** En el subconjunto de pacientes con ferritina ≥ 5.000 a < 10.000 y ≥ 10.000 la categoría diagnóstica más frecuente fueron las enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

de ferritina y las categorías diagnósticas ($p = 0,5$).

En el grupo de pacientes con neoplasias hematológicas o enfermedades inflamatorias y autoinmunes, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el valor de ferritina y las categorías diagnósticas ($p = 0,38$). Al repetir este análisis en pacientes ≥ 50 años ($p = 0,28$) y pacientes < 50 años ($p = 0,78$) tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa.

Sí hubo una asociación significativa entre la edad y las categorías diagnósticas ($p = 0,01$). En pacientes ≥ 50 años, las causas más frecuentes fueron neoplasias hematológicas (19%) e infecciones (19%), seguido de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (17,2%). Mientras que, en < 50 años las causas más frecuentes fueron enfermedades inflamatorias y autoinmunes (26,8%), seguida por enfermedades hepáticas (22%) y neoplasias hematológicas (19,5%). No se encontró asociación entre el nivel de ferritina y la categoría diagnóstica en los subgrupos de pacientes ≥ 50 años ($p = 0,09$) y < 50 años ($p = 0,16$).

Las defunciones ocurridas en cada grupo se muestran en la Tabla 2. El valor de ferritina no se asoció con mayor mortalidad a 1, 3, 6 ni 12 meses ($p = 0,31$, $p = 0,57$, $p = 0,73$ y $p = 0,8$, respectivamente) en el modelo ajustado por edad. Asimismo, la sobrevivida al año no muestra diferencias según

el nivel de ferritina ($p = 0,15$) (Figura 3), situación que se mantiene luego de ajustar por edad ($p = 0,78$). Dentro de los grupos de pacientes con neoplasias hematológicas ($p = 0,1$ y $p = 0,6$), enfermedades inflamatorias y autoinmunes ($p = \text{NA}$ y $p = 0,76$), enfermedades hepáticas ($p = 0,36$ y $p = 0,89$) y enfermedades infecciosas ($p = 0,46$ y $p = 0,81$) el valor de ferritina tampoco se asoció a mortalidad a 30 y 90 días.

Discusión

Esta corresponde a la primera cohorte reportada en nuestro país de pacientes con hiperferritinemia marcada, siendo las causas más frecuentes las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, seguidas por las neoplasias hematológicas.

La distribución de etiologías es diferente a la reportada en estudios internacionales previos. Específicamente, observamos una mayor prevalencia de enfermedad de Still y una menor frecuencia de enfermedades hepáticas en nuestra cohorte^{8,9}. Esto podría ser atribuible al punto de corte utilizado y a diferencias entre las poblaciones estudiadas.

Incluir a pacientes con ferritina mayor a 3.000 ng/mL permitió seleccionar el 0,45% de los exámenes de ferritina realizados durante el período

Tabla 2. Desenlaces de pacientes incluidos

a. Desenlaces de pacientes según rango de ferritina

Rango de ferritina	Defunciones antes de 1 mes n (%)	Defunciones entre 1 y 6 meses n (%)	Defunciones entre 6 y 12 meses n (%)	Defunciones después de los 12 meses n (%)	Total defunciones n (%)	Total sobrevivientes n (%)
<5.000 ng/mL	9 (43%)	7 (33%)	0 (0%)	5 (24%)	21 (49%)	22 (51%)
≥5.000 ng/mL y <10.000 ng/mL	6 (43%)	4 (29%)	2 (14%)	2 (14%)	14 (47%)	16 (53%)
≥10.000 ng/mL	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)	0 (0%)	11 (42%)	15 (58%)
Total	23 (50%)	13 (28%)	3 (7%)	7 (15%)	46 (46%)	53 (54%)

b. Desenlaces de pacientes incluidos según categoría diagnóstica

Categorías diagnósticas	Defunciones antes de 1 mes n (%)	Defunciones entre 1 y 6 meses n (%)	Defunciones entre 6 y 12 meses n (%)	Defunciones después de los 12 meses n (%)	Total defunciones n (%)	Total sobrevivientes n (%)
Enfermedades inflamatorias y autoinmunes	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	20 (95%)
Neoplasia hematológica	6 (55%)	4 (36%)	0 (0%)	1 (9%)	11 (58%)	8 (42%)
Neoplasia de órgano sólido	2 (25%)	3 (38%)	1 (13%)	2 (25%)	8 (100%)	0 (0%)
Enfermedad hepática	7 (78%)	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (53%)	8 (47%)
Infecciones	7 (64%)	0 (0%)	1 (9%)	3 (27%)	11 (65%)	6 (35%)
Sobrecarga hierro y hemoglobinopatías	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (38%)	8 (62%)
Enfermedad renal crónica	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
Otras causas no contenidas previamente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Causa idiopática	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Total	23 (50%)	13 (28%)	3 (7%)	7 (15%)	46 (46%)	53 (54%)

de estudio; es decir, es un hallazgo excepcional y condicionó que la mayoría de los exámenes provinieran de pacientes hospitalizados. A la fecha no existe un consenso respecto al punto de corte para definir hiperferritinemia marcada y los valores descritos en la literatura son diversos.

Desde este punto de vista, era esperable encontrar una menor proporción de pacientes con patologías más frecuentes que suelen cursar con elevaciones discretas de la ferritina, tales como las enfermedades hepáticas o renales. De hecho, en el subgrupo < 5.000 ng/mL las causas más frecuentes

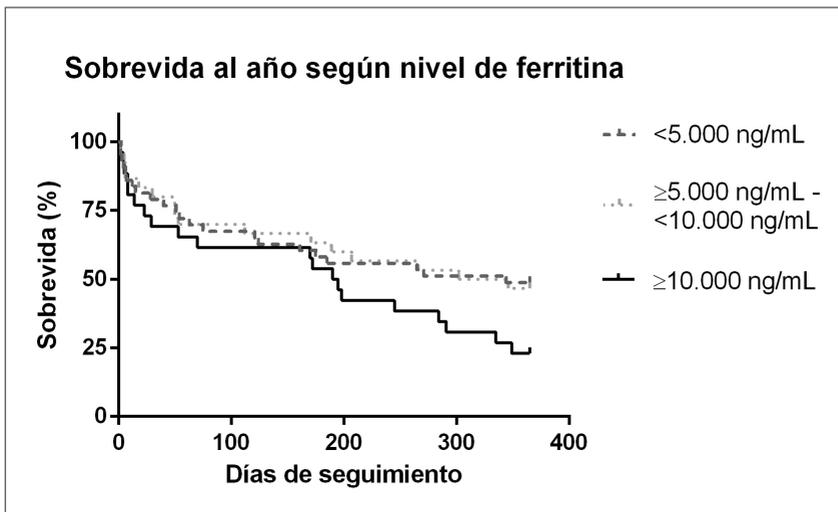


Figura 3. Sobrevida al año según nivel de ferritina. La sobrevida a un año de seguimiento no evidencia diferencias según el nivel de ferritina; subconjunto de pacientes con ferritina < 5.000 , $5.000-10.000$ o ≥ 10.000 .

fueron “enfermedades hepáticas” e “infecciones”.

En el caso contrario, el subgrupo $> 10.000 \text{ ng/mL}$ se caracterizó por la mayor proporción de “enfermedades inflamatorias y autoinmunes” y “neoplasias hematológicas” que se caracterizan por una hiperferritinemia más marcada y que suelen ser sospechadas simultáneamente.

Se necesita un diseño específico para evaluar el rendimiento diagnóstico de los niveles de ferritina para diferenciar las distintas etiologías, pero a partir de nuestra cohorte se puede esperar una utilidad limitada para diagnósticos específicos. Así, su aplicación podría ser restringir el diagnóstico diferencial en casos de hiperferritinemia tan marcada.

Por ejemplo, basado en nuestros datos, frente a una hiperferritinemia marcada siempre debe considerarse la posibilidad de HLH y buscarla activamente. A pesar de que en nuestra cohorte solo 4 pacientes presentaron este diagnóstico, el promedio de ferritina se asoció en forma significativa y todos presentaron una ferritina $> 10.000 \text{ ng/mL}$. Por el contrario, una elevación de la ferritina por bajo ese nivel reduce las posibilidades de encontrar esta condición.

Otra alternativa es combinar la ferritina con otros exámenes dentro de un proceso diagnóstico más amplio. Esta estrategia ya ha sido explorada para el diagnóstico de la enfermedad de Still, en la que se ha propuesto usar la fracción glicosilada de la ferritina. Sin embargo, su uso aislado tiene una especificidad del 66%, mientras que al combinarla con un aumento de cinco veces el nivel de ferritina

sérica alcanza una especificidad del 93%¹⁶.

Según los datos derivados de esta cohorte, el rango de ferritina no se asocia a diferencias en mortalidad y sobrevida de los pacientes. A pesar de lo anterior, una hipótesis atractiva es una posible relación entre el nivel de ferritina y el pronóstico de ciertos pacientes o la actividad de algunas enfermedades, lo que se sustenta en estudios realizados en poblaciones específicas. Por ejemplo, se ha descrito asociación entre elevación de ferritina y actividad en lupus eritematoso sistémico¹⁷, o con el estadio clínico en la infección por VIH¹⁸ o con la mortalidad en población pediátrica en la UCI¹². En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 se ha demostrado que los niveles de ferritina permiten predecir el desarrollo de distrés respiratorio agudo¹⁹. Sin embargo, su asociación con mayor mortalidad aún es controversial²⁰.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Su naturaleza retrospectiva condiciona la obtención de la información e interpretación de los resultados y el pequeño tamaño muestral dificultó alcanzar la significancia estadística. Además, el diseño no permitió calcular las propiedades diagnósticas de la ferritina en escenarios de incertidumbre clínica, como por ejemplo, en pacientes que consultan por fiebre de origen desconocido. Respecto al punto de corte, restringe su comparación con otras experiencias. Además, el análisis se basó solo en el diagnóstico principal como causante de hiperferritinemia, pero sobre el 65% de los pacientes presentaron más de una causa asociada a la elevación de esta. Por último, el

diseño no contó con una evaluación de la actividad o gravedad de cada patología ni un grupo control.

En conclusión, esta es la primera descripción de una cohorte chilena de pacientes con hiperferritinemia marcada. Una elevación sobre 3.000 ng/mL sugiere la presencia de una o más enfermedades potencialmente graves –las más frecuentes “enfermedades inflamatorias y autoinmunes” y “neoplasias hematológicas”– por lo que se debe realizar un estudio etiológico dirigido cuando la causa no es evidente. Es poco probable que tenga un buen rendimiento para diferenciar las etiologías sospechadas, pero es atractivo estudiar su eventual utilidad como marcador pronóstico aunque en este trabajo no presentó diferencias respecto a mortalidad y sobrevida a pesar de los distintos puntos de corte evaluados.

Referencias

1. Watt RK. The many faces of the octahedral ferritin protein. *BioMetals*. 2011; 24(3): 489-500.
2. Knovich MA, Storey JA, Coffinan LG, Torti SV. Ferritin for the Clinician. *Blood reviews*. 2009; 23(3): 95.
3. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: The role of ferritin in immunity and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2008; 1;30(1-2): 84-9.
4. Rosario 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 Medicine*. 2013; 11(1): 185.
5. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of Unknown Origin: A Clinical Approach. *The American Journal of Medicine*. 2015; 128(10): 1138.e1-1138.e15.
6. Moore C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013; 19(6): 324-8.
7. Sackett K, Cunderlik M, Sahni N, Killeen AA, Olson APJ. Extreme Hyperferritinemia Causes and Impact on Diagnostic Reasoning. *American Journal of Clinical Pathology*. 2016; 145(5): 646-50.
8. Schaffner M, Rosenstein L, Ballas Z, Suneja M. Significance of Hyperferritinemia in Hospitalized Adults. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017; 354(2): 152-8.
9. Lee MH, Means RT. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: Associated diseases and clinical significance. *The American Journal of Medicine*. 1995; 98(6): 566-71.
10. Yoh KA, Lee HS, Park LC, Lee EM, Shin SH, Park DJ, et al. The Prognostic Significance of Elevated Levels of Serum Ferritin Before Chemotherapy in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2014; 14(1): 43-9.
11. Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, Ohue M, Nagai T, Yahiro M, et al. Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients: the Nishinomiya study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2010; 14(4): 349-55.
12. 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. *Pediatric Critical Care Medicine : a Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2011; 12(6): e233-6.
13. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. 2014; 6(4): 748-73.
14. Wormsbecker AJ, Sweet DD, Mann SL, Wang SY, Pudek MR, Chen LYC. Conditions associated with extreme hyperferritinaemia (> 3000 µg/L) in adults. *Internal Medicine Journal*. 2015; 45(8): 828-33.
15. Otrrock ZK, Hock KG, Riley SB, de Witte T, Eby CS, Scott MG. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annals of Hematology*. 2017; 96(10): 1667-72.
16. Poursac N, Odriozola I, Truchetet M. Strategy and Challenges of Paraclinical Examinations in Adult-Onset Still’s Disease. *Journal of clinical medicine*. 2022; 11(8), 2232.
17. Lim M-K, Lee C-K, Ju YS, Cho YS, Lee M-S, Yoo B, et al. Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2001; 20(3): 89-93.
18. Kumar D, Singh MV, Sharma IK, Kumar D, Shukla KM, Singh DK. Serum ferritin levels in human immunodeficiency virus infected children and its relation with severe immunodeficiency. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017; 2(4): 349-52.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180(7): 934-43.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395(10229): 1054.