

PREVALENCIA Y CAUSAS DEL SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE COLOMBIA DURANTE EL PERIODO
DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2017

ANGIE DANIELA BONELO CASTRO
MARÍA PAULA BRAVO SUÁREZ
CINDY TATIANA VANEGAS ROJAS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, HUILA
2018

PREVALENCIA Y CAUSAS DEL SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE COLOMBIA DURANTE EL PERIODO
DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2017

ANGIE DANIELA BONELO CASTRO
MARÍA PAULA BRAVO SUÁREZ
CINDY TATIANA VANEGAS ROJAS

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de médico

ASESORES:

LUIS CARLOS ÁLVAREZ PERDOMO
Médico, Especialista en Medicina Interna y Especialista en Epidemiología

DOLLY CASTRO BETANCOURTH
Enfermera Jefe, Magister en salud pública, Especialista y Magister en
Epidemiología

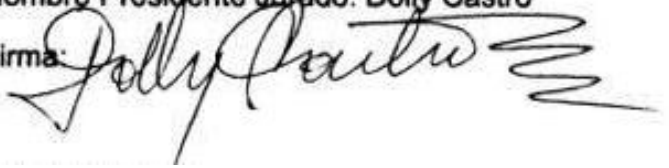
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA, HUILA
2018

NOTA DE ACEPTACIÓN

Este trabajo ha sido aceptado
como requisito para optar por
el título de médico

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro

Firma:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dolly Castro', with a stylized flourish at the end. The signature is written over a horizontal line.

Jurado

Neiva, noviembre 2017

DEDICATORIA

A nuestros padres,
a nuestros hermanos,
a nuestros maestros
y a toda la comunidad científica y universitaria.

Angie Daniela
Cindy Tatiana
María Paula

AGRADECIMIENTOS

A Dios, nuestro guía principal, por permitirnos escalar en nuestra carrera profesional y rodearnos de un excelente equipo para ello, que sin Él nada sería posible.

Al Dr. Luis Carlos Álvarez Perdomo (Médico, Especialista en Medicina Interna y Especialista en Epidemiología) por haber puesto su confianza en nosotros para la elaboración del presente estudio; por su paciencia, motivación, criterio y aliento a lo largo de estos tres semestres de trabajo, contribuyendo en nuestra formación de profesionales de la salud.

A la Dra. Dolly Castro Betancourth (Enfermera Jefe, Magister en salud pública, Especialista y Magister en Epidemiología) que siempre estuvo presta a nuestras inquietudes puliéndonos en el exhausto trabajo de la investigación; por su compromiso, atención y amabilidad haciendo posible el buen desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Lina Leiva (Médico, Especialista en Epidemiología) por su compromiso y aportes con el desarrollo del proyecto.

A nuestras familias, nuestro gran motor y apoyo incondicional, fortaleza y ánimo para no desfallecer en la consecución de nuestras metas.

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	14
1. ANTECEDENTES	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. OBJETIVOS	22
4.1. GENERAL	22
4.2. ESPECÍFICOS	22
5. MARCO TEÓRICO	23
6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	27
7. DISEÑO METODOLÓGICO	29
7.1. TIPO DE ESTUDIO	29
7.2. UBICACIÓN DEL ESTUDIO	29
7.3. POBLACIÓN	29
7.4. MUESTRA	29
7.5. ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	29
7.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	30

	Pág
7.7. INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	30
7.8. PRUEBA PILOTO	30
7.9. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	31
7.10. FUENTES DE INFORMACIÓN	31
7.11. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	31
7.12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
7.13. MODELO ADMINISTRATIVO	33
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	34
9. DISCUSIÓN	41
10. CONCLUSIONES	42
11. RECOMENDACIONES	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXOS	46

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Metabolismo del hierro	23
Figura 2. Ferritina en la respuesta inflamatoria	24

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características sociodemográficas	34
Tabla 2. Patologías con hiperferritinemia	36
Tabla 3. Características clínicas	36
Tabla 4. Hallazgos paraclínicos	38
Tabla 5. Intervalos de ferritina y su distribución según la enfermedad	38
Tabla 6. Biomarcadores inflamatorios en el síndrome de hiperferritinemia	39

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Antecedentes patológicos	35
Gráfica 2. Distribución de pacientes según intervalos de ferritina	37

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A: Instrumento para recolección de información	47
Anexo B: Acta de aprobación del Comité de ética del HUHMP	48
Anexo C: Modelo administrativo	50

RESUMEN

Introducción: La ferritina es una molécula fijadora de hierro que interviene en procesos inflamatorios, como reactante de fase aguda; enfermedades neurodegenerativas y malignidad. La hiperferritinemia se asocia con mortalidad y disfunción orgánica; debido a esto requiere un abordaje integral desde el inicio de presentación de la enfermedad, por tanto, se plantea la necesidad de determinar la prevalencia y causas del síndrome de hiperferritinemia en un hospital de tercer nivel, durante cuatro años y medio, así como describir demográficamente la población, identificar y enumerar las patologías según los niveles de hiperferritinemia, describir hallazgos clínicos y paraclínicos, además determinar si hay diferencia significativa entre las patologías encontradas comparadas con los biomarcadores inflamatorios.

Metodología: Es un estudio descriptivo, transversal, ambispectivo, donde se analizaron pacientes adultos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en Neiva a quienes se les solicitó el paraclínico de ferritinemia durante el periodo de enero de 2013 a junio de 2017 y además cumplieron con el criterio de inclusión: ferritina sérica > 500 ng/mL. Se obtuvo 194 pacientes, de los cuales se descartó 24 por inconsistencias en sus registros e historias clínicas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23 y las prueba U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis.

Resultados: La prevalencia fue de 20,1% de hiperferritinemia, el género masculino fue el más frecuente (63%), la mediana de edad fue de 56 años. En 44 de los pacientes (26%) se diagnosticó enfermedad renal, seguido de sepsis, enfermedad infecciosa y neoplasia hematológica. El 20,6% fallecieron durante esta hospitalización donde la mediana fue de 12 días. El 91,2% de los pacientes presentaron anemia con un promedio de hemoglobina de 9,1 (\pm 2,6) mg/dL, siendo la más frecuente anemia normocítica normocrómica en el 60,6%. El 71,8% presentaron fiebre; en 137 de los pacientes (81%) se registró un valor de ferritina entre 500 - 2000 ng/ml, siendo las patologías estadísticamente significativas para las variaciones en los niveles de hiperferritinemia en enfermedad de Still (p de 0,0001) y síndrome de activación de macrófagos (p 0,014); también se encontró que se rechaza la hipótesis nula en los biomarcadores de procalcitonina (p 0,03), y PCR (p 0,0001) para sepsis; así mismo el nivel de plaquetas para neoplasias de tipo hematológicas (p 0,001) y ferritina para enfermedad de Still (p 0,0001) y síndrome de activación de macrófagos (p 0,004).

Conclusiones: La ferritina es considerada un reactante de fase aguda en diferentes patologías, su elevación influye en el pronóstico y mortalidad de los pacientes, siendo esta última en nuestro estudio mayor a la reportada en la literatura mundial. Las principales patologías con significancia estadística con hiperferritinemia fueron síndrome de activación de macrófagos y enfermedad de Still; además existen diferencias estadísticamente significativas en el valor de ferritinemia para la enfermedad de Still y el síndrome de activación de macrófagos, así mismo para PCR y procalcitonina en sepsis, y plaquetas para las neoplasias hematológicas.

Palabras clave: ferritina, proteínas sanguíneas, biomarcadores, inflamación, síndrome de activación de macrófagos.

ABSTRACT

Introduction: Ferritin is an iron binding molecule that intervenes in inflammatory processes, such as acute phase reactant; Neurodegenerative diseases and malignancy. Hyperferritinemia is associated with mortality and organ dysfunction; Because of this, it requires an integral approach from the beginning of the presentation of the disease, until now, it is about the need to determine the prevalence and causes of hyperferritinemia syndrome in a tertiary hospital, for four and a half years, as well how to demographically describe the population, identify and list pathologies according to the rules of hyperferritemia, describe clinical and paraclinical findings, as well as differentiate between comparative pathologies with inflammatory biomarkers.

Methodology: It is a descriptive, cross-sectional, ambispective study, where adult patients of the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva are analyzed and the paraclinic of ferritinemia is requested during the period from January 2013 to June 2017 and 2017 The inclusion criteria: Serum ferritin > 500 ng / mL. A total of 194 patients were obtained, of which 24 were discarded due to inconsistencies in their records and clinical histories. The statistical analysis was performed with the SPSS program version 23 and the U tests of Mann-Whitney and Kruskal Wallis.

Results: The prevalence was 20.1% of hyperferritinemia, the most common gender was more frequent (63%), the age was 56 years. In 44 of the patients (26%), renal disease, follow-up of sepsis, infectious disease and hematological malignancy were diagnosed. 20.6% fell during this hospitalization where the median was 12 days. 91.2% of the patients presented anemia with an average hemoglobin of 9.1 (\pm 2.6) mg / dL, with normocytic normocytic anemia being the most frequent in 60.6%. 71.8% of presentation of fever; in 137 of the patients (81%) a ferritin value between 500 - 2000 ng / ml was considered, the pathologies being statistically necessary for the variations in the levels of hyperferritinemia in Still's disease (p of 0.0001) and Macrophage activation syndrome (p 0.014); He also realized that the hypotheses and biomarker data of procalcitonin (p 0.03) and PCR (p 0.0001) for sepsis; The same level of platelets for hematological neoplasms (p 0.001) and ferritin for Still's disease (p 0.0001) and macrophage activation syndrome (p 0.004).

Conclusions: Ferritin is a reagent of the acute phase in different pathologies, its influence on the prognosis and mortality of patients, the latter being in our study greater than the information in the world literature. The main pathologies with statistical significance with high perferritinemia were: macrophage activation syndrome and Still's disease; In addition, there are statistically significant differences in the value of ferritinemia for Still's disease and the activation syndrome of macrophages, also for CRP and procalcitonin in sepsis, and platelets for hematological neoplasms. Key words: ferritin, blood proteins, biomarkers, inflammation, macrophage activation syndrome.

Keywords: ferritin, blood proteins, biomarkers, inflammation, macrophage activation syndrome

INTRODUCCIÓN

La ferritina es una molécula fijadora de hierro, la cual lo almacena para su disponibilidad en diversas funciones celulares; también se ha reconocido su papel en procesos inflamatorios, enfermedades neurodegenerativas y malignidad. Así, los niveles de ferritina sérica se ven incrementados tanto en condiciones de sobrecarga de hierro, como en inflamación sistémica, considerándose un reactante de fase aguda; además existen diferentes enfermedades que cursan con niveles elevados de ferritina, que comparten ciertas características en su proceso fisiopatológico, por lo que se incluyen dentro del síndrome hiperferritinémico, éstas son: enfermedad de Still, síndrome de activación de macrófagos, sepsis, síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico, obesidad, entre otras.

De acuerdo a esto, la hiperferritinemia se asocia con mortalidad y disfunción orgánica múltiple; es por lo anterior que este síndrome requiere un adecuado abordaje desde el inicio de presentación de la enfermedad, por tanto se plantea la necesidad de determinar la prevalencia y causas del síndrome de hiperferritinemia en un hospital del sur colombiano, durante cuatro años y medio, así como describir demográficamente la población, identificar las patologías con hiperferritinemia, caracterizar a los pacientes según hallazgos clínicos y de laboratorios, describir las patologías encontradas según los niveles de hiperferritinemia y finalmente determinar si hay diferencia significativa entre las patologías encontradas en cuanto a biomarcadores inflamatorios.

1. ANTECEDENTES

De acuerdo con una investigación realizada en España donde tomaron el valor de referencia de la hiperferritinemia mayor de 500 ng/ml y establecieron las principales patologías causales además de la asociación con el síndrome hemofagocítico. Fue un estudio tipo descriptivo retrospectivo donde se seleccionaron los pacientes > 18 años del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) con al menos una determinación de ferritina mayor de 1000 ng/ml durante el año 2010. En total Se obtuvieron 683 muestras pertenecientes a 258 pacientes, un subgrupo de esta población, aproximadamente el 25% fue elegida por aleatorización simple en los cuales se establecieron diferentes características clínico- analíticas; además se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados como síndrome hemofagocítico en el CHUVI desde 1994 hasta la fecha de estudio. Se analizaron 65 casos de hiperferritinemia (53.8% mujeres) con una edad media de 58.6 años (rango 20-90). El valor medio de la ferritina 1582.70 ng/ml. Las causas de hiperferritinemia fueron: sobrecarga férrica en 15 casos (14 por transfusiones periódicas y uno por hemocromatosis hereditaria), enfermedad hematológica en 25 (predominando las talasemia y leucemia en pacientes jóvenes y el síndrome mielodisplásico en ancianos), enfermedades neoplásicas en 13 casos (siendo el 46.1% de origen gastrointestinal), patología renal crónica en 11, y hepatopatía crónica o cirrosis en 10. Nueve casos presentaban una infección aguda en el momento de la determinación analítica; tres pacientes presentaban infección por VIH. En ocho casos la elevación de ferritina se interpretó como reactante de fase aguda secundaria a un proceso quirúrgico, mayoritariamente de forma urgente. Únicamente se asoció a enfermedades inflamatorias en 4 casos (arteritis temporal, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y neuroBehçet). No se objetivó ningún caso de síndrome hemofagocítico en nuestra serie. Se objetivó una tendencia a mayores cifras de ferritina en aquellos pacientes con patología hematológica 2375.6 ng/ml y hepática 2506.3. En el período 1994-2010 se diagnosticaron tres casos de síndrome hemofagocítico en el CHUVI. Se determinó el valor de la ferritina en dos de ellos (1650 y 47730 ng/ml respectivamente). Las conclusiones planteadas fueron que las cifras elevadas de ferritina fueron frecuentes en patología renal crónica, hepática, neoplásica o infecciosa. El 26% de los pacientes presentan más de una causa de hiperferritinemia.¹

Otro estudio de disferritinemias publicado en Argentina considera la hiperferritinemia con valores indeterminados o > 300 ug/L y lo asocian a diferentes causas como síndrome inflamatorio, anemia normocitaria, hepatitis crónicas, hemólisis, necrosis medulares y miocárdicas, rabiomilosis, alcoholismo crónico, cirrosis, síndrome de hepatosiderosis dismetabólico, sobrepeso, trastornos del metabolismo glucídico, dislipidemia, HTA, hiperuricemia, hipertiroiditis y síndrome paraneoplásico; por lo cual plantean un algoritmo diagnóstico donde también tienen en cuenta otros parámetros de laboratorio.²

De acuerdo con un estudio hecho en Francia, la evaluación clínica del síndrome de hiperferritinemia inicia con la interpretación de la saturación de transferrina en sangre, cuya asociación dirige la conducta del caso permitiendo mayor aproximación diagnóstica; de esta manera, se llega a entidades como hemocromatosis hereditaria relacionada con el gen HFE, síndrome metabólico e inflamación relacionadas con hiperferritinemia, encontrando nuevas causas a esta, a partir de este enfoque clínico.³

Algunos estudios coinciden con las mismas causas expuestas en el párrafo anterior, pero también consideran causas infrecuentes como el Síndrome de hiperferritinemia y cataratas, la Aceruloplasminemia y la Atransferrinemia o hipotransferrinemia.⁴

Se encuentran artículos de revisión donde discuten que las concentraciones séricas de ferritina pueden estar elevadas, independientemente de los depósitos del metal, en presencia de ciertos síndromes clínicos: hemocromatosis, síndrome metabólico, anemia, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de still, entre otras. Se desconoce el mecanismo por el que se eleva en procesos no asociados a sobrecarga de Fe, aunque se sabe que la molécula es un reactante de fase aguda y su síntesis está íntimamente relacionada con los títulos de determinadas citocinas, como interleucina-1, que interviene en la regulación de la transcripción de la FT. Valores más elevados de FT se asocian con más frecuencia a determinadas enfermedades inflamatorias sistémicas, como es la enfermedad de Still del adulto y enfermedad hepática, renal y procesos neoplásicos, siendo las enfermedades hematológicas malignas las neoplasias que más frecuentemente se asocian a FT elevada. En cuanto al diagnóstico diferencial, 13% de la población adulta tiene niveles elevados de FT y, en la mayor parte de los casos no corresponde a una sobrecarga real y grave, siendo más frecuentemente expresión de una respuesta a una enfermedad inflamatoria y quizás un factor de riesgo cardiovascular. Dos entidades deben ser diferenciadas: hemocromatosis genética (adulto o juvenil), caracterizada por IST elevado, e hiperferritinemias hereditarias con IST normal.⁵

En la revista clínica de reumatología publicaron un artículo de revisión donde exponen la fisiopatología de la enfermedad. Allí establecen La función principal de la ferritina dentro del citosol es almacenar el hierro en forma soluble y los niveles séricos de esta por lo general reflejan las reservas de hierro corporal total. Puede haber niveles anormalmente elevados de ferritina, que gracias a previas investigaciones se sabe que dentro de las principales causas de esta elevación están las hepatopatías, malignidad y enfermedad renal y también destacan infecciones como VIH; también se ha asociado a enfermedades reumatológicas actuando como un reactante de fase aguda pues se asocia más fuertemente a la entidades patológicas ya mencionadas. Se revisaron historias clínicas de pacientes adultos con ferritina sérica >1000 Mg/L, que

permite una amplia aplicabilidad clínica, categorizados en síndromes específicos que produzcan hiperferritinemia. Se espera que los resultados varíen respecto a estudios anteriores por la baja prevalencia de VIH en estos pacientes, además de que últimamente ha habido mayor asociación de hiperferritinemia con linfocitosis hemofagocítica (HLH) y síndrome de activación de macrófagos (MAS) en pacientes con inflamación y malignidad. Materiales y métodos: La búsqueda se limitó a pacientes mayores de 18 años en el periodo del 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2010. En pacientes que tenían más de 1 causa de hiperferritinemia, se usó un algoritmo para resumirlas en: exceso de hierro, hepatocelular, malignidad, infección, inflamación, renal, anemia por enfermedad crónica y causa desconocida, abarcando cada una de ellas varias enfermedades en común. De un total de 627 pacientes 63% eran blancos, el rango de edad fue 18 a 91 años. La causa más frecuente de hiperferritinemia fue malignidad en un 24% seguida de síndromes con exceso de hierro en un 22%; en pacientes menores de 50 años la principal causa fue el exceso de hierro con 27.8% y en los mayores de 50 años fue la malignidad con 30.1%. La media de niveles séricos de ferritina fue de 2647Mg/L; la media más alta de niveles ferritina fue en síndromes inflamatorios con 4799Mg/L seguido de exceso de hierro asociado a enfermedad con 3112Mg/L y la más baja fue por anemia de enfermedad de crónica con 1248Mg/L. la media más alta de saturación de transferrina (50%) fue en la categoría de exceso de hierro y la más baja fue en infecciones (24% de saturación). Hubo 18 pacientes con niveles de ferritina sérica > 10,000 Mg/L y 4 con HLH/MAS y 5 pacientes sin un diagnóstico claro. Se analizaron separadamente pacientes con diagnóstico de HLH/ MAS/SJIA (artritis idiopática juvenil)/AOSD (enfermedad de still) que mostraron niveles significativamente más altos de ferritina con respecto a la media 14242 vs 2535Mg/L. Discusión: la ferritina sérica es un indicador no específico de enfermedad sistémica y puede estar elevado en una gran variedad de entidades patológicas que pueden coexistir. Es marcadamente elevada en casos de AOSD y HLH que puede ser > 20,000 Mg/L. La ferritina sérica y el hierro tisular se ven afectados por vías inflamatorias que involucran la sobre regulación de la hepcidina, la cual inactiva a la ferroportina (proteína que permite la salida de hierro del enterocito a la circulación y también está presente en el sistema reticuloendotelial) reduciendo la absorción de hierro por el intestino y limitando la cantidad de hierro disponible en circulación secuestrándolo en el sistema reticuloendotelial. Al haber mayor producción de hepcidina por el hígado disminuye el hierro sérico y aumenta la ferritina. En pacientes con varias comorbilidades (falla hepática y renal) resulta difícil establecer una causa primaria por lo que se trató de minimizar esta variación un tanto arbitraria con entidades de enfermedad que más se asocian a hiperferritinemia. El estudio se llevó a cabo en un centro médico académico y la mayoría de pacientes eran trasplantados; es posible que las causas de hiperferritinemia en un centro no académico tiendan más hacia la malignidad y la infección.⁶

Un estudio retrospectivo de la universidad de Columbia británica, reportaron un total de 80 pacientes de 1997 a 2005, se encontró como causas principales de

hiperferritinemia enfermedad hepática y síndrome de resistencia a la insulina, y como hallazgo adicional se identificó en 3 familias más de 2 miembros afectados sugiriendo un posible síndrome hereditario de hiperferritinemia.⁷

Se debe de aclarar que en Latinoamérica se han realizado pocos estudios, y en Colombia no existe bibliografía reportada de las características de nuestro estudio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ferritina es una molécula fijadora de hierro que lo almacena para que esté disponible para varias funciones celulares, pero que también es importante en otras funciones como la inflamación, las enfermedades neurodegenerativas y malignas. Las enfermedades que cursan con elevados niveles de ferritina son: la enfermedad de Still del adulto, el síndrome de activación de macrófagos, la sepsis y el choque séptico, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido catastrófico, la obesidad, falla renal, falla hepática, neoplasias, anemias, síndrome de resistencia a la insulina, entre otras. La hiperferritinemia se asocia con incremento de mortalidad y disfunción orgánica múltiple en pacientes críticamente enfermos, por lo que los síndromes hiperferritinémicos deben de ser conocidos por el intensivista.

Los niveles de ferritina sérica se incrementan en procesos inflamatorios agudos, por lo cual se considera un reactante de fase aguda que aún no se ha considerado como parte de los procesos fisiopatológicos y marcador en el enfermo grave. Existen diversas enfermedades que cursan con niveles de ferritina elevados que comparten diferentes características y que se han incluido en el síndrome hiperferritinémico (SH).⁸

Se plantea una fuerte asociación de hiperferritinemia en el diagnóstico y pronóstico de diferentes patologías que son muy poco relacionadas entre sí por lo tanto no se tiene un comportamiento específico ni sustentación bibliográfica para justificar la elevación de la ferritina en ciertas enfermedades. Especialmente en el Hospital Universitario de la ciudad de Neiva se ha observado esta problemática y no se ha realizado ningún estudio en el departamento del Huila, ni tampoco se encuentran publicaciones a nivel nacional que relacione la hiperferritinemia con la asociación ya planteada.

La problemática del estudio a realizar surge de una observación empírica en el ejercicio médico en la cual se encuentra una asociación de la hiperferritinemia en diferentes patologías de gran prevalencia; por esta razón se plantea la problemática a estudio con el fin de establecer hallazgos clínicos y sociodemográficos que permitan caracterizar la población y dar un pronóstico a la entidad causal. Existen pocos trabajos de investigación realizados a nivel nacional e internacional lo que se ve reflejado en pocos resultados de búsqueda bibliográfica en bases de datos prestigiosas como PubMed y Cochrane.

Este estudio se llevará a cabo en la empresa social del estado E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo ubicado Neiva, Huila, Colombia. Es una Institución que ofrece servicios de salud de mediana y alta complejidad,

garantizando óptima calidad científica a sus usuarios, calidez humana y procesos de mejoramiento continuo⁹, es el centro de salud más importante de la región Surcolombiana brindando servicios de tercer y cuarto nivel de complejidad a un número importante de pacientes provenientes de diferentes lugares del país. En el 2014 el hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo reportó ferritinemia >500 ng/ml en 18 pacientes de los cuales hoy en día se desconoce su situación clínica, debido a la desinformación y poca importancia que se le tiene a este hallazgo de laboratorio dentro del pronóstico y relación clínica del paciente.

Es por todo lo anterior que hemos planteado la necesidad de investigar: ¿Cuál es la prevalencia y causas del síndrome de hiperferritinemia en un hospital de tercer nivel de Colombia durante el periodo de enero de 2013 a junio de 2017?

3. JUSTIFICACIÓN

La asociación encontrada entre la hiperferritinemia y diferentes patologías de gran prevalencia que generalmente conllevan a un bajo pronóstico y a una elevada tasa de mortalidad, requieren estar plenamente dilucidadas, para evitar de alguna forma el alto costo monetario en el sistema de salud y familiar que tiene un desenlace fatal de estas patologías por su poco conocimiento científico acerca de esta asociación clínica y paraclínica generando una disminución en la intervención médica oportuna.

A partir de esto, se plantea la necesidad de conocer las etiologías más relacionadas, establecer la caracterización clínica de estas y su caracterización sociodemográfica de los pacientes que la presentan y además conocer su desarrollo final para una mayor aproximación al síndrome que se quiere estudiar, con el fin, de disminuir los altos costos que presenta y la gran afectación familiar que genera.

Este síndrome aunque es de presentación paraclínica común, no se encuentra estudiado a nivel local, ni nacional como un síndrome causado por diferentes etiologías, tan solo existen investigaciones que lo asocian con una única patología, lo que se ve reflejado en pocos resultados de búsqueda bibliográfica en bases de datos prestigiosas como PubMed y Cochrane, dejando por fuera el amplio espectro que incluye este hallazgo paraclínico a investigar el cual es importante para el enfoque y orientación diagnóstica, de tratamiento y pronóstico que se le dé al paciente; por lo cual surge la necesidad de realizar este estudio en el departamento del Huila ya que es novedoso e innovador y es de gran impacto para la comunidad científica y la población de esta región.

La perspectiva a futuro de esta investigación es que sea de utilidad pronóstica o de alarma en el curso de diferentes patologías que presenten hiperferritinemia, debido a que es considerado como un marcador de bajo pronóstico en diferentes patologías asociadas que debe ser conocida por el personal médico tratante de cada paciente y así evitar baja efectividad y fallas en la evolución clínica del paciente por falta de conocimiento de su integralidad médica y así seguir aumentando los gastos del hospital tratante y disminuyendo la calidad de vida del paciente y su familia.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia y causas del síndrome de hiperferritinemia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo de enero de 2013 a junio de 2017.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Describir demográficamente la población a estudio.

Identificar las patologías que cursaron con niveles elevados de ferritina.

Describir los hallazgos clínicos y de laboratorios de los pacientes con niveles elevados de ferritina.

Enumerar las patologías encontradas según la elevación de los niveles de ferritina.

Determinar si hay diferencia significativa entre los grupos de patologías que cursan con síndrome hiperferritinémico en cuanto a los biomarcadores inflamatorios.

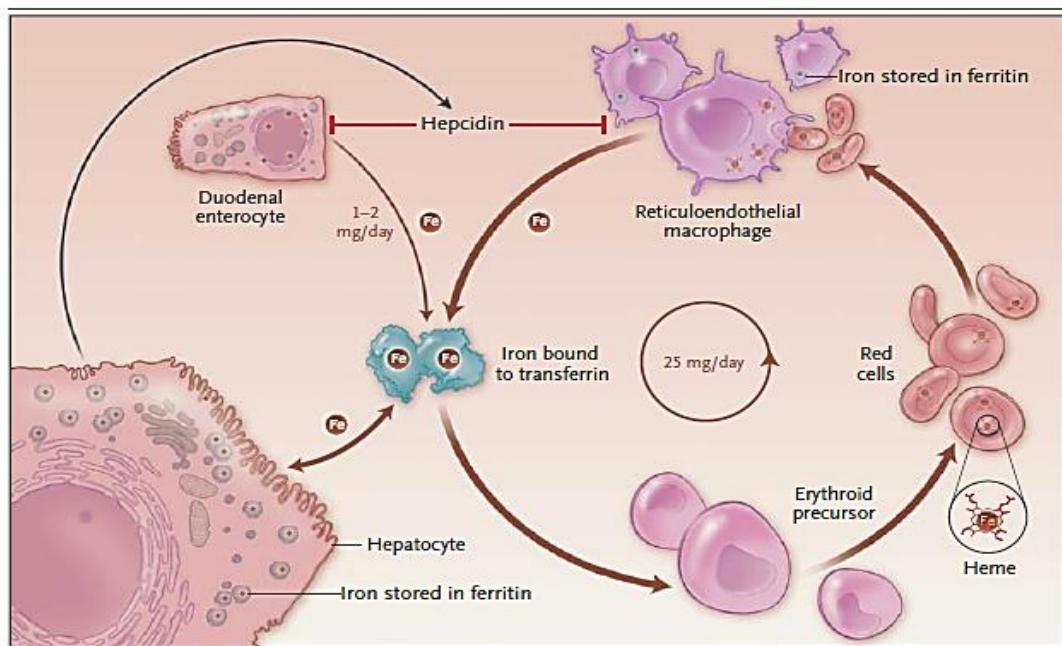
5. MARCO TEÓRICO

La ferritina (FT) es una proteína que almacena hierro (Fe) en el citoplasma para evitar su toxicidad y permitir su disponibilidad inmediata. Es especialmente abundante en el hígado, el corazón, la placenta y la médula ósea (FT tisular), y se detecta, además, poca cantidad en sangre segregada principalmente desde el hígado y los linfocitos (FT sérica).

Los niveles de FT varían según la edad, el sexo y la raza, actúa como reactante de fase aguda en procesos inflamatorios y es un buen reflejo de los depósitos de Fe del organismo. Niveles elevados de FT aparecen en sobrecarga de Fe, proliferación celular incontrolada, en cualquier situación marcada por la excesiva producción de radicales tóxicos de oxígeno y en procesos infecciosos o inflamatorios. En estas situaciones la función de la FT es reducir la biodisponibilidad del Fe para detener la proliferación celular incontrolada y la producción excesiva de radicales reactivos de oxígeno.

Los niveles normales de ferritina en mujeres son entre 10 y 200 ng/ml (g/l) y en hombres de 30 a 300 ng/ml (g/l). Ante una hiperferritinemia hay que evaluar si está en relación con un trastorno del metabolismo del Fe o es un reactante de fase aguda y, en el primer caso, si la causa es genética o adquirida.⁵

Figura 1: Metabolismo del hierro

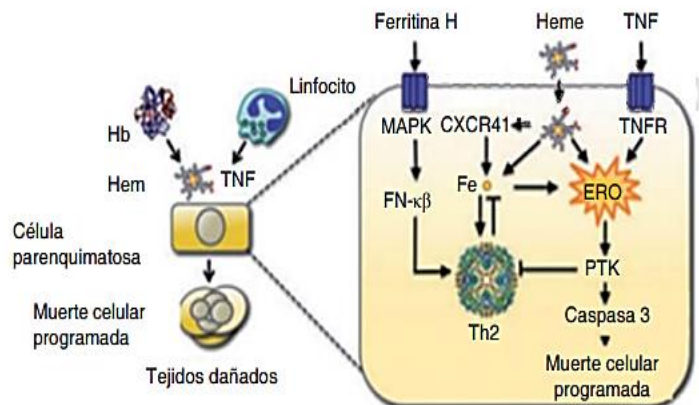


Tomado de: Robert E. Fleming, Prem Ponka. Iron Overload in Human Disease. N Engl J Med 2012; 366:348-59.

Los enterocitos duodenales absorben aproximadamente de 1 a 2 mg de hierro por día para compensar las pérdidas. El hierro que se absorbe circula unido a la transferrina y se utiliza principalmente por los precursores eritroides en la síntesis del grupo hemo. Los macrófagos y demás células reticuloendoteliales fagocitan los eritrocitos senescentes y liberar el hierro del grupo hemo para exportarlo a la circulación o almacenarlo en la ferritina. Los hepatocitos son otro sitio de almacenamiento de hierro en forma de ferritina y el sitio principal de producción de la hepcidina hormona peptídica. La hepcidina bloquea la liberación del hierro de los enterocitos y macrófagos reticuloendoteliales degradando la ferroportina exportador de hierro.⁸

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.¹ 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. 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.⁹

Figura 2: Ferritina en la respuesta inflamatoria



Tomado de: Raúl Carrillo Esper, Carlos Peña Pérez, Adriana Denise Zepeda Mendoza, José Martín Meza Márquez, Rosalinda Neri Maldonado, Cynthia Margarita Meza Ayala. Et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2015;29(3):157-166

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.^{8,9,10}

La Hiperferritinemia se puede clasificar en 2 tipos: sin sobrecarga de hierro y con sobrecarga de hierro.

Sin sobrecarga notable de hierro:

Síndrome inflamatorio: hiperferritinemia raramente superior a 800 µg/L, anemia normocitaria de instauración lenta (luego microcitaria si pasa a la cronicidad) con hierro sérico bajo debido a su secuestro por los macrófagos, CS (coeficiente de saturación de transferrina) normales o bajos. No hay carencia de hierro, sino mala utilización de este último: no hay que tratar esta anemia con hierro, pero sí instaurar el tratamiento etiológico adecuado (enfermedades crónicas, cánceres).

Citólisis de orígenes diversos: hepatitis crónicas, hemólisis, necrosis medulares y miocárdicas, rabiomiólisis. En estos casos, la hiperferritinemia a menudo se aproxima a los 5.000 µg/L.

Alcoholismo crónico, cirrosis: el cuadro biopatológico puede imitar una hemocromatosis en la mitad de los casos (con hierro sérico y CS a menudo un poco aumentados, traduciendo una sobrecarga moderada de hierro).

Síndrome de hepatosiderosis dismetabólico: la hiperferritinemia es elevada con un CS normal en un contexto que aparenta un síndrome metabólico (sobrepeso, trastornos del metabolismo glucídico, dislipidemia, HTA, hiperuricemia).

Hipertiroiditis: realizar un perfil tiroideo (TSH baja y T4 elevada).

Tumores malignos: síndrome paraneoplásico.

Con sobrecarga de hierro: puede ser primitiva y secundaria.

Primitiva: La hemocromatosis constituye en Francia una causa importante de hiperferritinemia. Esta última se asocia con un CS muy elevado (más del 60% para confirmar el diagnóstico biopatológico). Las consecuencias clínicas y anatomopatológicas de esta afección genética son graves (cirrosis, diabetes, cardiomiopatía, hipogonadismo, hiperpigmentación cutánea, cáncer hepático). En caso de terapéutica por sangría no es la ferritina, sino la normalización del CS lo que permitirá seguir la evolución de la sobrecarga.⁴

Secundaria: Son causas menos frecuentes y por lo tanto, se debe tener en cuenta la anamnesis clínica, signos hematológicos (recuento, hemoglobina, reticulocitosis) e investigaciones bioquímicas más finas: electroforesis de hemoglobina, receptor soluble de la transferrina. Descartar, hemólisis, talasemias, SAM (Síndrome de Activación Macrofágica), enfermedad de Gaucher o finalmente aceruloplasminemia hereditaria.²

El síndrome de hiperferritinemia incluye enfermedades autoinmunes como Síndrome antifosfolípido catastrófico, Enfermedad de Still, Síndrome de activación de macrófagos, Hemocromatosis y Hemosiderosis.¹¹

Ante el hallazgo de hiperferritinemia, posible reactante de fase aguda que puede aparecer en situaciones distintas a la sobrecarga de Fe, debemos completar el estudio analítico determinando el índice de saturación de transferrina (IST), otros reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular [VSG], etc.) y los receptores

séricos de transferrina (sTfR) (valores normales entre 0,83 y 1,76 mg/l) que nos ayudan en el proceso diagnóstico.⁵

Los exámenes complementarios para confirmar si una elevación de FT se asocia a una sobrecarga de Fe se debe realizar una resonancia magnética hepática con cuantificación del Fe depositado. Si se detecta alteración de transaminasas o los niveles de FT superan los 1.000 ng/ml se aconseja realizar una biopsia hepática ante la posible asociación de cirrosis. Simultáneamente se debe realizar estudio genético de las mutaciones del gen HFE. Si, por el contrario, se sospecha enfermedad asociada a hiperferritinemia se realizará un estudio dirigido a descartar las causas conocidas asociadas, tras confirmar la elevación de otros reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, fibrinógeno, VSG, etc.^{5,11,12, 13}

Este síndrome aunque es de presentación paraclínica común, no se encuentra estudiado a nivel local, ni nacional como un síndrome causado por diferentes etiologías, tan solo existen investigaciones que lo asocian con una única patología, lo que se ve reflejado en pocos resultados de búsqueda bibliográfica en bases de datos prestigiosas como PubMed y Cochrane, dejando por fuera el amplio espectro que incluye este hallazgo paraclínico a investigar el cual es importante para el enfoque y orientación diagnóstica, de tratamiento y pronóstico que se le dé al paciente; por lo cual surge la necesidad de realizar este estudio en el departamento del Huila ya que es novedoso e innovador y es de gran impacto para la comunidad científica y la población de esta región.

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA					
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
EDAD	Pacientes que en la historia clínica, por sus datos de identificación como constancia de cédula de ciudadanía sean mayores de 18 años	Cuantitativa	Número de años	Nivel de razón	Porcentaje
GÉNERO	Pacientes que en la historia clínica se haya definido en sus datos de identificación el género ya sea femenino o masculino. que sean de sexo femenino	Cualitativa	Femenino	Nivel nominal	Porcentaje
			Masculino		
ESTRATO SOCIOECONÓMICO	Estrato socioeconómico especificado en los datos de identificación de las historias clínicas.	Cualitativa	1	Nivel ordinal	Porcentaje
			2		
			3		
			4		
			5		
			6		
ESCOLARIDAD	Pacientes que tuvieron ninguno o algún nivel de formación académica (primaria, secundaria o educación superior) en un centro de educación y que así lo especifiquen los datos de identificación de la historia clínica.	Cualitativa	Ninguna	Nivel ordinal	Porcentaje
			Primaria		
			Secundaria		
			Educación superior		
PROCEDENCIA	Pacientes que durante los últimos 6 meses se encontraran viviendo en un municipio de cualquier departamento de Colombia.	Cualitativa	Rural	Nivel nominal	Porcentaje
			Urbano		
			Procedencia		

CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA					
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
ESTADO LABORAL	Cualquier tipo de actividad realizada por el paciente, que sea informada por sí mismo y que se encuentre consignada en los datos de identificación de la historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Nivel nominal	Porcentaje
REGIMEN DE SALUD	Pacientes que se encuentren afiliados a uno de los regímenes de salud de las actuales empresas prestadoras de servicios de salud subsidiadas que hay disponibles en Colombia las cuales deben estar aprobadas por el ministerio de salud y protección social.	Cualitativa	Subsidiado	Nivel nominal	Porcentaje
			Contributivo		
ESTADO CIVIL	Cualquier tipo de estado civil definido por el paciente al consignar los datos de identificación y que se encuentre en la historia clínica.	Cualitativa	Soltero	Nivel nominal	Porcentaje
			Casado		
			Divorciado		
			Viudo		
			Unión libre		

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE					
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
PIREXIA	Es una temperatura corporal elevada. La temperatura se considera alta si es superior a 37,8 °C cuando se mide con el termómetro en la boca, o superior a 38,2 °C cuando se mide con un termómetro rectal	Cuantitativa	Dicotómica	Nivel del razon	Porcentaje
PERDIDA DE PESO	La pérdida de peso involuntaria es la pérdida del 10% de su peso corporal normal durante 6 a 12 meses o menos sin conocer la razón.	Cuantitativa	Dicotómica	Nivel del razon	Porcentaje
HEMORRAGIAS	Flujo de sangre que se produce por fuera de la circulación sanguínea natural	Cualitativa	Dicotómica	Nivel Nominal	Porcentaje
SINDROME DE HIPERFERRITINEMIA	Una de las siguientes enfermedades: - Síndrome antifosfolípido catastrófico - Enfermedad de Still - Síndrome de activación de macrófagos - Hemocromatosis - Hemosiderosis	Cualitativa	Dicotómica Nombre de la enfermedad	Nivel Nominal	Porcentaje
ANEMIA	Se define como una disminución en el número de glóbulos rojos (o hematies) en la sangre o en los niveles de hemoglobina respecto a los valores normales.	Cualitativa	Dicotómica	Nivel Nominal	Porcentaje
ANTECEDENTES MÉDICOS	Todos los antecedentes personales descritos por el paciente y que estén escritos en la historia clínica	Cualitativa	Personales Familiars	Nivel nominal	Porcentaje
DIAGNÓSTICO	Diagnóstico médico definido luego de correlacionar hallazgos clínicos con valores paraclínicos.	Cualitativa	Tipo de diagnóstico	Nivel nominal	Porcentaje
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	Total de días que el paciente permaneció hospitalizado y que correspondan al número de días transcurridos entre la fecha de ingreso y la fecha de egreso.	Cuantitativa	Número de días de hospitalización	Nivel de razon	Porcentaje
MORTALIDAD	Defunción del paciente.	Cualitativa	Dicotómica	Nivel nominal	Porcentaje

PARÁMETROS DE LABORATORIO DEL PACIENTE					
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADOR
FERRITINA	La ferritina es una proteína intracelular que almacena hierro y sus niveles miden indirectamente la cantidad de hierro en la sangre. Valores según laboratorio.	Cuantitativa	Niveles de ferritina	Nivel de razon	Porcentaje
HIJRO SÉRICO	Hierro es un elemento sérico y sus niveles miden la cantidad de hierro en sangre. Valores según laboratorio.	Cuantitativa	Niveles de hierro sérico		
ÍNDICE DE SATURACIÓN DE TRANSFERRINA	Mide la capacidad total de fijación del hierro. Valores según laboratorio.	Cuantitativa	Índice de saturación de transferrina		
HEMOGLOBINA	Es una hemoproteína de la sangre, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre, en vertebrados y algunos invertebrados. Valores según edad y género.	Cuantitativa	Nivel de Hemoglobina		
HEMATOCRITO	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual. Valores según edad y género.	Cuantitativa	Nivel de Hematocrito		
RETICULOCITOS CORREGIDOS	Se usa para determinar el nivel de regeneración y es igual al índice de reticulocitos ($[Hto_p \times \%reticulocitos] / Hto_c$) dividido por la fracción de corrección que se adapta al hematocrito del paciente.	Cuantitativa	Nivel de Reticulocitos corregidos		
LEUCOCITOS	Nivel de glóbulos blancos reportados en el hemograma.	Cuantitativa	Leucocitos		
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG)	Es la precipitación de los eritrocitos (glóbulos rojos) en un tiempo determinado (1-2 horas), que se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos (pilas de monedas).	Cuantitativa	Velocidad de sedimentación globular (VSG)		
PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)	es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda)	Cuantitativa	Nivel de Proteína c reactiva (PCR)		
FIBRINÓGENO	Sustancia albuminoidea soluble, existente en la sangre y otros fluidos animales, que, por la acción de un fermento, se descomponen y dan origen a la fibrina.	Cuantitativa	Nivel de Fibrinógeno		
PLAQUETAS	Niveles de plaquetas reportadas en el hemograma	Cuantitativa	Niveles de plaquetas		

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO:

Es un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y prospectivo en el que se analizó la población de pacientes a los que se les solicitó el paraclínico de ferritinemia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo del 1 enero del 2013 al 30 junio de 2017.

Es un estudio descriptivo debido a que con la información obtenida no se hizo intervención ni modificación en el entorno y curso de los pacientes. Es transversal ya que se evaluó una población específica en un período de tiempo definido en el cual se determinó la prevalencia a la exposición, en éste caso pacientes con ferritina elevada, sin realizar ningún tipo de seguimiento. Y es un estudio retrospectivo y prospectivo porque es longitudinal en el tiempo, es decir que comienza a realizarse en el presente, para analizar datos tanto del pasado como del futuro trazando un determinado tiempo para el análisis de éstos últimos.

7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

7.3 POBLACIÓN

Pacientes adultos que estuvieron hospitalizados durante el periodo del 1 enero del 2013 al 30 junio de 2017 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

7.4 MUESTRA

Es una muestra no probabilística, por conveniencia, debido a que se seleccionaron los participantes por los criterios de inclusión. Así, se escogieron las historias clínicas de pacientes que cumplieran con el siguiente criterio de inclusión: Ferritinemia > 500 ng/ml tomada en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo del 1 enero del 2013 al 30 junio de 2017.

7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

Aunque éste no es un estudio analítico o experimental, dentro del instrumento de nuestro estudio descriptivo encontramos una variable, pérdida de peso, que hubiese podido generar confusiones debido a que generalmente no se puede

medir ni seguir en el tiempo de hospitalización, y depende principalmente de la subjetividad del paciente, pues se debe hacer la distinción entre la pérdida de peso subjetiva y la demostrada. Para tratar de controlar ésta variable se especificó su medición en la operacionalización de las variables. Debido a que ésta variable interfirió en los resultados, se analizó su implicación con otros pares determinando la relación de ésta variable con el tema del estudio.

7.6. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica de recolección de datos que se utilizó en la investigación fue la revisión documental.

Se procedió a buscar las historias clínicas en el sistema Indigo Crystal del hospital por medio del número de historia clínica de cada paciente (identificación) a partir de la base de datos de pacientes con ferritina elevada (>500 ng/ml) obtenida por el laboratorio del hospital. Las integrantes del proyecto de investigación Angie Daniela Bonelo Castro, María Paula Bravo Suárez y Cindy Tatiana Vanegas Rojas, con el previo conocimiento y socialización del instrumento y la operacionalización de variables en pro de unificar los conceptos de la información que se extraerá, nos repartimos en número igual el total de pacientes para extraer la información requerida en el instrumento del estudio, ésta recolección de datos se llevó a cabo del 01 de julio de 2017 al 31 de julio de 2017 en horario de disposición de las investigadoras, cumpliendo 3 horas semanales de lunes a viernes, excluyendo los días festivos.

7.7. INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El instrumento fue diseñado por los investigadores, teniendo en cuenta la operacionalización de variables. La validación del instrumento para la recolección de datos se realizó por medio de la preprueba dirigida por un grupo de expertos en el área clínica de medicina interna.

Ver anexo A.

7.8. PRUEBA PILOTO:

El instrumento se sometió a una evaluación realizada por dos expertos, quienes son médicos internistas. Los resultados que se obtuvieron de esta preprueba fue la modificación de la medición de variables teniendo en cuenta los parámetros de laboratorio que se utilizan en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Además se agregaron 5 variables correspondientes a las características clínicas del paciente que hacían falta para el abordaje clínico integral de este, fueron las siguientes: Fiebre, pérdida de peso, anemia, síndrome de hiperferritinemia y hemorragias.

7.9. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Los datos recolectados a través de la revisión de historias clínicas fueron codificados y tabulados por medio de códigos que simplifican la información vía electrónica en la aplicación de hojas de cálculo Microsoft Excel 2013; por ejemplo en la variable Fiebre, se codificó 0 = si, 1 = no. Los resultados de la tabulación fueron analizados con el programa estadístico informático SPSS versión 23.

7.10. FUENTES DE INFORMACIÓN:

Las fuentes de información utilizadas en este estudio fueron de tipo indirectas porque se acudió a documentos o registros ya realizados como expedientes (historia clínica), registro de consulta, resultados de exámenes de laboratorio.

7.11. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se utilizó estadística descriptiva, pues nos limitamos a reunir, organizar, resumir, analizar y presentar los datos.

Se utilizaron pruebas paramétricas debido a que los resultados implican una estimación de los parámetros de la población con base en muestras estadísticas, y pruebas no paramétricas para contrastar variables entre sí y determinar diferencias.

7.12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según la Resolución 8430/93, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; este estudio se clasifica sin riesgo debido a que como se establece en el artículo 11 de dicha resolución, hace parte de los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en la investigación. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

Principios éticos: beneficencia y no maleficencia: debido a la naturaleza de nuestra investigación no someterá a la población objeto de estudio a intervención alguna, puesto que la recolección de la información se realizará mediante la revisión de bases de datos, preservando la integridad de los pacientes sin vulnerar los componentes bioéticos anteriormente mencionados. Es por esto, que ésta es una investigación SIN RIESGO ya que no tendremos contacto directo con los pacientes.

Debido al diseño de nuestra investigación (retrospectivo), la obtención de la información solo puede ser realizada de forma indirecta a través de la revisión las bases de datos (fuente secundaria), en donde los investigadores tomaremos cada una de las historias clínicas, las analizaremos y finalmente extraeremos solo la información requerida mencionada anteriormente (cuadro de variables). Por lo cual todos los participantes de ésta investigación firmamos un acuerdo de confidencialidad en el que nos comprometemos a no divulgar ningún tipo de información relacionada con los pacientes, ni a usarla para otros fines diferentes al de ésta investigación.

Para la población a estudio no existe ningún riesgo, adicionalmente en la revisión de dichas bases de datos no se divulgará la información referente a los datos: de identificación del paciente o del profesional de la salud que estuvo en contacto directo o indirecto con los pacientes. En este punto firmaremos un acuerdo de confidencialidad por parte de todos los participantes de esta investigación.

Con esta investigación queremos generar un impacto positivo la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria, al proporcionar información importante a cerca de la prevalencia y causas del síndrome de hiperferritinemia en pacientes adultos, una vez con estos resultados, conclusiones y recomendaciones sean de utilidad inicialmente al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva como referencia para establecer parámetros de diagnóstico y predictores de la evolución de pacientes con hiperferritinemia identificando la importancia de la ferritina en el curso de éstos pacientes. A largo plazo contribuir al mejoramiento en la calidad y práctica de los servicios de salud.

Costo-beneficio: beneficiar a la comunidad en general, a la comunidad científica y universitaria al proporcionar información importante sobre este síndrome ya que a pesar de ser un hallazgo paraclínico poco estudiado y buscado, se asocia con muy mal pronóstico e incluso con la muerte; es por esto importante identificarla e iniciar el abordaje integral e éstos pacientes. El beneficio en la comunidad estudiantil será generar nuevo conocimiento relacionado con el síndrome de hiperferritinemia y sus asociaciones, al igual que para la comunidad académica, científica y del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, pues se reducirían los costos al identificar que el paraclínico de ferritina, asequible en nuestro hospital, es un marcador de morbimortalidad y se le empezaría a dar un buen y mayor uso. Ésta investigación no genera ningún costo para el hospital, pues tomaremos solo las historias clínicas de los pacientes para obtener toda la información requerida.

Alcance: a partir de los resultados, conclusiones y recomendaciones de la investigación, se busca contribuir al mejoramiento en la calidad y práctica de los servicios de salud al establecer parámetros más eficaces para el abordaje integral del paciente con hiperferritinemia. Se pretende publicar un artículo

científico en una revista indexada con los resultados y conclusiones obtenidas, así como las recomendaciones pertinentes para que se beneficia la comunidad a nivel global.

Impacto: Reducir la morbimortalidad de los pacientes con hiperferritinemia al identificarlos tempranamente e iniciar su abordaje integral.

El proyecto fue aprobado por el Comité de ética bioética e investigación del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva; Ver anexo B.

7.13. MODELO ADMINISTRATIVO

Ver Anexo C

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

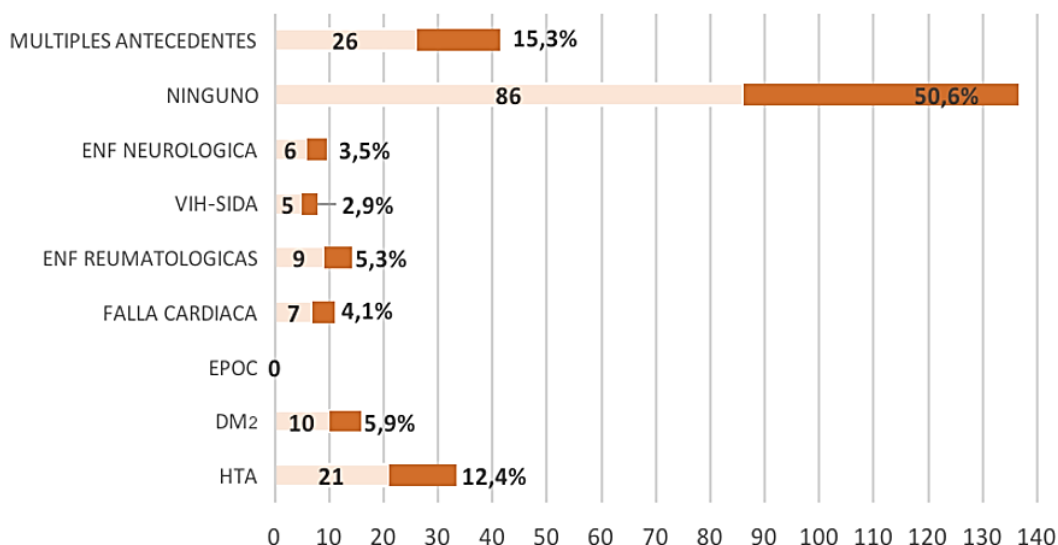
Durante el periodo de estudio, comprendido entre enero de 2013 y junio de 2017, se obtuvo un total de 965 pacientes a quienes se les solicitó el paraclínico de Ferritina, 194 de estos presentaron ferritina ≥ 500 ng/mL, de este total fueron descartados 24 pacientes debido a inconsistencias en los números de historia clínica, laboratorios no tomados o pacientes con historia clínica incompleta, para una población final de 170 pacientes con reportes de ferritina ≥ 500 ng/mL, estableciéndose en una institución de tercer nivel de atención del sur de Colombia una prevalencia de hiperferritinemia del 20,1%.

Tabla 1. Características Sociodemográficas	
VARIABLE	RESULTADO
Edad	56 (29,5)
Género	
Hombre	107 (62,9%)
Mujer	63 (37,1%)
Estado Laboral	
Trabaja	90 (52,9%)
No Trabaja	80 (47,1%)
Régimen de Salud	
Subsidiado	134 (78,8%)
Especial	16 (9,4%)
Contributivo	14 (8,2%)
No asegurado	6 (3,5 %)
Estado Civil	
Soltero	78 (46%)
Casado	49 (28,8%)
Unión Libre	31 (18,2%)
Otros	12 (7%)
Procedencia	
Urbano	112 (65,9%)
Rural	58 (34,1%)
Municipio de procedencia	
Neiva	71 (41,8%)
Pitalito	11 (6,5%)
Campoalegre	9 (5,3%)
Florencia	7 (4,1%)
Otros	72 (42,3%)

Se observó mayor frecuencia en el género masculino con un 62,9%, con una razón de 1,69 hombres por cada mujer incluida en el estudio. La mediana de edad fue de 56 años con un rango intercuartil de 29,5 años, registrándose un valor mínimo de 18 años y un máximo de 90 años, predominantemente solteros en el 45,9% de la población. El 65,9% procedían del área urbana, en su gran

mayoría de la ciudad de Neiva (Huila) en el 41,8%, seguido del municipio de Pitalito (Huila) en el 6,5%. La distribución según el estado laboral fue similar, el 52,9% reportó algún tipo de actividad laboral y el 47,1% negó vinculación laboral, en su mayoría pertenecientes al régimen subsidiado de salud con un 78,8%. (Tabla 1)

Gráfica 1. Antecedentes Patológicos



Los antecedentes médicos que se tuvieron en cuenta fueron: hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, EPOC, falla cardíaca, enfermedades reumatológicas, VIH-SIDA y enfermedades neurológicas; el 50,6% de los pacientes no cursaron con éstas patologías como antecedente y el 15,3% referían más de uno de los antecedentes ya mencionados, el antecedente de HTA se registró en el 12,4%, seguido en un 5,9% del antecedente de diabetes y en un 5,3% enfermedades reumatológicas. (Gráfica 1)

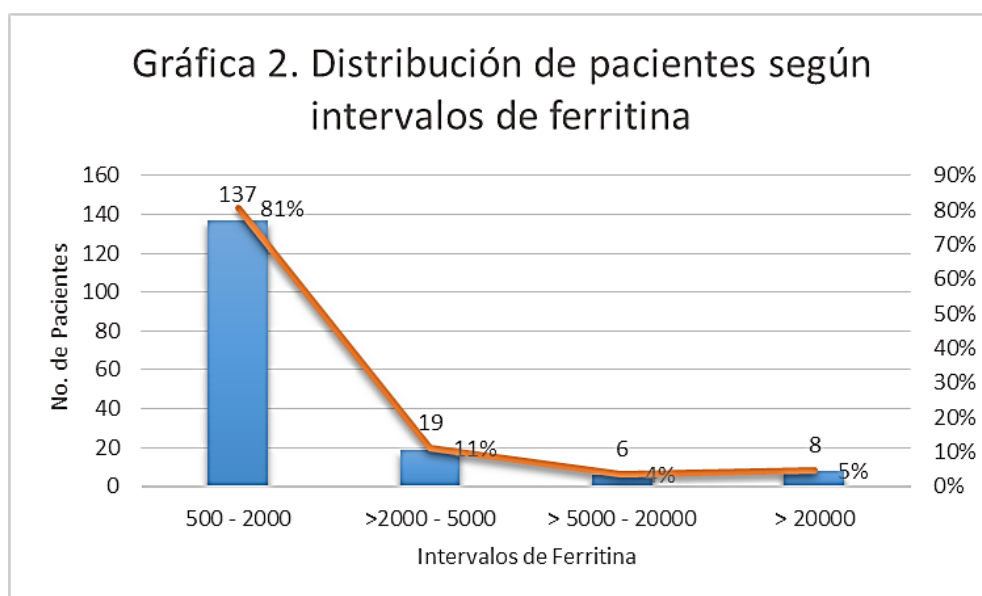
En 44 de los pacientes (25,9%) se registró el diagnóstico de enfermedad renal, seguido del diagnóstico de sepsis en 42 (24,7%), en 40 pacientes (23,5%) se describió enfermedad infecciosa y en 37 (21,8%) se registró el diagnóstico de enfermedad neoplásica hematológica, describiendo en menor frecuencia enfermedad hematológica diferente neoplasia en 26 pacientes (15,3%) (Tabla 2).

Tabla 2. Patologías con hiperferritinemia	
VARIABLE	RESULTADO
Enfermedad renal	44 (25,9%)
Sepsis	42 (24,7%)
Enfermedades infecciosas	40 (23,5%)
Neoplasias hematológica	37 (21,8%)
Síndrome mielodisplásico	19 (11,2%)
Leucemia	9 (5,3%)
Linfoma	8 (4,7%)
Mieloma múltiple	1 (0,6%)
Enfermedad hematológica diferente a neoplasia	26 (15,3%)
Neoplasias no hematológicas	11 (6,5%)
Enfermedad de still	9 (5,3%)
Enfermedad reumatológica	9 (5,3%)
Lupus eritematoso sistémico	6 (3,5%)
Artritis reumatoide	3 (1,8%)
Síndrome de activación de macrófagos	5 (2,9%)
Síndrome antifosfolípido catastrófico	1 (0,6%)
Otros	25 (14,8%)

El 20,6% de los pacientes fallecieron durante esta hospitalización. La mediana de hospitalización fue de 12 días con un rango intercuartílico de 16,3 días, un valor mínimo de 1 día y un valor máximo de 168 días de hospitalización. El 91,2% de los pacientes presento anemia con un promedio de hemoglobina de 9,1 ($\pm 2,6$) mg/dL, siendo la más frecuente anemia normocítica-normocrómica en el 60,6%, seguido de la anemia microcítica-hipocrómica en el 18,2%. El 71,8% de los pacientes presento fiebre, en el 41,8% se registró pérdida de peso y en el 32,9% se evidencio la presencia de hemorragias. (Tabla 3)

Tabla 3. Características Clínicas	
VARIABLE	RESULTADO
Días de Hospitalización	12,5 (16,3)
Mortalidad	35 (20,6%)
Fiebre	122 (71,8%)
Sangrado	56 (33,1%)
Pérdida de peso	71 (41,8%)
Anemia	155 (91,2%)
Normocítica-Normocrómica	102 (60%)
Microcítica-Hipocrómica	25 (14,7%)
Otras	28 (16,5%)

En 137 de los pacientes (81%) se registró un valor de ferritina entre 500 - 2000 ng/ml, valores entre >2000 - 5000ng/ml se registró en 19 pacientes (11%), entre > 5000 – 20000 ng/ml en 8 pacientes (5%), y valores superiores a > 20000 ng/ml en 6 pacientes (4%). (Gráfica 2)



El promedio del nivel de ferritina fue 3910 (\pm 13093) ng/ml, el recuento de leucocitos tuvo una media de 9708 (\pm 10607) células/mm³, las plaquetas tuvieron un promedio de 239359 (\pm 215463) células/mm³, la media de creatinina fue de 4,5 (\pm 28,8) mg/dL; a 97 pacientes se les solicitó el paraclínico de albúmina el cual reflejó hipoalbuminemia con una media de 2,5 (\pm 0,8) g/dL; los tiempos de coagulación no evidenciaron mayor alteración dentro del estudio de estos pacientes; se evidenció algún grado de injuria hepatocelular según el promedio de las enzimas hepáticas en los pacientes a quienes se les solicitó. La respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes se evidenció mediante los reactantes de fase aguda tales como: PCR (proteína C reactiva), VSG (velocidad de sedimentación globular) y procalcitonina, de los cuales se evidenció un promedio de 12,8 (\pm 14,6) mg/dL de la PCR en los 143 pacientes a los que se les tomó. (Tabla 4)

VARIABLE	RESULTADO	N
Nivel de Hemoglobina	9,145 (\pm 2,6) mg/dL	170
Nivel de Ferritina	3910 (\pm 13093) ng/ml	170
Nivel de Hematocrito	27,7 (\pm 7,6) %	170
Reticulocitos	1,7 (\pm 3,5) %	77
Leucocitos	9708 (\pm 10607) células/mm ³	170
VSG	59,2 (\pm 36,5) mm/hora	84
Procalcitonina	10 (\pm 23,1) ng/ml	56
PCR	12,8 (\pm 14,6) mg/dL	143
Fibrinógeno	355 (\pm 247) mg/dL	19
Plaquetas	239359 (\pm 215463) células/mm ³	170
Creatinina	4,5 (\pm 28,8) mg/dL	167
BUN	37,3 (\pm 50,7) mg/dL	121
PT	13,4 (\pm 6,2) seg	154
PTT	30,1 (\pm 7,2) seg	153
INR	1,1 (\pm 0,5)	151
TGO	102 (\pm 206) UI/L	122
TGP	94 (\pm 222) UI/L	122
Fosfatasa Alcalina	199 (\pm 180) U/L	80
Albúmina	2,5 (\pm 0,8) g/dL	97

Las patologías estadísticamente significativas para las variaciones en los niveles de hiperferritinemia fueron enfermedad de still y síndrome de activación de macrófagos con un valor p de 0,0001 y 0,014 respectivamente. (Tabla 5)

ENFERMEDAD	INTERVALOS DE FERRITINA (ng/ml)				Valor de P
	500 - 2000	>2000 - 5000	>5000 - 20000	>20000	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Sepsis	32 (76)	5 (12)	2 (5)	3 (7%)	0,265
Enfermedad de Still	2 (22)	1 (11)	1 (11)	5 (55,6)	0,0001
Síndrome antifosfolípido catastrófico	0	0	1 (100)	0	0,08
Síndrome de activación de macrófago	2 (40)	1 (20)	0	2 (40)	0,014
Enfermedad reumatológica	7 (78)	1 (11)	0	1 (11)	0,77
Neoplasias hematológica	30 (81)	4 (11)	2 (5)	1 (3)	0,47
Enfermedad renal	36 (82)	3 (7)	3 (7)	2 (5)	0,9
Enfermedades infecciosas	33 (83)	4 (10)	2 (5)	1 (3)	0,7
Enfermedad hematológica diferente a neoplasia	23 (89)	3 (12)	0	0	0,2
Neoplasia no hematológica	11 (100)	0	0	0	0,09

Se realizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para contrastar si hay o no diferencias en los rangos de las diferentes patologías en cuanto a los biomarcadores inflamatorios. En la asociación de biomarcadores inflamatorios con las principales patologías que elevan la ferritina, se encontró una asociación estadísticamente significativa que rechaza la hipótesis nula en los diferentes valores de la procalcitonina (p0,03), y PCR (p0,0001) para sepsis; así mismo en el valor de las plaquetas para neoplasias de tipo hematológicas (p0,001); en la ferritina para enfermedad de still (p0,0001) y para síndrome de activación de macrófagos (p0,004). (Tabla 6)

Tabla 6. Biomarcadores inflamatorios en el síndrome hiperferritinémico

Biomarcadores inflamatorios	Ferritina	VSG	Procalcitonina	PCR	Fibrinogeno	Plaquetas
	<i>Sepsis N = 42 (24,7%)</i>					
Me (RI)	1118 (1139)	61 (42)	3,3 (19,1)	7 (12,4)	232 (499)	252000 (300750)
Valor de p	0,774	0,59	0,03	0,0001	0,81	0,328
	<i>Neoplasia Hematológica N = 37 (21,8%)</i>					
Me (RI)	1374 (831)	62 (26)	0,8 (16)	8,3 (14)	386 (189)	121000 (187250)
Valor de p	0,25	0,61	0,32	0,64	0,65	0,001
	<i>Enfermedad reumatológica N = 9 (5,3%)</i>					
Me (RI)	1083 (2268)	63 (96)	0,52 (0,68)	7,3 (12)	(-)	289000 (196500)
Valor de p	0,35	0,48	0,42	0,77	0,1	0,3
	<i>Enfermedad de Still N = 9 (5,3%)</i>					
Me (RI)	24419 (31688)	46,5 (37)	0,84 (19,5)	14 (16,5)	151 (-)	231000 (280500)
Valor de p	0,0001	0,59	0,96	0,19	0,14	0,5
	<i>Síndrome de activación de macrófagos N = 5 (2,9%)</i>					
Me (RI)	3385 (34401)	68 (-)	9,4 (-)	26,4 (23,2)	223 (526)	159000 (231650)
Valor de p	0,004	0,47	0,14	0,1	0,59	0,55

9. DISCUSIÓN

Los niveles de ferritina sérica son conocidos principalmente por dos funciones, indicadores de depósitos de hierro en el organismo y reactantes de fase aguda, estando aumentados en condiciones de sobrecarga de hierro y en procesos infecciosos e inflamatorios y proliferación celular incontrolada; además tienen un rol en las enfermedades autoinmunes.

En concordancia con la literatura internacional encontramos similitud en la distribución sociodemográfica, predominando el género masculino en más de la mitad de la población con hiperferritinemia, con una mediana de edad mayor de 50 años.^{6, 14} En un artículo de revisión francés encontramos que la prevalencia en una población dada es del 13%, difiriendo del nuestro en el que se halló una prevalencia del 20%.¹⁵

Se ha asociado la elevación de la ferritina principalmente a pacientes con comorbilidades de base, tal como se reflejó en nuestro estudio en donde el 74% referían patologías previas, y de estos más de la mitad cursaban con enfermedades crónicas como antecedente.¹⁴ Dentro de las características clínicas significativas en el síndrome de hiperferritinemia es el sangrado, evidenciado en la tercera parte de nuestros pacientes;³ la fiebre como signo de respuesta inflamatoria sistémica, fue el principal hallazgo clínico del presente estudio, correlacionado con casi la mitad de los diagnósticos que elevaron la ferritina tales como sepsis y enfermedades infecciosas, así como también está presente en patologías autoinmunes con hiperferritinemia, consideradas dentro del grupo de las que generan inflamación sistémica, evidenciadas en nuestro estudio.⁹ Otra de las manifestaciones clínicas a tener en cuenta en el síndrome hiperferritinémico es la pérdida involuntaria de peso, característica de los procesos neoplásicos.⁶ Así, la ferritina por considerarse un biomarcador inflamatorio, sus niveles elevados influyen en el pronóstico y mortalidad de los pacientes, reflejado en nuestro estudio con una mortalidad del 20%.⁹

Las patologías más frecuentes en los pacientes de este estudio de hiperferritinemia fueron, en el siguiente orden: enfermedad renal, sepsis, enfermedades infecciosas, neoplasias, enfermedades hematológicas y autoinmunes, y en menor frecuencia enfermedades hepáticas; las cuales son similares a las descritas en diferentes estudios, excepto la prevalencia de hepatopatías, las cuales son reportadas como una de las principales causas de hiperferritinemia, aproximadamente del 15 - 20%.^{1, 6, 14} Dentro de las neoplasias hematológicas se encontró variación en la frecuencia de presentación, pues se reporta el mieloma múltiple y el linfoma como las más frecuentes,⁶ pero en nuestro estudio se evidenció sólo en el 27% de pacientes que tienen este tipo de neoplasia, siendo las principales el síndrome mielodisplásico y la leucemia.

En el estudio diagnóstico francés de hiperferritinemias establecen que la enfermedad de still, el síndrome de activación de macrófagos y las neoplasias hematológicas causan un importante aumento de la ferritina >5000 mg/L,¹⁵ siendo comparativo con nuestros hallazgos, ya que dos terceras partes de los pacientes con enfermedad de still muestran esta elevación de ferritina. Las hiperferritinemias marcadas, >20000 mg/L, se han registrado en entidades como la artritis idiopática juvenil, el síndrome de activación de macrófagos, patología hepatocelular, renal y enfermedades infecciosas, comparándolo con nuestro estudio, coinciden la enfermedad renal, el síndrome de activación de macrófagos, significativamente estadístico en nuestro estudio, y enfermedades reumatológicas con este nivel de hiperferritinemia, además evidenciamos que patologías como sepsis, enfermedad de still y neoplasias hematológicas también cursaron con este nivel de elevación. El 8% del total de pacientes fueron diagnosticados como enfermedad de still y síndrome de activación de macrófagos, coincidiendo con los estudios publicados por Meredith Schaffner et al. y Charles Moore et al.; pero en nuestros pacientes, se evidenció un mayor aumento del nivel de ferritina comparado con los estudios anteriormente mencionados.^{6,14} Los diferentes niveles de hiperferritinemia que arrojaron significancia estadística fueron enfermedad de still (p 0,0001) y síndrome de activación de macrófagos (p 0,014), tal como lo muestra el estudio Moore et al.⁶

Los hallazgos paraclínicos encontrados en la literatura son equiparables a esta investigación, pues se evidenció cuantitativamente que el promedio de la creatinina en nuestro estudio fue de 4,5 mg/dL, considerando que la mayoría de los pacientes cursaban con algún grado de falla renal; así como de lesión hepática demostrado en las alteraciones de las pruebas de función hepática que tuvimos en cuenta. La anemia que predominó fue del tipo normocítica normocrómica, atribuible a las enfermedades crónicas que presentaban nuestros pacientes, tal cual como lo constata el estudio de Charles Moore et al.⁶

Las limitaciones de nuestro estudio se reflejaron en la recolección de datos debido a inconsistencias en la asignación de las historias clínicas según la identificación del paciente, historias clínicas incompletas que nos llevó a eliminar variables sociodemográficas y de paraclínicos; además el abordaje diagnóstico de las diferentes patologías no son unificadas por el personal médico, imposibilitando la comparación de los resultados del estudio con literatura internacional del síndrome hiperferritinémico.

10. CONCLUSIONES

La ferritina es considerada un reactante de fase aguda en diferentes patologías inflamatorias y de depósito, su elevación influye en el pronóstico y mortalidad de los pacientes.

La hiperferritinemia es más frecuente en el género masculino a partir de la sexta década de vida y en el régimen de salud subsidiado.

Las múltiples comorbilidades de antecedentes que presente el paciente se relacionan con hiperferritinemia, y dentro de ésta última las principales causas fueron enfermedad renal, sepsis, neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes, manifestadas clínicamente en gran parte de los pacientes como fiebre, pérdida de peso, sangrado y anemia.

La enfermedad de Still y el síndrome de activación de macrófagos son las patologías que cursan con los niveles de ferritina más altos, con relación a las demás.

Hay diferencias significativas en el valor de ferritinemia para la enfermedad de Still y el síndrome de activación de macrófagos, así mismo para PCR y procalcitonina en sepsis, y plaquetas para las neoplasias hematológicas, planteando la hipótesis de que estas variables están significativamente más altas, creando la duda del poder discriminatorio de estas para el diagnóstico diferencial de estas patologías inflamatorias.

La mortalidad de los pacientes con hiperferritinemia en estudio, parece ser mayor que lo reportado en la literatura mundial.

11.RECOMENDACIONES

Se hace necesario realizar el registro y la valoración clínica acuciosa de cada paciente, según los datos que se requieran en la historia clínica, con el fin de evitar sesgos y confusión en la recolección de los datos para los proyectos de investigación, y en beneficio del paciente.

En el abordaje diagnóstico de las patologías del síndrome hiperferritinémico resulta apropiado realizar estudios complementarios a la ferritina sérica, tales como la saturación de transferrina, hierro sérico, reticulocitos, hemograma completo, fibrinógeno, análisis de capacidad total de fijación del hierro (TIBC), haptoglobina, transaminasas, fosfatasa alcalina y reactantes de fase aguda.

Se sugiere realizar estudios prospectivos, debido a que se reducen al mínimo las limitaciones en la recolección de datos, pues se harían de forma directa, ya que los investigadores podrían realizar un seguimiento continuo al paciente.

Se enfatiza en la posibilidad de contar con todas las variables inflamatorias para determinar si puede existir un perfil específico de elevación o disminución de biomarcadores en estas patologías que cursan con una alta mortalidad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Vaqueiro I. et al. Hiperferritinemia en el siglo xxi: un nuevo concepto. complejo hospitalario universitario de vigo, 2010.
2. E. Grange, K. Semont, N. Meknache, V. Giraudeax, P. Chappuis. Las disferritinemias, algoritmo de orientación diagnóstica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2006; 40 (2): 265-8
3. Philippe Sogni, Catherine Buffet. Démarche clinique devant une hyperferritinémie. *Presse Med.* 2013; 42: 405–410.
4. Albert Altés A, Maria José Pérez-Lucena B. Miquel Bruguera C, En Representación De La Comisión De Hiperferritinemia Del Grupo Ibérico De Ferropatología. Sistemática diagnóstica en la hiperferritinemia. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(9):412–417.
5. A. del Castillo Rueda. Protocolo Diagnóstico De Las Ferritinemias Elevadas. *Medicine* 2008; 10(9):1299-301.
6. Charles Moore, Jr, Michelle Ormseth, Howard Fuchs. Causes and Significance of Markedly Elevated Serum Ferritin Levels in an Academic Medical Center. *J Clin Rheumatol.* 2013 Sep;19 (6):324-8.
7. Paul R Yenson, Eric M Yoshida MD, Charles H Li, Henry V Chung, Peter WK Tsang. Hyperferritinemia in the Chinese and Asian community: A retrospective review of the University of British Columbia experience. *Can J Gastroenterol.* 2008; 22 (1):37-40.
8. Robert E. Fleming, Prem Ponka. Iron Overload in Human Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:348-59.
9. Raúl Carrillo Esper, Carlos Peña Pérez, Adriana Denise Zepeda Mendoza, José Martín Meza Márquez, Rosalinda Neri Maldonado, Cynthia Margarita Meza Ayala. Et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2015;29(3):157-166
10. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2007; 1109:385- 400.
11. Mary Ann Knovich, Jonathan A. Storey, Lan G. Coffman, Suzy V. Torti. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev.* 2009 May; 23(3): 95–104.
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. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:233-236

13. Mainous AG, Diaz VA, Everett CJ, Knoll ME, Hulihan MM, Grant AM, et al. Iron overload screening tool (IRON): development of a tool to guide screening in primary care. *Am J Hematol* 2011; 86: 733-737.
14. Meredith Schaffner, Lori Rosenstein, Zuhair Ballas, Manish Suneja. Significance of Hyperferritinemia in Hospitalized adults. *AJMS* 2017.
15. B. Lorcerie, S. Audia, M. Samson, A. Millière, N. Falvo, V. Leguy-Seguin, et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. *La Revue de médecine interne* 2015.

ANEXOS

Anexo A: Instrumento para recolección de información

 PREVALENCIA Y CAUSAS DEL SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE COLOMBIA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2017 														
Paciente	Edad (número de años)	Género (0= masculino; 1= femenino)	Estrato socioeconómico (1-6)	Escolaridad (0= ninguna; 1= primaria; 2= secundaria; 3= educación superior)	Procedencia (0= urbano; 1= rural)	Municipio	Estado laboral (0= si; 1=no)	Régimen de salud (0= subsidiado;	Estado civil (0= soltero; 1= casado;	Antecedentes médicos	Diagnóstico	Mortalidad (0=si; 1= no)	Días de hospitalización	Fiebre (0=si; 1= no)

 PREVALENCIA Y CAUSAS DEL SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE COLOMBIA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2017 															
Pérdida de peso (0=si; 1= no)	Hemorragia (0= si; 1= no)	Síndrome hiperferritinemia (0=si; 1= no)	Síndrome antifosfolipidico	Anemia (0=si; 1= no)	Nivel de hemoglobina	Nivel de Ferritina	Nivel de Hierro serico	Índice de saturación de	Nivel de Hematocrito	Numero de reticulocitos corregidos	Numero de leucocitos	Velocidad de sedimentación	Nivel de Proteína C reactiva	Nivel de Fibrinogeno	Numero de plaquetas

Anexo B: Acta de aprobación del Comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva

COMITÉ DE ÉTICA BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

ACTA DE APROBACIÓN.

ACTA DE APROBACIÓN N°: 006-014

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 16 de Mayo del 2017.

Nombre completo del Proyecto: "PREVALENCIA Y CAUSAS DEL SÍNDROME DE HIPERFERRITINEMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE COLOMBIA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DE 2013 A JUNIO DE 2017 "

Enmienda Revisada: Ninguna

Sometido por: Investigador Luis Carlos Álvarez Perdomo y Co-investigadores Angie Daniela Bonelo Castro, María Paula Bravo Suárez, Cindy Tatiana Vanegas.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de octubre de 2013 el comité de Ética Bioética e Investigación da cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedido por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética Bioética e Investigación Certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - a. Resumen del proyecto
 - b. Protocolo de Investigación
 - c. Formato de Consentimiento Informado
 - d. Protocolo de Evento Adverso
 - e. Formato de recolección de datos
 - f. Folleto del Investigador (si aplica)
 - g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
 - h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores
2. El comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

¡Corazón para servir!
Calle 9 No. 15-25 PBX: 871 5907 FAX: 871 4415 – 871 4440 Call center: 8671425
Correo Institucional: hospital.universitario@huhmp.gov.co
Facebook: ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Twitter: @HUNeiva
www.hospitaluniversitarioneiva.com.co
Neiva - Huila

3. El comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
4. El comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador Principal deberá:
 - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - e. El investigador se compromete una vez terminado su proyecto en hacer una retroalimentación en el servicio donde realizó la investigación para presentar los resultados del estudio.
 - f. El informe final de la investigación se debe hacer entrega al comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - g. Si el tiempo para el desarrollo del proyecto es más de un año debe presentar un informe anual del proyecto.
 - h. El Investigador se compromete con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
 - i. Si este proyecto avalado va participar en evento académico, informar de manera escrita al Comité de Ética Bioética e Investigación del Hospital UHMP.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética.

Nombre Investigador: Luis Carlos Álvarez Perdomo.


Dra. ANGELA MARIA SALCEDO RESTREPO
Presidente Comité de Ética Bioética e Investigación

¡Corazón para servir!
Calle 9 No. 15-25 PBX: 871 5907 FAX: 871 4415 – 871 4440 Call center: 8871425
Correo Institucional: hospital.universitario@huhmp.gov.co
Facebook: ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Twitter: @HUNeiva
www.hospitaluniversitarioneiva.com.co
Neiva - Huila

Anexo C: Modelo administrativo

Cronograma:

FECHA INICIO	FECHA TERMINACIÓN	ACTIVIDAD
15 de Agosto de 2016	20 de marzo de 2017	Realización de anteproyecto
17 de Abril de 2017		Entrega del resumen del proyecto en formato Colciencias al comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva
19 de Mayo de 2017	26 de Mayo de 2017	Aplicación de prueba piloto y posibles modificaciones al instrumento de medición
01 de Julio de 2017	31 de Julio de 2017	Recolección de información a partir de historias clínicas
11 de agosto de 2017	15 de Septiembre de 2017	Tabulación y análisis de datos
22 de Septiembre de 2017	13 de Octubre de 2017	Redacción de informe final del proyecto de investigación y artículo científico
1 de Noviembre de 2017		Envío del proyecto de investigación a una revista indexada
	1 de Diciembre de 2017	Presentación del proyecto de investigación en la asignatura Técnica II
Indeterminado		Publicación en una revista indexada

ACTIVIDAD /FECHA	ago-16			sep-16			oct-16			nov-16			feb-17			mar-17			abr-17			may-17			jul-17			ago-17			sep-17			oct-17			nov-17			dic-17
	3	4		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1
Realización de anteproyecto	[Barra verde]																																							
Entrega del resumen del proyecto en formato Colciencias al comité de bioética en HUHMP	[Barra naranja]																																							
Aplicación de prueba piloto y posibles modificaciones al instrumento de medición	[Barra amarilla]																																							
Recolección de información a partir de historias clínicas	[Barra azul]																																							
Tabulación y análisis de datos	[Barra amarilla]																																							
Redacción de informe final del proyecto de investigación y artículo	[Barra azul]																																							
Envío del proyecto de investigación a una revista indexada	[Barra rosa]																																							
Presentación del proyecto de investigación en la asignatura Técnica II	[Barra cian]																																							

Presupuesto:

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$):

RUBROS	TOTAL (\$)
PERSONAL	5.930.000
EQUIPOS	3.914.292
MATERIALES Y SUMINISTROS	300.000
TRANSPORTE	400.000
TOTAL	10.544.292

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$):

EQUIPO	VALOR
Lenovo V300 de 14"	1.562.555
Lenovo V310 de 14"	2.351.737
TOTAL	3.914.292

Materiales, suministros (en miles de \$):

MATERIALES	JUSTIFICACIÓN	VALOR
HOJAS	Diseño del proyecto, entrega del formato de Colciencias al comité de ética, entrega del proyecto final.	45.000
IMPRESIONES, TINTA DE IMPRESORA	Entrega del formato de Colciencias al comité de ética, entrega del proyecto final.	120.000
FOTOCOPIAS	Cartas de presentación al comité de ética, de confirmación del semillero de investigación, acuerdo de confidencialidad.	40.000
LAPICEROS, GANCHOS	Diseño del proyecto, firmas de las cartas al comité de ética, del acuerdo de confidencialidad, entrega del formato de Colciencias al comité de ética, entrega del proyecto final.	35.000
CARPETAS	Entrega del formato de Colciencias al comité de ética, entrega del proyecto final.	20.000
OTROS	Cosedora, pegastic para entrega del formato de Colciencias y proyecto final.	40.000
TOTAL		300.000

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$):

PERSONAL						
Nombre Del Investigador / Coinvestigador	Formación Académica	Función Dentro En El Proyecto	Dedicación Horas /Semana	Horas Investigación	Valor Hora	Valor Total
Angie Daniela Bonelo Castro	Estudiante pregrado	Co - Investigador	3 horas	150	5.000	750.000
María Paula Bravo Suárez	Estudiante pregrado	Co - Investigador	3 horas	150	5.000	750.000
Cindy Tatiana Vanegas Rojas	Estudiante pregrado	Co - Investigador	3 horas	150	5.000	750.000
Luis Carlos Álvarez Perdomo	Médico especialista en Medicina interna y epidemiología clínica	Investigador	2 horas	92	20.000	1.840.000
Dolly Castro Betancourth	Enfermera Jefe, especialista en Epidemiología	Investigador	2 horas	92	20.000	1.840.000
TOTAL						5.930.000