

# Requerimientos analíticos y preanalíticos para el análisis de ferritina

## Analytical and preanalytical requirements for ferritin analysis

A. Bertoncin; M. Dicugno

Laboratorio Central del Hospital Británico de Buenos Aires

abertoncin@hbritanico.com.ar

Fecha recepción: 23/3/2022

Fecha aprobación: 4/4/2022



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 1: xx-xx

Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** ferritina,  
hierro,  
métodos.

**Keywords:** ferritin,  
iron,  
methods.

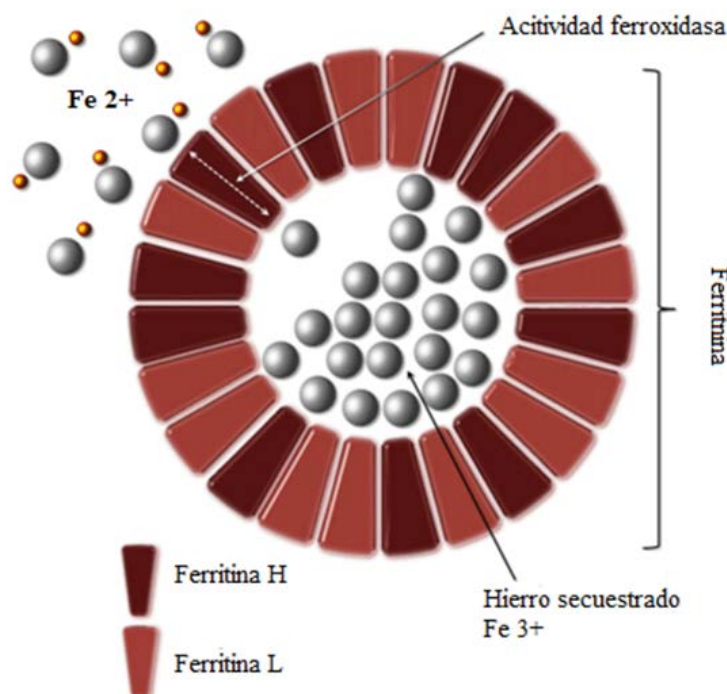
### Resumen

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro, cuya actividad de ferroxidasa convierte al Fe (II) en Fe (III) a medida que lo internaliza en su núcleo. Esto permite que el hierro esté disponible para procesos celulares críticos, protegiéndolo de los efectos potencialmente tóxicos del hierro libre.

Su estructura está compuesta por una capa proteica de 24 subunidades de alto peso molecular (450 kD) y un núcleo de hierro almacenado, que puede contener hasta 4000-4500 átomos del mismo (Figura 1). Estas subunidades proteicas son denominadas H (*heavy*) y L (*light*), designando sus nombres según su movilidad electroforética. Por un lado, la ferritina rica en subunidades H se encuentra en corazón, riñón y tejido tumoral y su principal función es ser

intermediaria en la transferencia del hierro. Por el otro, la ferritina rica en subunidades L está en hígado, médula ósea y bazo, su función es la de almacenar el hierro a largo plazo.

La disponibilidad de métodos sensibles para medir la ferritina sérica ha aumentado la posibilidad de detectar la insuficiencia y sobrecarga de hierro. Desde el punto de vista clínico, las concentraciones bajas de ferritina pueden ayudar en el diagnóstico de la anemia ferropénica, mientras que las concentraciones elevadas se encuentran en casos de enfermedades infecciosas o inflamatorias, por ser una proteína reactante de fase aguda. Esta proteína también está elevada en casos de sobrecarga de hierro, ya sea anemia hemolítica, sideroblásticas, múltiples transfusiones, hemocromatosis y en pacientes con hepatopatías.

**Figura 1.** Estructura de la ferritina

El hierro en estado ferroso es tóxico en los sistemas celulares debido a su capacidad para generar especies reactivas (mostradas como esferas amarillas) que pueden dañar directamente el ADN y las proteínas<sup>(1)</sup>.

### Fundamento del ensayo

La ferritina puede medirse a través de diversos tipos de inmunoensayos en los que varía la tecnología que se utiliza para la detección del inmunocomplejo antígeno-anticuerpo. Entre éstos se encuentran principalmente los ensayos radiométricos (RIA/IRMA -en desuso-), los no radiométricos (inmunofluorescencia, quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia) y los ensayos por aglutinación (inmunoturbidimetría o nefelometría).

Los ensayos inmunométricos (sándwich) requieren, en primer término, que los anticuerpos anti-ferritina inmovilizados en una fase sólida (tubo, perlas, fibra de vidrio o partículas paramagnéticas) reaccionen con la ferritina y, luego, sean lavados. Posteriormente se agrega un exceso de un segundo anticuerpo anti-ferritina marcado con un trazador luminescente o fluorescente, que se unirá en forma directamente proporcional con las moléculas de ferritina capturadas en la primera etapa de la reacción. En el caso de

los ensayos inmunturbidimétricos, la ferritina presente en la muestra reacciona con partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-ferritina humana, produciendo aglutinación. La turbidez causada es proporcional a la concentración de ferritina en la muestra y puede ser medida por turbidimetría o nefelometría.

La tabla 1 muestra las distintas especificaciones técnicas, las características preanalíticas y los valores de referencia propuestos de los ensayos más utilizados. Se comparan los valores de precisión a través de CV% total a niveles de decisión médica provisto por los insertos de las distintas marcas comerciales.

Si bien no existe un método de laboratorio patrón oro para la determinación de ferritina, la recomendación internacional sugiere elegir un método que cuente con calibradores comerciales trazables a un material de referencia internacional (p. ej. patrón de la OMS). Se puede observar en la tabla 1 que los métodos por ECLIA y quimioluminiscencia muestran un rango lineal mayor y un límite de detección menor que los métodos por turbidimetría.

Se destaca la importancia en el procesamiento de controles internos al menos una vez cada 24 horas, cada día de su uso, como también la participación de encuestas de control externo de calidad.

Tabla 1. Principales estudios fase 1/2 con BsAbs en LNH DCGB<sup>(5)</sup>

	Método	Origen de IgG anti-ferritina humana	Tipo de muestra	Estabilidad de la muestra	Calibrador	Sin interferencias hasta*	Rango lineal (ng/ml)	Sensibilidad analítica (ng/ml)	Valores de referencia (mg/dl)	Precisión CV%	
										Nivel 1	Nivel 2
Roche	Electro-quimioluminiscencia (ECLIA)	Ratón biotinilada	Suero, heparina de litio o sodio, EDTA tripotásico, citrato de sodio	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 8°C 12 meses: -15 -25 °C	Estándares internacionales IS80/578 IS94/572	Bilirrubina: 65 mg/dl Hemoglobina: 100 mg/dl Triglicéridos: 3300 mg/dl Biotina: 50 ng/ml Factores reumatoideos: 2500	0,5-2000	0,5	Hombres de 20 a 60:30-400 Mujeres de 17-60: 13-150	7,7	2,1
	Inmunturbimetría	Conejo	Suero, heparina de litio, EDTA di o tripotásico	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 8°C 12 meses: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 60 mg/dl Hemoglobina: 960 mg/dl Índice de lipemia: 160	10-484	10	Hombres de 20 a 60:30-400 Mujeres de 17-60: 13-151	7,8	3,4
Beckman-Coulter	Inmunturbimetría <i>Near Infrared Particle Immunoassay (NIPIA)</i>	Conejo	Suero	8 horas: 20-25°C 24 horas: 2 - 8°C No refiere: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 60 mg/dl Hemoglobina: 960 mg/dl Índice de lipemia: 160	10-450	5	Hombres: 20-250 Mujeres: 10-120	5,5	4,1
Abbot	Inmunturbimetría partículas de látex	Conejo	Suero, EDTA di o tripotásico	9 horas: 20-25°C 2 días: 2 - 8°C No refiere: -15 -25°C	Patrón internacional OMS (80/602)	Bilirrubina: 20,8 mg/dl Hemoglobina: 480 mg/dl Triglicéridos: 490mg/dl	10,0 - 500,0	6	Niños y adolescentes: 15 a 120 Hombres: 30 a 300 Mujeres < 50 años: 15 a 160 Mujeres > 50 años: 20 a 300	2,5	1,6

### Valores de referencia

Las concentraciones de ferritina son altas al nacer y continúan aumentando hasta la edad adulta. Sin embargo, a partir de la adolescencia, los varones tienen valores más altos que las mujeres y esta tendencia persiste hasta la edad adulta tardía. Los valores entre los hombres alcanzan su punto máximo entre los 30 y

los 39 años y, luego, tienden a permanecer constantes hasta los 70 años. Entre las mujeres, en cambio, los valores de ferritina sérica permanecen relativamente bajos hasta la menopausia y luego aumentan.

Además de las variaciones según la edad y el sexo, los valores son afectados por factores geográficos, alimenticios y medioambientales. Por estos motivos

Abbot	Quimio-luminiscencia de micro-partículas (CMIA)	Ratón	Suero, heparina de litio, EDTA tripotásico	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 8°C 12 meses: -15 -25°C	Patrón internacional OMS (80/602)	Bilirrubina: 20 mg/dl Hemoglobina: 200 mg/dl Triglicéridos: 3000 mg/dl Proteínas entre 2 g/dl y 12 g/dl	1,0 - 2000,0	1	Hombres 21,81 - 274,66 Mujeres 4,63 - 204,00	5,6	5,5
Wiener	Inmunturbimetría	Conejo	Suero, EDTA di o tripotásico	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 10°C No refiere: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 20,0 mg/dl Hemoglobina: 1000 mg/dl Triglicéridos: 490 mg/dl No se observa efecto prozona hasta ferritina: 4000 ng/m	5-500	5	Niños y adolescentes: 15 - 120 Hombres: 30 - 300 Mujeres < 50 años: 15 - 160 Mujeres > 50 años: 20 - 300	2,11	1,99
	Qui-mioluminiscencia	Cabra	Suero	8 horas: 20-25°C 2 días: 2 - 10°C No refiere: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 60 mg/dl Hemoglobina: 900 mg/dl Triglicéridos: 2000 mg/dl	0,5- 1650	0,5	Hombres: 22-322 Mujeres: 10-291	6	4,7
Siemens	Inmune-felometría	Ratón	Suero, heparina	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 10°C 3 meses: -15 -25°C	No declara en inserto	Muestras lipémicas o turbias no deben ser usadas. Factor reumatoideo 2800 IU/m	No declara en inserto	De-terminada por el límite inferior de la curva de referencia	Hombres: 20-290 µg/L Mujeres pre menopausia: 4.5- 170 Mujeres postmenopausia: 24-260	5,1	1,8

\*: Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método

es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia o verifique con su propia población los provistos por el proveedor (Tabla 1). Y en el seguimiento de pacientes se recomienda que, una vez seleccionado un método, se utilice el mismo durante las diferentes medidas de seguimiento.

### Utilidad clínica

#### Concentraciones disminuidas de ferritina

Las concentraciones de ferritina inferiores a 12 ng/

ml son un indicio altamente específico de la ausencia de reservas de hierro según la Organización Mundial de Salud. Aunque la biopsia de médula ósea con tinción de hierro sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de deficiencia de hierro, es un método subjetivo, semicuantitativo, invasivo y no habitual para realizar frente a una sospecha de anemia ferropénica. Por fuera de este diagnóstico sólo se conocen dos condiciones que reducen la ferritina sérica: el hipotiroidismo y la deficiencia de ascorbato.

En pacientes con anemia ferropénica y con inflamación o infección subyacente los valores de ferritina pueden verse falsamente aumentados por ser una proteína reactante de fase aguda y no por tener un aumento de depósitos. Se sugiere utilizar valores de corte superior a aproximadamente 40 ng/ml para excluir la deficiencia de hierro en la mayoría de los pacientes, mientras que un nivel superior a 70 ng/ml para excluir la deficiencia de hierro en pacientes con inflamación.

### Concentraciones aumentadas de ferritina

El aumento de la síntesis de ferritina puede indicar aumento en las reservas de hierro del organismo o ser una consecuencia de su característica de reactante de fase aguda.

Dentro del primer grupo, la sobrecarga de hierro ocurre por una absorción anormal o una administración excesiva: terapias con hierro oral o transfusiones múltiples. Las mediciones de la ferritina sérica son útiles en el seguimiento del control del incremento de los depósitos férricos en estos pacientes bajo terapia y para determinar cuándo se puede interrumpir la misma, sin llegar a un nivel de sobrecarga o, en el caso de las terapias con trasfusiones crónicas (ej.: talasemia mayor), complementar la terapéutica con un quelante de hierro.

En cuanto al metabolismo del hierro, el único punto de regulación es la absorción, ya que no existe un mecanismo de excreción del mismo. La hemocromatosis es un trastorno autosómico recesivo que expresa la proteína HFE alterada que provoca una mayor absorción de hierro depositándose en hígado y corazón. Esto lleva a una insuficiencia cardíaca y hepática progresiva. El dosaje de ferritina es una estrategia recomendada frente a la sospecha de la enfermedad y como seguimiento de la flebotomía terapéutica.

Otra de las enfermedades caracterizadas por aumento de depósitos de ferritina son las anemias sideroblásticas, pero al ser su causal una eritropoyesis

ineficaz, a diferencia de la hemocromatosis genética, el depósito de hierro se produce en los macrófagos de la médula ósea.

Por último, la ferritina sérica es reconocida como un reactante de fase aguda y se encuentra elevada de manera inespecífica en una amplia gama de afecciones inflamatorias, incluidas la enfermedad renal crónica, la artritis reumatoidea y otros trastornos autoinmunes, infecciones agudas y malignidad. La ferritina elevada en estos estados refleja un aumento del almacenamiento total de hierro en el cuerpo, pero, paradójicamente, estos depósitos están secuestrados y no están disponibles para la hematopoyesis. Se presume que esta deficiencia relativa de hierro (en la inflamación y la malignidad) se desarrolló como un mecanismo de defensa para restringir la utilización del hierro sérico por parte de patógenos y tumores.

Uno de estos casos es la anemia de los procesos crónicos (APC), donde se tienen valores de ferremia y saturación de transferrina disminuida; sin embargo, para realizar el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica se utiliza la ferritina ya que en la APC se encuentra elevada.

En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica, la ferritina sérica no es un buen marcador de hierro biodisponible, porque suelen presentar valores elevados debido a la inflamación crónica de estos pacientes. La deficiencia absoluta de hierro se define utilizando otra medida de laboratorio como saturación de transferrina <20% o el receptor soluble a la transferrina.

Por último, las inflamaciones sistémicas consecuentes a enfermedades autoinmunes como lupus o por infecciones virales, particularmente el virus de Epstein -Bar, también cursan con valores constantemente elevados de ferritina y pueden desencadenar en un síndrome hemofagocítico, siendo una de sus características diagnósticas la hiperferritinemia (valores mayores de 500 ng/dl).

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Bibliografía**

1. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104.
2. Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Urrechaga E, Escanero JF, Huo J, Martinez RX, Lopez-Perez L. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 May 3;13(5):e0196576.
3. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Aug;1800(8):760-9.
5. Young DS. "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5th ed., 2000.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.