

CAPITULO I

GENERALIDADES

1.1. INTRODUCCIÓN

A mediados de diciembre del 2019, se presentaron en Wuhan-China, una serie de casos atribuidos a una infección viral, que cumplían con criterios clínicos de neumonía con diferentes estadios de gravedad; llegando incluso hasta la insuficiencia respiratoria e hipoxemia severa. Esta infección, se atribuyó a una especie nueva de coronavirus, una beta coronavirus diferente al causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). Este nuevo microorganismo fue nombrado por la OMS el 11 de febrero como SARS CoV2, y es causante de la enfermedad COVID-19. Aunque la descripción inicial, fue un cuadro respiratorio agudo que en algunos casos progresa a neumonía, existe un número significativo de pacientes que presentan diferentes manifestaciones clínicas que van desde ser asintomáticos, hasta daños vasculares, asociados a una respuesta inflamatoria al parecer autoinmunitaria exagerada. Enfocándonos en las alteraciones de la inflamación, se ha reportado que un porcentaje de pacientes pueden desarrollar “síndrome de tormenta de citoquinas”. Que genera un cuadro híper-inflamatorio que se caracteriza por una elevadísima y mortal concentración de citoquinas plasmáticas, fiebre constante, e hiperferritinemia. Según estudios recientes hallaron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes. Otros autores obtuvieron valores de 800,4 ng/ml en pacientes severos versus 523,7 ng/ml en pacientes no severos; 1.435,3 ng/ml en no sobrevivientes versus 503,2 ng/ml en sobrevivientes¹

¹ Yehuda Shoenfeld, autor principal del trabajo, publicado en la revista 'Autoimmunity Reviews'

1.2. ANTECEDENTES

2. Zhang *et al*, describen el caso de un hombre de 69 años con antecedentes de hipertensión, diabetes y accidente cerebrovascular que ingresó en terapia intensiva por empeoramiento de los síntomas (*ARDS* con necesidad de ventilación mecánica) y se encontraron signos de isquemia bilateral en miembros inferiores y en dos dedos de la mano izquierda, así como infartos cerebrales bilaterales múltiples en la tomografía. El paciente tenía leucocitosis, trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado y elevación de fibrinógeno y dímero D; además posteriormente se demostró la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgA y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I, IgA e IgG.
3. Por su parte, Gauna y Bernava, en un artículo publicado en este número de *CorSalud*, plantean la existencia de una respuesta inmune trombótica asociada a la COVID-19 (RITAC) donde, lejos de la posibilidad de que aparezca en individuos inmunodeprimidos, se presenta en inmunocompetentes, debido a la aparición de un síndrome de activación macrofágica acompañado de una activación patológica de la trombina, con la consecuente producción de múltiples episodios trombóticos. Razón por la que son muy útiles las determinaciones de ferritina y dímero D.

1.3.PROBLEMA

Las concentraciones elevadas de ferritina están asociadas con una mayor producción de moléculas de señalización especiales, lo que puede conducir a complicaciones². En el 50 por ciento de los casos, los pacientes con niveles de ferritina excepcionalmente altos mueren. De hecho, lo que estamos presenciando en la actualidad con la nueva infección de coronavirus recuerda la situación del síndrome hiperferritinémico³

1.4.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación de ferritina en pacientes con COVID – 19?

1.5.JUSTIFICACIÓN

La ferritina es una importante proteína intracelular de almacenamiento de hierro en todos los organismos. Se une a los iones libres del oligoelemento, neutralizando sus propiedades

² investigadores de la Universidad Estatal de San Petersburgo (Rusia)

³Yehuda Shoenfeld, autor principal del trabajo, publicado en la revista 'Autoimmunity Reviews'

tóxicas y aumentando su solubilidad. En su forma soluble, el cuerpo es capaz de gastar hierro según lo necesite, en particular para la regulación del metabolismo del oxígeno celular.

Los niveles elevados de ferritina, o hiperferritinemia, indican la presencia de virus y bacterias en el cuerpo. La hiperferritinemia también puede ser causada por una mutación genética. En este caso, provoca trastornos neurológicos y problemas de visión.⁴ Estudios recientes de científicos italianos han demostrado que la ferritina es capaz de activar los macrófagos. Estos últimos son un tipo de glóbulos blancos del sistema inmunológico que desempeñan un papel fundamental en la inmunidad innata, siendo la primera línea de defensa del cuerpo.

Cuando se activan, los macrófagos comienzan a secretar citoquinas. Estas son una categoría de moléculas de señalización que median y regulan la inmunidad. En bajas concentraciones, son seguras para el cuerpo y ayudan a protegerlo contra virus y bacterias. A niveles altos, se desarrolla la llamada "tormenta de citoquinas", que puede ser letal para la mitad de los pacientes, especialmente para los ancianos", detalla Shoenfeld. "Por lo tanto, la hiperferritinemia se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y resultados adversos, incluyendo Covid-19 Actualmente.⁵

1.6.HIPÓTESIS

Los valores de ferritina se alterarán en los pacientes con covid-19

1.7. OPERALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	OPERALIZACION		INDICADOR
		ESCALA	DESCRIPCIÓN	

⁴Científicos de China y Estados Unidos han informado de observaciones similares.

⁵ Laboratorio del Mosaico de Autoinmunidad de la Universidad de San Petersburgo

ferritina	cuantitativa continua	hombres: 28 a 350 ng/dl mujeres: 5 a 148 ng/dl	valor en g/dl obtenido a través del análisis por el método de Elisa realizado en los pacientes con COVID-19	porcentaje
edad	cuantitativa continua	grupo etario de 30 a 80 años	años cumplidos al momento de ser registrados en el laboratorio	porcentaje
sexo	cualitativa dicotómica Nominal	masculino femenino	según el sexo biológico	frecuencia

1.8. OBJETIVOS

1.8.1. Objetivo general

Determinación de los valores de ferritina en pacientes con COVID-19 que asistieron al policlínico la familia de la ciudad de Tarija durante el periodo de junio a octubre del 2020

1.8.2. Objetivos específicos

1. Determinar los valores de ferritina a través del método Elisa
2. Prevalencia de los valores de ferritina según el sexo de los pacientes con COVID-19 que acudieron al policlínico la familia
3. Prevalencia de los valores de ferritina según la edad de los pacientes que acudieron al policlínico la familia

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19)

El 7 de enero de 2020, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (*síndrome respiratorio agudo y grave coronavirus 2*) fue oficialmente reconocido por las autoridades chinas como el agente causal de una serie de casos de neumonía diagnosticados en Wuhan, China, durante el mes previo (diciembre/2019). La enfermedad que produce este virus ha sido nombrada, en su idioma original, *nueva enfermedad infecciosa por coronavirus 2019*, de donde surge su conocido acrónimo COVID-19; fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020, y como una pandemia el 11 de marzo siguiente.

El virus del COVID-19 se replica de forma eficiente en el tracto respiratorio superior y tiene características epidemiológicas diferentes de los coronavirus humanos convencionales, que son los que producen muchos de los resfriados comunes que aparecen en las temporadas de invierno. El inicio de sus síntomas es más lento, por lo que las personas infectadas tienen un período de incubación más prolongado (hasta 2 semanas) y, mientras permanecen asintomáticos u oligosintomáticos, mantienen su movilidad y sus actividades habituales, lo que contribuye a la propagación de la infección; que también tiene afinidad por las células del tracto respiratorio inferior, donde se continúa replicando

y puede producir manifestaciones radiológicas de condensación inflamatoria sin que el paciente tenga síntomas propios de una neumonía⁶.



Figura 1 Mapa de casos confirmados de la Organización Mundial de la Salud⁷.

2.2. FAMILIA DE LOS CORONAVIRUS

2.2.1. Estructura de los coronavirus

Los coronavirus son una familia de virus que constan de una envoltura proteica esférica, con un tamaño que varía entre 80 y 120 nm. Su información genética está codificada en una cadena simple de ARN que mide, según el género, de 26,2 a 31,7 kb. Su genoma está compuesto por seis a diez marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés). El primer ORF ocupa los dos tercios de todo el genoma viral y codifica la proteína ARN dependiente de ARN polimerasa (RdRp), mientras que el último tercio solo tiene genes de proteínas estructurales. La cubierta viral incluye tres proteínas: la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de espiga (S). Las dos primeras se encargan del

⁶ Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins (JHU)

⁷ Tomado de World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) - WHO Health Emergency Dashboard.

ensamblaje viral, mientras que la S, que presenta un dominio de unión al receptor celular, es la encargada de liberar el genoma viral dentro de la célula que va a ser infectada. Adicionalmente, presenta una proteína que está asociada al ARN viral (proteína del nucleocápside-N) y muchos miembros de esta familia viral también expresan la proteína hemaglutinina esterasa (HE).

El ingreso del virus depende de la interacción entre el vibrión y la célula huésped. La infección es iniciada por la unión de la proteína S con diversas proteínas específicas en la superficie celular, aunque la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2) resulta ser especialmente relevante. Después, los virus envueltos fusionan su envoltura con la membrana de la célula huésped para liberar su nucleocápside, lo que muestra el doble papel de la proteína S: mediar en la unión y la fusión de membranas.

2.2.2. Filogenética de los coronavirus

En la familia de coronavirus se incluyen los géneros *Alfa coronavirus*, *Beta coronavirus*, *Gamma coronavirus* y *Delta coronavirus*. Los cuatro son considerados como reservorios naturales y vectores de una variedad de coronavirus. Estos virus han cruzado las barreras de las especies para infectar a muchos otros tipos diferentes de animales, incluidos aviares y roedores. De estos géneros, el que tiene mayor capacidad de infectar humanos es el *Beta coronavirus* conformado por coronavirus detectados en mamíferos como bovinos, equinos, porcinos, caninos, murinos, murciélagos y humanos.

En este año, el género fue ampliado debido al continuo brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, donde se estudiaron varias familias con diversos síntomas asociados a la enfermedad, como fiebre, malestar en los tractos respiratorios superior e inferior, diarrea, linfopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de proteína C reactiva y de lactato deshidrogenasa, sin presentar ninguna infección bacteriana. Debido a la falta de una respuesta, se realizaron exámenes radiológicos que mostraron opacidades pulmonares descritas como "vidrio esmerilado". Al realizar el ensayo de los 5 genes proteicos

expresados por los coronavirus se decidió amplificar, por RT-PCR, los genes que codifican las proteínas RdRp y S, y luego efectuar su secuenciación. Se identificó así un nuevo tipo de coronavirus, muy cercano al *Rhinolophus* murciélago virus, al que denominaron inicialmente *2019-nCoV*, hoy conocido como SARS-CoV-2

Respecto a su secuencia genética, el SARS-CoV-2 comparte una homología del 88 % con dos coronavirus aislados de murciélagos que pertenecen a este mismo género. También se identificó una homología del 79 % con el virus SARS-CoV y un 50 % con el virus *Human MERS-CoV*. Esta diferencia con el SARS-CoV sirvió para incluir a esta especie como un nuevo miembro del género *Beta coronavirus*. El secuenciamiento genómico del gen de la proteína S del nuevo coronavirus muestra que contiene más nucleótidos que el gen de las especies *Rousettus* murciélago coronavirus HKU4, que el SARS-CoV y el MERS-CoV. Sin embargo, esta proteína también utiliza a la ACE-2 como uno de los receptores que media su ingreso a la célula⁸.

2.2.3. Transmisión

Independientemente a la alta probabilidad de origen zoonótico del SARS-CoV-2, se ha demostrado que tiene una transmisión efectiva de persona a persona, principalmente a través de secreciones respiratorias, pero también se puede aerosolizar (microgotas de Flügge) o detectar en las heces⁹.

El SARS-CoV-2 puede permanecer viable hasta 3 horas (h) en forma de aerosol, y en ciertas superficies hasta 72h: monedas de cobre (4h), guantes de látex (8h), cartón (24h), ropa -incluidas las mascarillas o nasobucos- (48h) y acero inoxidable o plástico -donde se incluyen las pantallas de los dispositivos electrónicos- (48-72h)¹⁰.

⁸Tomado de World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) - WHO Health Emergency Dashboard.

⁹ PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Scielo y Google Scholar

¹⁰ PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Scielo y Google Scholar

La transmisión puede ocurrir en pacientes sintomáticos y asintomáticos, con tasas de infección secundaria variables, el tiempo medio de incubación, también varía, oscila entre 2-5 días (hasta 14) y el 97,5% de los casos experimenta síntomas dentro de los 11-12 días de exposición^{15,16}.

2.2.4. Síntomas

Las manifestaciones clínicas comunes, encontradas en varios estudios, incluyen fiebre, tos predominantemente seca, fatiga/astenia, tos con expectoración, disnea, odinofagia y cefalea; además, una parte de los pacientes han manifestado síntomas gastrointestinales, como diarrea y vómitos, así como rinorrea, dolores musculares, confusión mental, anosmia y ageusia^{1,12}. La fiebre y la tos son los síntomas dominantes. La anosmia aparece frecuentemente junto a otros síntomas bien conocidos del COVID-19, pero entre 10-20% de los pacientes aparece de forma aislada, lo que ayudaría a identificar a enfermos hasta ese momento asintomáticos¹¹. Son más vulnerables los ancianos y los pacientes con comorbilidades:

Formas clínicas

Se reconocen, en principio, tres formas clínicas principales de la enfermedad (A, B y C), a las que se han sumado posteriormente otras cuatro (D-G) que son resultado de la mayor gravedad de la enfermedad.

- A. Enfermedad respiratoria alta con síntomas leves.
- B. Enfermedad respiratoria baja (neumonía) no complicada.
- C. Neumonía grave que comienza con síntomas leves durante 7 a 8 días y luego progresa a un rápido deterioro con aparición de un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*ARDS*) grave que requiere soporte vital avanzado.
- D. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: tormenta de citocinas y síndrome de activación macrofágica.

¹¹Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering

E. Coagulopatía/Trombogenicidad.

F. Shock séptico/cardiogénico.

G. Fallo múltiple de órganos.

han propuesto tres fases de la COVID-19 ([Tabla 1](#)), donde se resumen los aportes de otros varios autores¹², que ayudan a orientar el diagnóstico y la conducta terapéutica.

Tabla 1 Fases o estadios de la COVID-19, propuestos por Siddiqi y Mehra.

Fases	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento
Estadio I (leve): Infección temprana	Síntomas leves y, a menudo, inespecíficos como malestar general, fiebre y tos seca	Incluye PCR de muestra respiratoria, pruebas serológicas de IgG e IgM de SARS-CoV-2, junto con estudios radiológicos de tórax, pruebas de función hepática y hemograma completo que puede revelar linfopenia y neutrofilia, sin otras alteraciones significativas. Radiografía o TAC de tórax revelan infiltrados bilaterales u opacidades en forma de vidrio esmerilado.	Dirigido al alivio de los síntomas. Si se demuestra que una terapia antiviral (como el remdesivir) es beneficiosa, debe dirigirse a pacientes seleccionados para reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la enfermedad.
Estadio II (moderado): - Ila: Con afectación pulmonar, sin hipoxia - Iib: Con afectación pulmonar e hipoxia	Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg)	Los análisis de sangre muestran mayor linfopenia y elevación de las transaminasas. Puede haber elevación no significativa de los marcadores de inflamación sistémica. Además, la procalcitonina sérica es normal o baja en la mayoría de los casos con neumonía.	En las etapas iniciales (sin hipoxia importante) se debe evitar el uso de corticoides; pero si hay hipoxia, es probable que los pacientes requieran ventilación mecánica y, en esa situación, sí pueden ser útiles, aunque deben emplearse con prudencia.
Estadio III (grave): Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Es la etapa más grave de la enfermedad y, además de la insuficiencia respiratoria, se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Hay afectación de órganos sistémicos y pueden aparecer miocarditis, shock, vasoplejía y colapso cardiopulmonar.	Disminución de células T auxiliares, supresoras y reguladoras, con elevación de los marcadores de inflamación sistémica: IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , factor de necrosis tumoral- α , proteína C reactiva, ferritina y dímero D. Además, hay elevación de troponinas y NT-proBNP; y puede aparecer un síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica	Es personalizado y depende del uso de inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que produzca disfunción multiorgánica. Pueden utilizarse corticosteroides junto con inhibidores de citocinas como el tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1), e Ig intravenosa para modular un sistema inmune que está en un estado hiperinflamatorio.

FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; NT-proBNP, siglas en inglés de fracción aminoterminal del propeptido natriurético tipo B; PaO_2 , presión parcial de oxígeno arterial; PCR, siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa; TAC, tomografía axial computarizada

¹² Siddiqi y Mehra

2.2.5. manifestaciones cardiovasculares de la covid-19

Aspectos generales

La enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), receptor crucial del SARS-CoV-2, también se expresa en el corazón, por lo que proporciona el enlace entre los coronavirus y el sistema cardiovascular. El COVID-19, como la influenza estacional, causa una enfermedad leve y auto limitada en la mayoría de las personas infectadas; pero puede ser grave, sobre todo en pacientes mayores o con comorbilidades como: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva y renal crónicas, entre otras afecciones, donde se incluyen las enfermedades cardiovasculares⁵. Estas pueden volverse inestables en el contexto de la infección viral como consecuencia del desequilibrio entre el aumento de la demanda metabólica inducida por la infección y la reducción de la reserva cardíaca.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes, que son más prevalentes en adultos mayores, tienen mayor riesgo de complicaciones y muerte durante la intensa respuesta inflamatoria a la COVID-19 que las personas más jóvenes y saludables¹³.

sistémica grave, podrían conducir a la inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica.

2.2.6. Trastornos de la coagulación y tormenta de citocinas

La respuesta a la infección viral produce un estado de hipercoagulabilidad que, unido a la inflamación de las células endoteliales, puede generar disfunción plaquetaria y predisposición a la formación de trombos que, aunque son más frecuentemente venosos, también pueden aparecer en el sistema arterial y producir infartos a cualquier nivel; así como tromboembolia e hipertensión pulmonares. La expresión máxima de este trastorno es la presencia de una coagulopatía similar al síndrome antifosfolípido o el establecimiento de una coagulación intravascular diseminada.

¹³ PubMed/Medline, Web of Science, Scopus, Scielo y Google Scholar

El síndrome de activación macrofágica, que es una reacción patológica inflamatoria sistémica, frecuentemente fatal, -y que se puede desencadenar por enfermedades infecciosas, reumáticas y neoplásicas (Figura 3), forma parte de la denominada tormenta de citocinas que aparece en los pacientes con COVID-19, que es un estado hiperinflamatorio que asemeja una linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHHFs), caracterizada por una liberación exagerada de citocinas que puede terminar en un fallo múltiple de órganos. La LHHFs es comúnmente desencadenada por infecciones virales, aparece en 3,7-4,3% de los pacientes con sepsis y clínicamente produce fiebre persistente, citopenias e hiperferritinemia; además, en la mitad de los enfermos, provoca afectación pulmonar, incluido el ARDS.

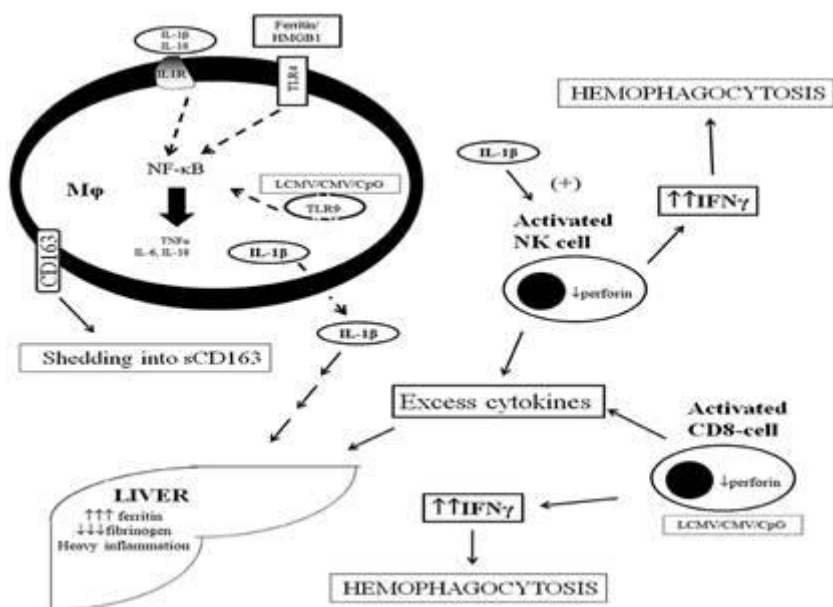


Figura 2 Conceptos actuales en la fisiopatología del síndrome de activación macrofágica en la sepsis. La sobreproducción de IL-1 β se efectúa mediante la estimulación de TLR por ferritina y HMGB1, y por el efecto autocrino *per se* de IL-1 β sobre IL-1R a nivel de los macrófagos. Esta estimulación conduce a una tormenta de citocinas y la liberación de CD163 de la membrana celular de los macrófagos. Las citocinas sobre producidas estimulan una mayor producción de ferritina por el hígado y la disfunción hepática, mientras que IL-1 β conduce a la sobreproducción de IFN γ por las células NK, lo que conduce a la hemofagocitosis. La producción excesiva de citocinas puede ocurrir de manera independiente por alteraciones en la función de las células NK y CD, lo que conduce a su sobre activación. CMV, citomegalovirus; CpG, oligonucleótidos bacterianos; IFN γ , interferón gamma; IL, interleucina; IL-1R, receptor de IL-1; LCMV,

coriomeningovirus linfocítico; M ϕ , macrófago, NF- κ B, factor nuclear kappa B; NK, célula natural *killer*; TLR, receptor tipo Toll; TNF α , factor de necrosis tumoral alfa¹⁴.

Esta tormenta de citocinas unida a los trastornos de la coagulación relacionados con la Trombogenicidad, principalmente a nivel de los pequeños vasos, tiene claras

implicaciones cardiovasculares que, evidentemente, repercuten en el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

2.3. FERRITINA

2.3.1. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA

La ferritina es una proteína citosólica que se encuentra en la mayor parte de los tejidos, aunque se sintetiza fundamentalmente en el hígado, donde almacena el hierro en forma de depósitos de este metal en forma biodisponible¹⁵ Aproximadamente el 20% del hierro se encuentra almacenado en esta proteína y en la hemosiderina. Tiene un peso mínimo de 440 kDa que varía dependiendo del contenido férrico, el cual está en un promedio de aproximadamente 2000 iones de Fe³⁺, todos ellos en el núcleo férrico¹⁶. Bajo condiciones saturantes se puede llegar a niveles de 4500 átomos de hierro por molécula de ferritina.

La función principal de esta proteína es la de liberar el hierro rápidamente cuando disminuyen los niveles de hierro plasmático. Además de esto tiene otras importantes funciones como la protección frente a la proliferación celular incontrolada, al daño oxidativo y en procesos inflamatorios. También es importante su uso como marcador biomédico para detectar desordenes metabólicos de hierro. Se acumula en los hepatocitos del hígado mayoritariamente y está presente en el plasma a niveles de traza.

El parámetro clínico que se usa para conocer el estado de las reservas de hierro en el organismo es la ferritina sérica, expresada en las unidades de ng/mL. La razón de esta

¹⁴ Tomada de Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Front Immunol. 2019;48 (Licencia CC BY-NC-ND 4.0).

¹⁵ Knovich, M. A.; Storey, J. A.; Coffman, L. G.; Torti, S. V.; Torti, F. M. Ferritin for the clinician. Blood Rev. 2009, 23, 95–104.

¹⁶ Analizadores Elecsys y cobas; Ferritina; REF 0.737551.

medida radica en que el nivel de esta proteína en suero es proporcional al contenido de hierro en los depósitos hepáticos, siendo aproximadamente 1 ng/mL de ferritina sérica equivalente a 8 mg de hierro almacenado en el cuerpo.

La apoferritina (parte proteica de la ferritina) está formada por 24 subunidades de dos tipos inmunológicos diferentes, ligeras (L) y pesadas (H)¹⁷. Los monómeros L contienen 174 aminoácidos y un peso molecular de 19900 Da, y tienen una función importante en la formación y crecimiento del núcleo del hierro (Fe³⁺). La cadena H actúa como una ferroxidasa, catalizando al mismo tiempo la oxidación del Fe²⁺ intracelular a Fe³⁺ y la reducción del oxígeno. Tiene unos 183 aminoácidos con un peso molecular de 21200 Da. Esta molécula tiende a formar oligómeros y, cuando se encuentra en exceso en las células de los órganos de depósito, a condensarse en los lisosomas en forma de hemosiderina semicristalina¹⁸.

En el bazo y en el hígado la ferritina es rica en las subunidades L, tiene un cierto mayor contenido en hierro (1500 átomos de hierro/molécula, por lo menos). En el corazón y cerebro la ferritina está enriquecida con las subunidades H, teniendo un menor contenido en hierro (1000 átomos de hierro/molécula). Además de esto, la ferritina también se encuentra presente en el suero sanguíneo, utilizándose clínicamente junto a otros parámetros relacionados con el hierro (como por ejemplo el % de saturación de la transferrina) para poder conocer los niveles de hierro de un paciente¹⁹.

Las 24 subunidades de la ferritina se ordenan esféricamente generando una cavidad hueca de diámetro interno de 80 Å y de diámetro externo igual a 125 Å como se muestra en la Figura 3. Los 4500 átomos de hierro que se pueden llegar a incorporar a esta proteína se almacenan como cristales de hidróxido fosfato férrico [(FeOOH)₈·FeO·PO₃H₂]. En condiciones normales la ferritina no se encuentra saturada y suele contener un promedio de 2000 átomos de hierro.

¹⁷ Theil, E. C. Ferritin: At the Crossroads of Iron and Oxygen Metabolism. *J. Nutr.* 2003, 133, 1549S1553S

¹⁸Knovich, M. A.; Storey, J. A.; Coffman, L. G.; Torti, S. V.; Torti, F. M. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009, 23, 95–104.

¹⁹Analizadores Elecsys y cobas; Ferritina; REF 0.737551.

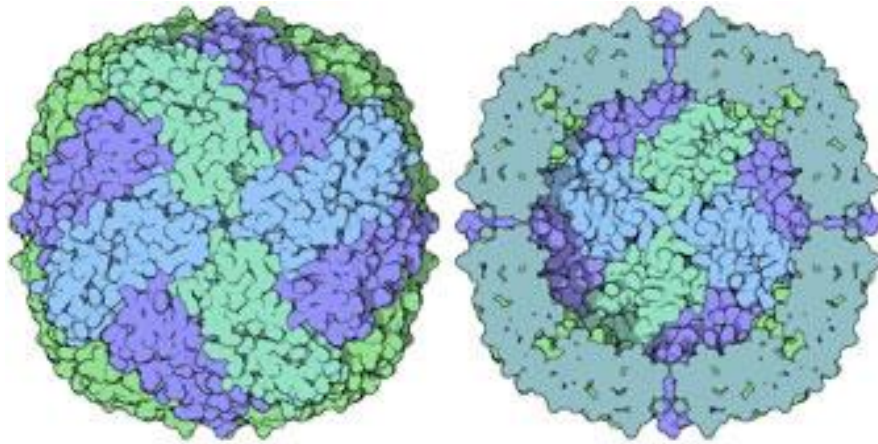


Figura 3. Imagen de la estructura cuaternaria de la ferritina.

Como se mencionó anteriormente, la mayor parte de la ferritina se encuentra dentro de la célula, pero también puede hallarse en el medio extracelular de la sangre y el plasma. A diferencia de la ferritina que se encuentra en los tejidos, la sérica está formada principalmente por subunidades L glicosiladas (son denominadas G) con un contenido en hierro bajo, incluso cuando se da el caso de sobrecarga férrica. En la sangre esta proteína se encuentra en niveles de traza y se cree que está constituida principalmente por subunidades H.

2.3.2. EL PAPEL DE LA FERRITINA EN EL METABOLISMO DEL FE

Bajo condiciones fisiológicas, el hierro que entra diariamente en el cuerpo (aproximadamente 1 mg/día) se incorpora a un ciclo prácticamente cerrado que se repite de manera indefinida. Aunque el hierro puede ser absorbido por todo el intestino, su absorción es más eficiente en el duodeno²⁰ y la parte alta del yeyuno, donde el pH es ligeramente ácido. Esta absorción depende del tipo de hierro del cual se trata, existiendo el hierro inorgánico (+3) y el hierro "hemo" (+2). Este último se encuentra formando muchas metaloproteínas, encontrándose fundamentalmente en alimentos de origen animal. El

²⁰Food and Nutrition Board, National Research Council: recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC. 1989, National Academy Press.

hierro inorgánico, sin embargo, se encuentra en alimentos de origen vegetal y en preparados farmacéuticos, y está formado fundamentalmente por sales inorgánicas de dicho metal.

Gracias al ácido clorhídrico del estómago y de la enzima ferrireductasa, el hierro inorgánico pasa a hierro ferroso (Fe^{2+}), el cual es soluble y capaz de atravesar la membrana de la mucosa intestinal²¹. La DMT1 (Metal Divalente Transportador 1) es una proteína de membrana cuya función es la de transportar los iones ferrosos a través de las células epiteliales del intestino, siendo capaz también de transportar otros metales divalentes como el zinc, manganeso, cobre o plomo²².

En cuanto al hierro hemo, atraviesa la membrana celular bajo la forma de metaloporfirina intacta, separada de la globina gracias a proteasas endoluminales o de la membrana del enterocito. Este transporte lo realiza otra proteína, la HCP1²³. Una vez se encuentra en el citosol del enterocito el hierro pasa al torrente circulatorio mediante su asociación a la transferrina que lo transporta y distribuye a los distintos órganos: principalmente a la médula ósea para la síntesis de hemoglobina, una parte para la síntesis de mioglobina y otras enzimas y finalmente el exceso se acumula en la ferritina del hígado fundamentalmente como se muestra en la Figura 2.

Existe una gran heterogeneidad en la ferritina, pudiendo diferenciar mediante la técnica del isoelectroenfoque²⁴ hasta 20 isoformas diferentes. Esto se debe al contenido cambiante de las subunidades H y las L. Las isoformas básicas (ricas en subunidades L) garantizan el depósito de hierro a largo plazo, encontrándose en el hígado y bazo; mientras que las ácidas (ricas en subunidades H) contienen menos hierro, y su función se relaciona más con los procesos de síntesis, encontrándose en el miocardio, placenta y tejido tumoral. Los puntos isoeléctricos de las mismas se encuentran comprendidos entre 4.8 y 5.8.

²¹Ponka, P.; Schulman, H. M.; Woodworth, R. C. Iron transport and storage. CRC Press, Inc.; 1990.

²²Aisen, P.; Wessling-Resnick, M.; Leibold, E. A. Iron metabolism. *Curr Opin Chem Biol.* 1999, 3:200-6.

²³Uzel, C.; Conrad, M. E. Absorption of heme iron. *Semin Hematol.* 1998,35:27-34.

²⁴Drysdale, J. W. Heterogeneity in tissue ferritins displayed by gel electrofocusing. *Biochem J.* 1974,141:627-32.

El organismo humano contiene de 200 a 1.500 mg de hierro en forma de ferritina y hemosiderina; 30% se encuentra en el hígado, otro tanto en la médula ósea y el resto en bazo y músculos.

En cuanto a la eliminación, el hierro se pierde sólo por hemorragias y en cantidades muy pequeñas por las heces, el sudor y la exfoliación normal del pelo y la piel. La mayor parte del hierro de las heces corresponde al que no se absorbió de los alimentos. La eficacia de la absorción depende del individuo y del alimento en que se encuentra. Por la orina casi no se elimina hierro.

La pérdida diaria de hierro es casi 1mg en el varón adulto y ligeramente menor en mujeres que no menstrúan; en la menstruación se pierde en promedio 0.5 mg/día. Sin embargo, existen grandes variaciones entre las personas y en casi 5% de mujeres normales se han observado pérdidas menstruales de 1.4 mg/día de hierro.

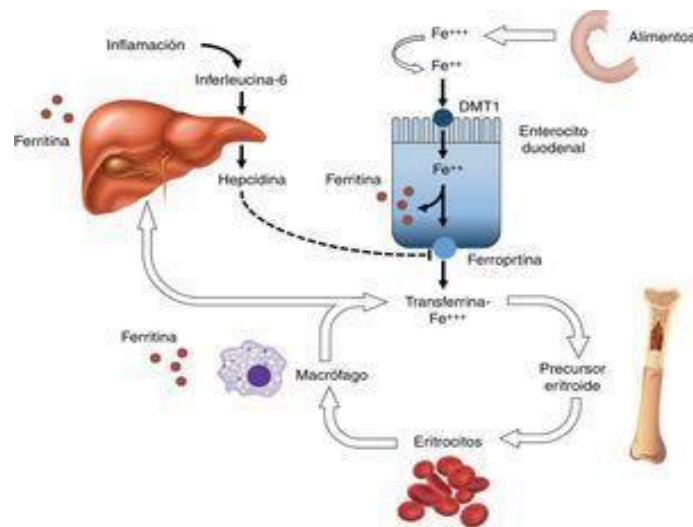


Figura 4. Ciclo biológico del hierro en el organismo humano.

2.2. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA FERRITINA

2.4.1. HIPERFERRITINEMIA

La hiperferritinemia se asocia con varias condiciones inflamatorias, tales como sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), síndrome de activación de macrófagos, entre otros.²⁵ Por lo tanto, la ferritina es considerada un reactante de fase aguda, que se define como proteínas que, en presencia de inflamación, elevan su concentración en sangre 25% como mínimo.²⁶ En los pacientes críticos, la hiperferritinemia se asocia con la gravedad de la enfermedad subyacente. Los niveles demasiado altos de ferritina (> 3,000 ng/mL) se asocian con mayor mortalidad de una manera exponencial.²⁷ La H-ferritina tiene efectos inmunomoduladores importantes, además de ser una proteína de fase aguda durante la infección sistémica posterior a su activación por sistema inmunitario innato; la ferritina retrasa y modula la producción de anticuerpos por los linfocitos B, disminuye la fagocitosis y regula la granulocitopenia. Esto se ha demostrado en modelos in vitro con moléculas similares a H-ferritina como es la cadena quimérica humana clonada de la placenta ((PLIF) ferritina inmunomoduladora de la placenta) la cual ha demostrado que suprime la mielopoiesis y activación células T, comprobando que la H-ferritina tiene efectos inmunomoduladores importantes. Los mecanismos por los que condiciona esta inmuno modulación aún son desconocidos, pero se cree que están relacionados de forma directa o indirecta con la vía de señalización de receptores de H-ferritina en los linfocitos y la disminución de la activación de CD2, el cual actúa como cofactor para estimulación de linfocitos. Estudios recientes sugieren que la H-ferritina puede suprimir la respuesta inmunitaria por su capacidad de inducir la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 en los linfocitos. Además de este efecto de supresión y diferenciación sobre las células hematopoyéticas existe también evidencia de que la H-ferritina juega un papel importante en la señalización de receptores de citocinas y migración celular; la H-ferritina, tiene un

²⁵Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis

²⁶Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases

²⁷Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients.

receptor de retroalimentación negativa para citocina 4 (CXCR4) el cual al formar el complejo H-ferritina/CXCR4 impide la señalización y evita la activación de proteínas quinasa activadoras de mitogénesis (MAPK) y esta actividad quinasa es indispensable en la proliferación, diferenciación y migración celular.²⁸ La H-ferritina actúa como una molécula de señalización inflamatoria al activar la TIM-2 como una vía independiente, que inicia la fosforilación por medio de proteína quinasa y activación de MAPK, que activa el factor nuclear kappa Beta (FN- $\kappa\beta$) cuya vía final es expresar IL-1B, óxido nítrico sintetasa inducible y otros mediadores inflamatorios. Es importante señalar el hecho de que esta función es independiente del contenido de hierro en la ferritina, lo que sugiere que la ferritina exógena puede tener alguna función independiente de su papel clásico como una proteína de unión y almacenamiento del hierro. Se ha demostrado que en tejidos con predominio de L-ferritina tienen la capacidad de activar las vías de señalización siendo un importante mediador inflamatorio. También se ha propuesto que la ferritina tiene un importante papel en el desarrollo de estados fibrogénicos e inflamatorios crónicos de órganos como corazón, pulmón, riñón y páncreas, ya que todos ellos tienen un tipo celular parecido al de los hepatocitos que tienen una respuesta de fibrogénesis a la inflamación (Figura 5).²⁹

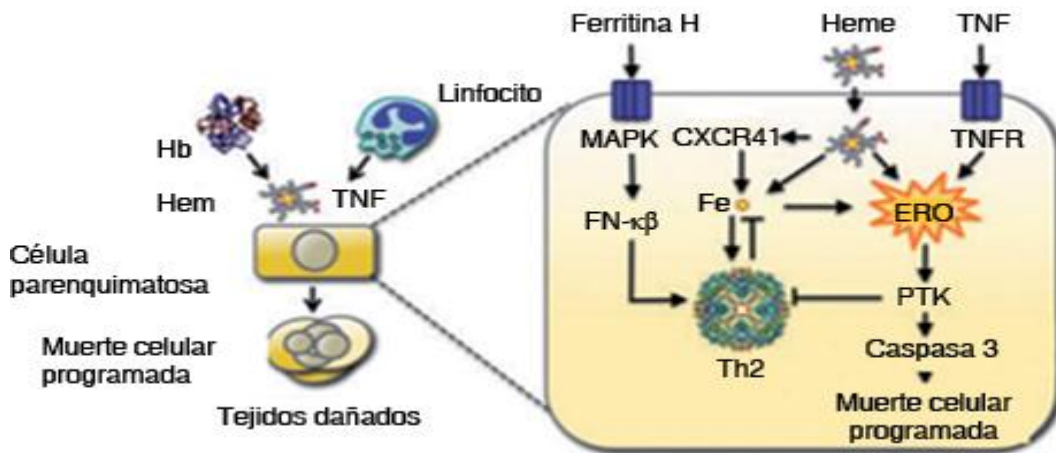


Figura 5. Ferritina e inflamación. Representación esquemática que representa la interacción de la H-ferritina como mediador inflamatorio al activar la proteína quinasa activadora de la mitogénesis (MAPK) y el factor nuclear kappa-

²⁸Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients.

²⁹Roy, C. N.; Andrews, N. C. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. Hum Mol Genet. 2001, 10:2181

beta(FN- $\kappa\beta$), que junto con una serie de reacciones con especies reactivas de oxígeno (ERO) activan de forma celular la muerte celular programada y la respuesta inflamatoria

Es bien conocida la asociación de hiperferritinemia y enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y síndrome antifosfolípidos (SAF). La importancia de la ferritina se ha corroborado con el descubrimiento de autoanticuerpos contra la ferritina en diferentes enfermedades autoinmunes (tabla II).³⁰ En modelos experimentales murinos se ha descrito una asociación con el gen familiar TIM en el mismo locus que regula la hipersensibilidad de vías respiratorias y la producción de citocinas por Th2. Algunos de estos polimorfismos de los genes TIM están asociados con enfermedades autoinmunes como AR. En estudios experimentales in vitro se ha demostrado que específicamente el gen TIM-2 es un regulador negativo para la respuesta inmune de Th2. Lo que ha demostrado que la ferritina actúa como inmunosupresor y el gen TIM-2 es un receptor específico de ferritina por lo que se ha propuesto que la H-ferritina puede tener un papel específico para la inmunidad por medio de diferentes mecanismos e interacción directa del complejo H-ferritina/TIM-2, por lo que se sugiere que al inhibir la H-ferritina se podría mediar la supresión en los procesos infecciosos. Por lo tanto, cuando se pierde este equilibrio se puede favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La ferritina también tiene un papel fundamental en el control de la inmunidad a través de su efecto³¹.

³⁰Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients.

³¹ Roy, C. N.; Andrews, N. C. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet.* 2001, 10:2181

Tabla II. Asociación entre hiperferritinemia y enfermedades autoinmunes

Porcentaje de hiperferritinemia %	Asociación entre hiperferritinemia y enfermedades autoinmunes
Artritis reumatoide 4%	Se encuentran niveles elevados de ferritina en líquido sinovial en pacientes con AR Correlación significativa entre ferritina sérica y actividad de la enfermedad por puntaje de DAS28 para pacientes con AR
Esclerosis múltiple 6%	La pérdida de ferritina es consecuencia de la desmielinización asociada con EM Los niveles de ferritina son significativamente elevados en el suero y en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con enfermedad activa crónica La hiperferritinemia se asocia con el sexo masculino y un tipo más progresiva de la EM, mientras que se observa una asociación inversa entre la forma más leve de la enfermedad
Lupus eritematoso sistémico 23%	Los niveles séricos de ferritina durante la etapa activa del LES fueron superiores a la de los pacientes con AR y de los pacientes en etapas menos activas de LES La hiperferritinemia se asocia con serositis y manifestaciones hematológicas La hiperferritinemia se asocia con trombocitopenia, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina en pacientes con LES con enfermedad activa
Síndrome antifosfolípidos primario 6% Secundario 9%	En pacientes con síndrome SAF, la hiperferritinemia se asocia con la presencia de eventos trombóticos venosos, cardíacos, manifestaciones neurológicas y hematológicas

sobre el CXCR4, provocado una retroalimentación negativa y como se ha mencionado este receptor de citocina es conocido por su capacidad de activar monocitos, neutrófilos, células B y células plasmáticas en modelos murinos con enfermedades reumatológicas como nefritis lúpica. Por lo cual, en estos estudios experimentales el tratamiento específico con antagonistas de CXCR4 ha disminuido la afectación a órgano blanco de esta patología. Como se describió previamente, las citocinas infamatorias pueden inducir la expresión de ferritina y la ferritina induce la producción de mayor citocinas anti inflamatorias como la IL-10; por lo tanto, la ferritina es un mecanismo inmunosupresor importante, por medio de lo que parece ser una compleja interacción entre ferritina y citocinas en el control de mediadores inflamatorios y anti inflamatorios, así que la ferritina es una molécula que tiene efectos tanto inmunosupresores como inflamatorios. Sus efectos dependen probablemente de la activación de diferentes vías, receptores y efectores (H o L-ferritina) según el contexto. Esta idea se basa en la hipótesis de los dos hits, la cual en modelos in vivo con altos niveles de ferritina para ser patogénicos requieren de este segundo hit como puede ser un proceso infeccioso agudo o predisposición genética para su activación. Esto puede explicar por qué en el síndrome hereditario de hiperferritinemia y cataratas existen altos niveles de ferritina sin una respuesta inflamatoria.³²

³²Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocyticlymphohistiocytosis

2.4.2. SÍNDROMES HIPERFERRITINÉMICOS

El síndrome hemofagocítico

También conocido como linfocitosis hemofagocítica (HLH), representa una condición grave y de elevada mortalidad (8-22%), en la cual se produce una respuesta inmune incontrolada e inefectiva que condiciona inflamación grave y se caracteriza por proliferación de histiocitos y hemofagocitosis. Existen dos formas de síndrome hemofagocítico:

- a) Genética: son autosómicas recesivas o ligadas a cromosoma X y se presentan con mayor prevalencia en adolescentes. Las causas familiares se originan debido a mutaciones en el gen de la perforina o en genes importantes para la exocitosis de gránulos citotóxicos. Los gránulos contienen perforinas y granzimas que inducen apoptosis de las células diana infectadas y la perforina regula la respuesta inflamatoria inhibitoria. Para el diagnóstico se requiere la presencia de mutaciones genéticas e historia familiar (Cuadro II).

-
1. Defecto genético conocido/enfermedad familiar
 2. Criterios clínicos y de laboratorio (5/8 criterios)
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenia \geq de 2 líneas celulares
 - Hemoglobina $<$ 9 mg/dL (4 semanas después $<$ 12 g/dL)
 - Plaquetas $<$ 100×10^3 /dL
 - Neutrófilos $<$ 1×10^3 /dL
 - Hipertrigliceridemia y/o hiperfibrinogenemia
 - Triglicéridos en ayuno \geq 3 mmol/L
 - Fibrinógeno $<$ 1.5 g/L
 - Ferritina $>$ 500 μ g/L
 - sCD25 \leq 2,400 U/mL
 - Disminución o ausencia de actividad de las células NK
 - Hemofagocitosis en la médula ósea, ganglios linfáticos

T

 Tabla III.

criterios diagnósticos para linfocitosis hemofagocítica (HLH)

b) Adquirida: se encuentran asociadas principalmente con infecciones virales (citomegalovirus, Epstein-Barr) bacterias, parásitos (Leishmaniasis) y hongos; así como en relación con enfermedades autoinmunes, neoplasias, medicamentos (metotrexate, anti-TNF- α , sulfasalazina) y estados de inmunodeficiencia adquirida.

2.4.3. El síndrome de activación de macrófagos (MAS)

Es una forma adquirida de HLH que puede presentarse en niños y adultos. Se asocia con enfermedades autoinmunes con mayor frecuencia a la artritis idiopática juvenil sistémica (8%) y su mortalidad oscila entre 10-22%. Con mayor asociación en los pacientes con LES, AOSD, RA y con menos frecuencia en la espondiloartropatía y vasculitis. Las características clínicas de la HLH son fiebre prolongada, hepato esplenomegalia, citopenias, alteraciones neurológicas y altos niveles de ferritina, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y coagulopatía con hipofibrinogenemia. La hemofagocitosis no se presenta cuando la enfermedad inicia pero por lo general se encuentra presente conforme progresa la enfermedad.³³

Patogenia

Tanto en la genética como en la adquirida hay una función ausente o inapropiada de las células asesinas naturales (NK) y de las células T citotóxicas. Existe una pérdida de la interacción macrófago-linfocito con los consiguientes aumentos de citocinas derivadas de células T y macrófagos, en particular TNF- α , interleucina (IL)-1, IL-6, interferón gamma (IFN- γ), receptor soluble de IL-2 (sIL-2R), y receptores de TNF solubles (sTNFR). Esta disregulación conduce a una reacción inflamatoria sistémica intensa. El receptor soluble de IL-2 es un marcador muy importante puesto que aumenta consistentemente durante el HLH activo. A pesar de la estrecha relación del MAS con otra forma de HLH, existen importantes diferencias clínicas, de laboratorio y terapéuticas que inclusive conducen a una propuesta de modificar los criterios para el MAS.²⁴⁻²⁶ En contraste con otras formas de

³³Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis

HLH, en el MAS las citopenias son menos severas, de forma inicial se reduce la eritropoyesis, se incrementa la granulopoyesis, aparece un deterioro cardiaco grave y la coagulopatía es más pronunciada. Los macrófagos activados no sólo secretan ferritina, también factor activador del plasminógeno con aumentos de plasmina e hiperfibrinólisis. La proteína C reactiva tiende a ser mayor y cuando se compara el perfil de citosinas, la IL- β proinflamatoria es elevada y las concentraciones de IL-6 y TNF- α tienden a ser más elevadas. Además, la respuesta al tratamiento es diferente y la mayoría de los casos MAS responden a terapias menos agresivas en comparación con la respuesta de las formas genéticas de HLH.

2.2.4. Enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESA)

Es un trastorno inflamatorio sistémico, raro de etiología desconocida y diagnóstico difícil. Fue descrito por George Still en 1987; tiene mayor prevalencia en el sexo femenino y población joven. Su etiología es desconocida pero se plantea la hipótesis de que puede ser un síndrome de reactivación donde diversos agentes infecciosos desencadenan la enfermedad en un huésped genéticamente predispuesto. Numerosos estudios han relacionado esta entidad con HLA como B17, B18, B35 y DR2, DR4, DRw6, DRB1. Las causas infecciosas que se han asociado con la enfermedad de Still son virus (citomegalovirus, Epstein-Barr, rubeola, parotiditis, parainfluenza, influenza, coxsackievirus B4, hepatitis B, C, parvovirus B19) y bacterias como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi*). Reciente literatura ha presentado casos de ESA-like asociado a neoplasias, 60% secundaria a tumores sólidos de pulmón y mama, y 40% a neoplasias hematológicas. Se caracteriza por fiebre generalmente mayor de 39 °C, de predominio vespertina; artritis simétrica que afecta principalmente rodillas, muñecas y tobillos; rash evanescente (lesiones maculopapulares no pruriginosa, color rosa-salmón en tronco y extremidades) que se relaciona con fiebre diurna. Puede haber hepato megalia e ictericia. Hallazgos de laboratorio incluyen leucocitosis (predominantemente neutrófilos), anemia, trombocitosis, VSG elevada, y altos niveles de ferritina.

En la enfermedad de Still se observan predominantemente citocinas de Th1 en sangre periférica y en tejidos. La respuesta inmune de Th1 se caracteriza por incremento de IL2, TNF- α e INF- γ las cuales estimulan a las células B que producen IgG2a que estimula a los macrófagos, monocitos y células NK que generan incrementos de IL-6, IL-8, TNF- α e INF- γ . La IL-1 β se produce por los macrófagos y ésta se eleva en pacientes con enfermedad de Still en la fase aguda y crónica, se considera un indicador de la severidad de la enfermedad al igual la elevación receptora soluble de IL-2 es un marcador de la activación de las células T por tanto de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, existe controversia sobre la importancia de IL-1b como distintiva de ESA de otros diagnósticos. Las células NK-T son numérica y funcionalmente deficiente en ESA, similar a lo observado en lupus eritematoso y artritis reumatoide.

TABLA IV. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

Yamaguchi	Cush	Fautrel
Criterios mayores Artralgia > 2 semanas Fiebre > 39 °C, intermitente > 1 semana Rash típico Leucocitos > 10,000 (> 80% granulocitos)	2 puntos Fiebre cotidiana > 39 °C Rash de Still (evanescente) Leucocitos > 12 + VSG > 40 mm Factor reumatoide y ANA negativo Anquilosis corporal (Un punto)	Fiebre alta Artralgia Eritema transitorio Faringitis PMN > 80% Ferritina glicosilada < 20%
Criterios menores Dolor de garganta Linfadenopatías y/o esplenomegalia ANA y FR (-)	Inicio antes de los 35 años Artritis Dolor de garganta Involucro del SER Serocitis Anquilosis cervical o tarsal	Rash maculopapular Leucocitos > 10 x 10 ⁹
Combinación de diagnóstico		4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores
Criterios de exclusión Infecciones Neoplasia Enfermedades reumáticas	Probable AOSD: 10 puntos; observación 12 semanas AOSD definida: 6 puntos; con 6 meses de observación	
Diagnóstico 5 criterios (al menos 2 mayores)		

2.2.5. Síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC)

También llamado síndrome de Asherson, éste es una variante de síndrome antifosfolípidos (SAF), caracterizado por daño multiorgánico desarrollando, en periodos cortos de tiempo, alteraciones en la coagulación, con evidencia histopatológica de trombosis en venas de pequeño calibre y confirmación por laboratorios de anticuerpos antifosfolípido con niveles muy elevados. Dependen de la gravedad del cuadro, usualmente desencadenado por trauma o infección, con estrecha relación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El síndrome de antifosfolípido catastrófico representa sólo 1% de los casos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), con una mortalidad mayor al 50%, siendo las complicaciones cardiacas la causa más frecuente y cursando en la mayoría de los casos con evolución tórpida e ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (UTI).³⁹ Las microangiopatías trombóticas son un grupo de entidades caracterizadas por la presencia de hemólisis y esquistocitos con presentaciones tales como: púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome urémico-hemolítico, síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y disminución de recuento plaquetario), hipertensión maligna, crisis de escleroderma renal, cáncer diseminado, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se precipita también por fármacos como ciclosporina A, ticlopidina y clopidogrel.⁴⁰ Aproximadamente 55% de los casos están asociados con un factor desencadenante desconocido (90%) el resto a infección (40%), trauma (28%) y neoplasias (5.5%) principalmente. Las primeras manifestaciones suelen ser pulmonares en 24%, neurológicas en 18% y renales 18%, siendo causa de mal pronóstico la asociación de complicaciones cardiacas y pulmonares. En este tipo de pacientes se ha encontrado una importante asociación con hiperritinemia, ya que se presenta en 71% de los pacientes con niveles por arriba de 100 ng/mL. Las manifestaciones clínicas dependen principalmente de complicaciones tromboembólicas y de las manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El mecanismo no está bien establecido, pero se tiene la teoría basada en una inflamación multisistémica causado por activación de citocinas como factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, IL-18 y factor inhibidor de migración de macrófagos, siendo la actividad incrementada de éstos la causa principal de todas las complicaciones. Los hallazgos por laboratorio se caracterizan por un conteo plaquetario menor a 100 10⁹/L, anemia hemolítica en 35% y en muchas ocasiones acompañada de esquistocitos y en 15%

con coagulación intravascular diseminada. La IgG de anticuerpos anticardiolipina se ha reportado en 83% de los casos.⁴⁴ En cuanto al tratamiento se han usado anticoagulantes en 87%, esteroides 86%, recambio plasmático 39%, ciclofosfamida 36%, inmunoglobulina intravenosa 22%, y más frecuentemente una combinación de los anteriores.^{38,43,44} Esta entidad representa una manifestación inmunológica muy grave que pone en peligro la vida por lo cual se debe mantener especial cuidado en el diagnóstico temprano y diferencial de esta entidad para evitar las complicaciones que cursan con una elevada mortalidad.

2.2.6. Sepsis grave y choque séptico

El choque séptico inicialmente cursa con las manifestaciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociado a una infección activa; dentro de su definición se incluye sepsis e hipotensión inducida por sepsis.³⁴ La hiperferritinemia ha estado asociada a estados de respuesta inflamatoria y sepsis y se ha encontrado que niveles más elevados de ferritina inducen mayor mortalidad; la hipercitocinemia pro y antiinflamatoria juegan el papel más importante en la psicopatología de la sepsis alterando la regulación del sistema inmune y su respuesta inflamatoria y en la coagulación. Niveles disminuidos de la actividad de células asesinas naturales se han encontrado en este tipo de pacientes y se han asociado con sepsis neonatal. En este tipo de pacientes la hiperferritinemia ha sido tratada con recambio plasmático, inmunoglobulina intravenosa y metil prednisolona con resultados no concluyentes en cuanto a cuál es el fármaco ideal, siendo las tres intervenciones de primera línea. Los corticosteroides con sus efectos antiinflamatorios tienen la capacidad de inhibir la actividad inmunomoduladora de los factores de transcripción como las células naturales killer $\text{NF}\kappa\beta$ y la actividad de los activadores de proteínas (AP-1). Son citotóxicos para los linfocitos e inhiben la expresión de citocinas y diferenciación de las células genético con resultados de bajo impacto si se aplica sola, y con mejoría si se usa con corticoides dendríticas. La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) ha sido benéfica con efectos antitóxicos directos y una actividad inmunomoduladora indirecta que le permite ser útil en casos de infecciones que ponen en peligro la vida y estados hiperinflamatorios. El

³⁴Demirkol D, Yildizdas D, Bayrakci B, Karapinar B, Kendirli T, Koroglu TF, et al. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis

intercambio plasmático es capaz de eliminar varios mediadores proinflamatoria, toxinas y niveles de ferritina. La ciclosporina ha demostrado mantener una remisión a nivel

2.3. La medida de la ferritina en el diagnóstico de otras enfermedades

Aunque como se ha comentado en el apartado anterior, la ferritina puede representar un valioso marcador de la homeostasia del Fe, dicha medida puede verse afectada por procesos inflamatorios. Estas situaciones proporcionan un aumento considerable de la concentración de ferritina en plasma, pero que no puede ser asociada específicamente a una enfermedad concreta. Algunos de estos casos se asocian con la enfermedad renal crónica, la artritis reumatoide o diversos desórdenes autoinmunes. Algunos pacientes en hemodiálisis tienen valores de ferritina circulante mayores de 500 ng/mL (hiperferritinemia), sin embargo, esto no significa que tengan más hierro biodisponible para llevar a cabo la eritropoyesis, sino que la proteína se encuentra elevada debido a procesos inflamatorios. Además, se ha observado que dichos pacientes tienen en su plasma sanguíneo un muy bajo contenido en hierro en su ferritina³⁵. Una de las hipótesis que se emplean para explicar este fenómeno es que la ferritina en estos casos contiene otros metales diferentes al hierro que ocupan su centro activo (recordemos que puede alojar hasta 4500 átomo de Fe).

Pese a que esta habilidad de la ferritina para enlazar metales diferentes al hierro es conocida, hay pocas publicaciones que muestren el contenido real de los metales dentro de la ferritina plasmática. Los escasos trabajos existentes en este sentido revelan la presencia iones metálicos en el interior del núcleo de ferritina como Al, Fe y Zn, mientras que otros como el Cr o el Mn también pueden estar presentes¹². El metal que sustituye al hierro en mayor medida es el Al debido a sus características comunes.

³⁵ Spada, P.L.; Rossi, C.; Alimonti, A. et al. Ferritin iron content in hemodialysis patients: comparison with septic and hemochromatosis patients. Clin. Biochem. 2008, 41: 997-1001.

2.6. Determinación de ferritina

principio del ensayo

Ferritina Elisa es un método en fase sólida basado en el principio Streptavidina / Biotina. Las muestras, estándares y la mezcla de Enzima Anti-ferritina y de conjugados de Biotina (Conjugado Reactivo), se añaden a los pocillos designados recubiertos con Streptavidina. La ferritina en el suero del paciente forma una reacción tipo sándwich entre dos anticuerpos anti-ferritina altamente específicos, etiquetados con Biotina y HRP. Simultáneamente, el anticuerpo biotinilado es inmovilizado dentro del pocillo a través de una interacción de alta afinidad entre la Streptavidina y la Biotina. Las proteínas no unidas, así como el exceso de conjugado enzimático de Biotina, son lavados por la solución de lavado. Tras la adición del sustrato, la intensidad del color es directamente proporcional a la concentración de ferritina en las muestras. Una curva estándar se prepara sobre la intensidad del color a la concentración de la ferritina.

Reactivos

1. Micropozos recubiertos con Streptavidina 12x8x1
2. Estándares de ferritina: 6 viales (listos para su uso) 0.5ml
3. Conjugado Enzimático: 1 frasco (listo para su uso) 12 ml
4. Sustrato TMB: 1 frasco (listo para su uso) 12ml
5. Solución de Frenado: 1 botella (listo para su uso) 12ml
6. Solución de Lavado Concentrado 20X: 1 frasco 25m

Preparación del reactivo

1. Todos los reactivos deberán ser traídos a la temperatura ambiente (18°-25°C) antes de su uso.
2. Preparar solución de lavado a 1x adicionando 475ml de agua destilada o desionizada al frasco de (25ml a 20x)

valores esperados y sensibilidad

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos normales sobre la base de una muestra representativa de la población local. Los siguientes valores de Prolactina pueden usar rangos utilizados solo como guía:

Valores de referencia

Hombres: 28 a 350 ng/ml

Mujeres: 5 a 148 ng/m

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

3. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

El presente trabajo de investigación corresponde al tipo de investigación aplicada, de campo, cuantitativo, descriptivo, transversal y prospectivo.

3.1. INVESTIGACIÓN: porque a través de este trabajo se pretende determinar de los valores de ferritina en pacientes con covid-19

El diseño de estudio es:

3.2. TRANSVERSAL: por qué se estudia los valores de ferritina en pacientes con COVID-19 como una variable a lo largo de un periodo de 5 meses en este tipo de investigación el tiempo es importante porque ayuda a determinar los valores de ferritina en los pacientes Que asistieron al policlínico la familia de Dios

3.4. APLICADA: porque necesito de un marco teórico para poder aplicar esos conocimientos en la práctica, porque busca la aplicación o utilización de los conocimientos que se adquieren.

3.5. DE CAMPO: por la clase de medios utilizados para obtener los datos, que consistió en la muestra de recolección de sangre.

3.6. DESCRIPTIVO: porque especifica las propiedades y características del grupo de estudio que fueron sometidos a análisis, así también describió características y propiedades del Covid-19 y se permitió determinar los valores de ferritina entre los pacientes de 30 a 82 años que asisten al policlínico la familia de dios.

3.7. PROSPECTIVO: Es de tipo prospectivo porque la información y los datos se obtuvieron, según se fue procesando las muestras mediante el método de inmuno ensayo de ELISA para determinar los valores de ferritina.

4. POBLACION:

en el presente trabajo de investigación el estudio estuvo conformado de 97 pacientes entre 30 y 82 años de edad con Covid-19 que acudieron al policlínico la familia de la ciudad de Tarija

4.1. Localización de la investigación.

El presente trabajo investigativo, Se realizó en el laboratorio del policlínico la familia de dios de la ciudad de Tarija, Localizado en la calle Núñez del Prado # 928. Entre Venezuela y Germán Busch. Zona la Loma.

4.2. Selección de muestra y tamaño de muestra.

Se tomó la muestra en los meses de junio a finales de octubre del año 2020. Se tomaron 97 muestras de sangre, las cuales luego de un proceso de centrifugación, se obtuvo el suero sanguíneo necesario para la determinación de los valores de ferritina en pacientes con covid-19, para su procesamiento en el LABORATORIO LA FAMILIA DE DIOS.

4.3. Criterios de selección

4.3.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes del género masculino y femenino
- Pacientes enfermos con covid-19

4.3.2. Criterios de exclusión.

- Se excluirá del estudio a los y las pacientes que no presenten el virus de Covid-19
- Personas que no se realizaron los exámenes por temor a sacarse la muestra.

5. Muestra.

Para determinar los valores de ferritina en pacientes con covid-19 se utilizaron muestras de sangre venosa.

5.1. Obtención de la muestra.

Para la determinación de los valores de ferritina en pacientes con covid-19, se procedió a la obtención de sangre en un volumen de 3 ml a las personas que asistieron al policlínico la familia de Dios.

Para la correcta obtención de la muestra de sangre, se siguió el procedimiento Estandarizado en el laboratorio:

Correcta identificación del paciente mediante la confirmación del nombre y su número de identificación

5.2. Determinación de los valores de ferritina por el método de inmuno ensayo ELISA

Las pipetas a utilizar deben estar limpias y libres de residuos para no contaminar el reactivo

procedimiento de la prueba

Antes del procedimiento con el análisis lleve todos los reactivos, las referencias séricas y los controles a temperatura ambiente (20-25°C).

1. sacar la cantidad de pocillos a utilizar. Los pocillos no usados colocarlos dentro de la bolsa de aluminio, sellarla y almacenarla a 2-8°C.
2. Pipetear 0.025 ml (25µl) del suero de referencia apropiado, control o espécimen dentro del pocillo asignado.
3. Adicionar 0.100ml (100µl) de Reactivo de Ferritina Biotina a cada pocillo. Es muy importante dispensar todos los reactivos cercanos al fondo del pozo revestido.
4. Mezclar la microplaca ligeramente por 20-30 segundos y cubrir.
5. Incubar 30 minutos a temperatura ambiente
6. Descartar los contenidos de la microplaca por decantación o aspiración, y adicionar 300µl de buffer de lavado (ver Sección Preparación de Reactivos), decantar (golpe y secado) o aspirar. Repetir 2 veces adicionales para un total de 3 lavados. (evitar las burbujas de aire)
7. Adicionar 0.100 ml (100ul) de enzima regente de Ferritina. Es muy importante dispensar todos los reactivos cercanos al fondo del pozo.
8. Incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos
9. Descartar los contenidos de la microplaca por decantación o aspiración, y adicionar 300µl de buffer de lavado (ver Sección Preparación de Reactivos), decantar (golpe y secado) o aspirar. Repetir 2 veces adicionales para un total de 3 lavados. (evitar las burbujas de aire)

10. Adicionar 0.100 ml (100µl) de solución de Reactivo Señal de trabajo (TMB) (Ver sección de preparación de reactivo) a todos los pozos. Siempre adicione reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias del tiempo de reacción en los pozos.

11. Incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente.

12. Adicionar 0.50 ml (50µl) de solución de Reactivo Señal de frenado (stop)

Lea la densidad óptica a 450nm con un lector de placa de micro valoración en un plazo de 15 minutos después de haber agregado la solución de frenado.

5.3. Calculo de resultados

La curva estándar se construye de la siguiente manera:

1. Compruebe el valor estándar de ferritina en cada vial estándar. Este valor puede variar de lote a lote. Asegúrese de verificar el valor de cada kit. Véase el ejemplo de la norma adjunta.

2. Para construir la curva estándar, trazar la absorbancia para el estándar de ferritina (eje vertical) frente a las concentraciones estándar de ferritina en IU/ml (eje horizontal) en un papel gráfico lineal. Dibuje la mejor curva a través de los puntos.

3. Utilice el valor de absorbancia de los controles y de cada muestra desconocida para determinar la concentración

correspondiente de ferritina desde la curva estándar.

6. Recursos materiales.

Material y equipo de laboratorio.

- Refrigeradora
- Cronómetro.
- Centrífuga.
- Baño María, de 37°.
- Pipetas.
- Tubos de ensayo.
- Gradillas.
- Algodón.

Reactivos.

Ferritin ELISA de calbiotech

Material de escritorio.

- Lapiceros.
- Papel Bond.
- Equipo de computación.
- Calculadora.
- Borrador.
- Fichas de control y registro de datos.

Recopilación de la información.

La información primaria (información de campo) se obtuvo de pacientes que asistieron a la consulta, se recopiló información de acuerdo a sus síntomas que se realizaron en el desarrollo de la investigación.

De la información bibliográfica fue obtenida de textos, documentos, revistas de tipo científica y de internet.

Procesamiento de la información.

La información de campo se obtuvo con el programa de Microsoft Excel, donde se pudo graficar y obtener resultados concretos en porcentajes. La información teórica fue realizada en el procesador de textos Microsoft Word, donde se realizó toda la parte textual sobre el estudio de la investigación.

CAPITULO IV

RESULTADOS

Valores de referencia

Hombres: 28 a 350 ng/ml

Mujeres: 5 a 148 ng/m

CUADRO 1. Resultado de los valores de ferritina en pacientes con COVID-19 que asistieron al policlínico la familia Junio - octubre del 2020

Nº	SEXO	EDAD	VALOR DE FERRITINA
1	F	50	682,8
2	M	47	302
3	M	73	74
4	F	69	250
5	F	76	42,4
6	M	34	114,2
7	F	53	68,7
8	F	60	126,6
9	F	58	461,2
10	M	33	385,2
11	M	34	310
12	M	65	480,3
13	F	65	175,2
14	F	35	33,2
15	F	85	1,566
16	F	47	31
17	M	99	295
18	M	52	2,000
19	F	84	979
20	M	65	1.246
21	F	78	1,343
22	F	84	367,2
23	M	50	226,1
24	F	48	673,9
25	M	49	318,7
26	F	78	305,6
27	M	44	325,1
28	F	73	154,4
29	M	80	726,2
30	F	56	176,2

31	M	41	331,3
32	F	55	230,2
33	M	66	686,6
34	M	73	509,4
35	M	63	978,1
36	F	38	280,1
37	F	66	476,8
38	M	50	317,8
39	F	45	236,8
40	F	50	163,1
41	M	45	561,5
42	F	30	198,1
43	M	84	670,5
44	M	47	737,1
45	M	37	89,4
46	M	35	268,4
47	M	64	324,0
48	F	53	103,0
49	F	66	1,188
50	M	65	1,098
51	F	42	14,1
52	M	50	494,9
53	M	45	1,574
54	F	58	1.473
55	F	51	925,0
56	M	53	295
57	F	52	222,7
58	F	58	351,7
59	F	75	968,2
60	M	48	652,5
61	M	50	338,4
62	F	60	181,8
63	F	62	348,7
64	F	62	639
65	F	58	761
66	M	34	150,1
67	F	62	575,5
68	F	82	685,5
69	F	56	152,3
70	F	55	158,1
71	F	38	187,4
72	M	43	591,0
73	F	39	20,1
74	M	72	823
75	M	60	750,5
76	F	61	119,8

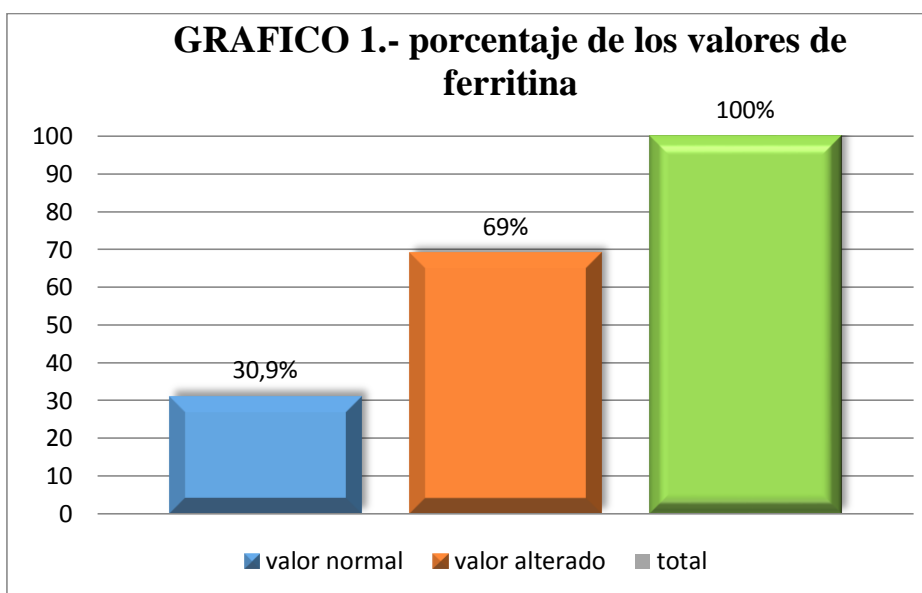
77	F	82	699,5
78	M	36	678
79	M	39	334,5
80	M	60	310,2
81	F	62	320,1
82	M	70	574,5
83	M	53	568,3
84	F	47	314,4
85	F	22	245,0
86	M	79	1523,0
87	M	36	309,9
88	F	38	80,0
89	M	51	396,4
90	F	49	20,7
91	M	48	568
92	F	40	696,9
93	M	77	457,0
94	M	48	1375,0
95	F	61	329,6
96	M	72	396,0
97	F	61	244,5

TABLA V.- porcentaje de Valores de ferritina de los pacientes que acudieron al policlínico la familia de dios de la ciudad de Tarija durante el periodo de junio a octubre del 2020.

RESULTADOS	PACIENTES	
	CANTIDAD	PORCENTAJE
Personas con valores de ferritina NORMAL	30	30,9%
Personas con valores de ferritina ALTERADO	67	69%
Total	97	100%

Fuente: Información de Campo

Elaborado: Mayra Escalante Alvarez



INTERPRETACIÓN

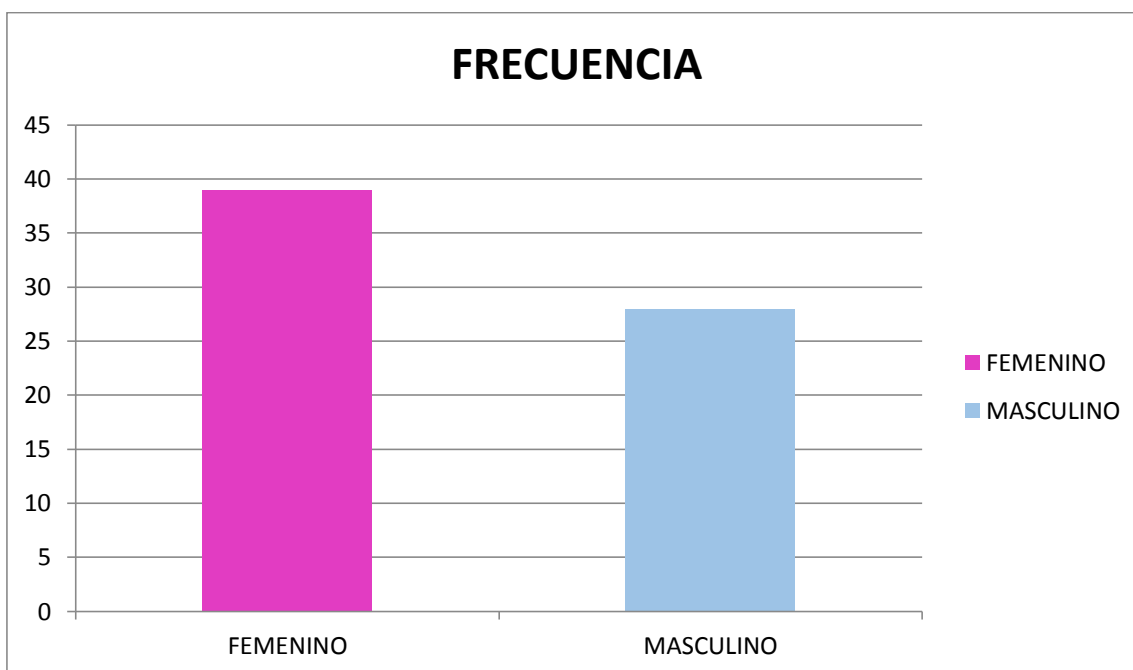
En la investigación realizada a las 97 muestras, se encontró que 67 pacientes que corresponde al 69% presentan valores alterados de la concentración de ferritina

TABLA VI. - Frecuencia de los valores de ferritina según el sexo de los pacientes que acudieron al policlínico la familia de dios, de la ciudad de Tarija durante el periodo de junio a octubre del 2020

GENERO	NORMAL		ALTERADO	
	CASOS	PORCENTAJE	CASOS	PORCENTAJE
MASCULINO	12	12,36%	39	40,16%
FEMENINO	18	18,54%	28	28,83%
TOTAL	30	30,9%	67	69%

Fuente: Información de Campo

Elaborado: Mayra Escalante Alvarez



INTERPRETACIÓN

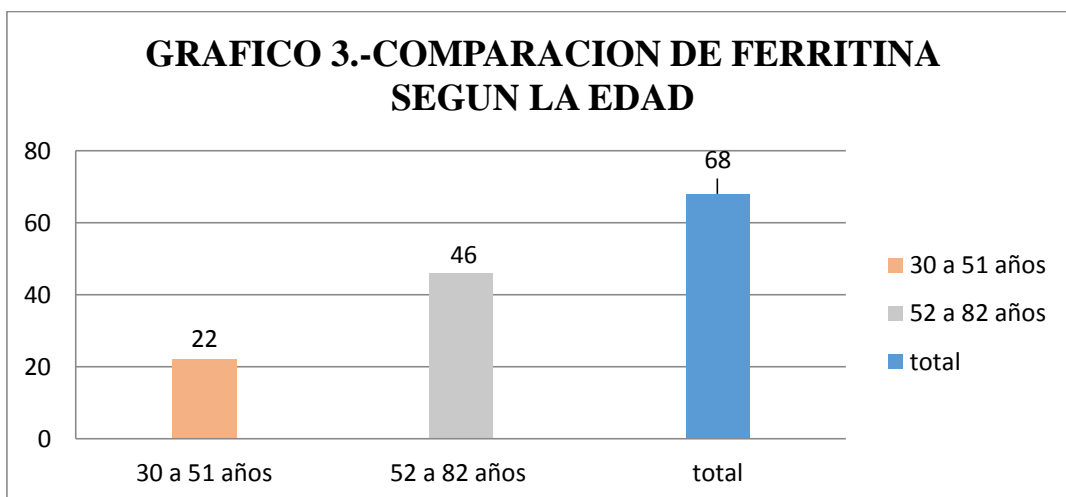
De las 97 personas, se determinó que 39 pacientes de sexo femenino, correspondiente al 40,16% presentaron valores alterados de ferritina demostrando ser el sexo más frecuente.

TABLA VII.-Comparación de los valores de ferritina según la edad de los pacientes de 30 a 82 años de edad que acudieron al policlínico la familia de dios

Edad	Pacientes			
	normal		alterado	
	Nº	%	Nº	%
30-51 años	19	65,5	22	32,3
52-82 años	10	34,4	46	67,6
total	29	100	68	100

Fuente: Información de Campo

Elaborado: Mayra Escalante Alvarez



INTERPRETACIÓN

De las 97 personas, se determinó que 46 pacientes de 52 a 82 años, correspondiente al 67,6% presentaron valores alterados de ferritina demostrando ser el grupo etario más vulnerable.

CONCLUSIONES

La determinación de los valores de ferritina se realizó a 97 pacientes con Covid – 19 de 30 a 82 años de edad que acudieron al policlínico la familia de dios, durante el periodo de junio a octubre del 2020, se llegó a las siguientes conclusiones:

- Los valores obtenidos de ferritina según calbiotech ferritin Elisa demostró que el 69 % presentan valores alterados y el 30.9 %, valores normales.
- La determinación de ferritina según el sexo demostró que es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino.
- La prevalencia de ferritina según la edad es de 36,8 % en las edades de 30 a 51 años, y es de 63,2 % en las edades de 52 a 82 años.

RECOMENDACIONES

Una vez realizados todos los parámetros de este trabajo se sugiere las siguientes recomendaciones

- Realizar investigaciones relacionados con este tema en los grupos etarios faltantes (niños y adolescentes)
- Tomando en cuenta los resultados obtenidos se recomienda a el área de salud hacer campañas de concientización sobre este tema