

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Eraso R, Benítez CP, Jaramillo S, Acosta-Reyes J, Aristizábal BH, Quevedo

A. Niveles de ferritina en artritis idiopática juvenil de inicio sistémico versus otras causas de fiebre de origen desconocido. Estudio multicéntrico de pruebas diagnósticas.. Biomédica. 2021;41 (4).

Recibido: 31-07-20

Aceptado: 15-06-21

Publicación en línea: 17-06-21

Niveles de ferritina en artritis idiopática juvenil de inicio sistémico versus otras causas de fiebre de origen desconocido. Estudio multicéntrico de pruebas diagnósticas.

Ferritin levels in children with juvenile idiopathic arthritis of systemic onset and children with other causes of fever of unknown origin. Multicenter study of diagnostic tests.

Niveles de ferritina en artritis idiopática juvenil de inicio sistémico versus otras causas de fiebre de origen desconocido

Ruth Eraso ^{1,2}, Claudia Patricia Benítez ³, Sergio Jaramillo ⁴, Jorge Acosta-Reyes ⁵, Beatriz Helena Aristizábal ^{3,4}, Augusto Quevedo ^{1,6}

1. Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Departamento de Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
3. Unidad de Investigación Genética Molecular, UNIGEM-Colombia, Medellín, Colombia
4. Departamento de Laboratorio, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
5. División Ciencias de la Salud, Departamento de Salud Pública, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
6. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

Correspondencia

Ruth Eraso, Grupo Pediaciencias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia,

Cra. 51d #62-29, Medellín, Colombia

Teléfono: (574) 2192480

ruth.eraso@udea.edu.co

Contribución de los autores

Ruth Eraso: recopilación de datos clínicos, revisión de pacientes, análisis e interpretación de datos clínicos

Beatriz Helena Aristizábal: realización y estandarización de pruebas en el laboratorio, análisis e interpretación de datos.

Claudia Patricia Benítez: registro de datos, realización y estandarización de pruebas en el laboratorio

Jorge Acosta-Reyes y Augusto Quevedo: análisis e interpretación de datos y análisis estadístico.

Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, y en la escritura del manuscrito.

Introducción. No se dispone de pruebas sensibles ni específicas para diagnosticar artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS).

Objetivo. Evaluar la utilidad como pruebas diagnósticas de los niveles de ferritina total, mayor de 5 veces el valor normal ($FT > 5N$) y el porcentaje disminuido (menor o igual al 20% de la FT) de la ferritina glicosilada ($FG < 20\%$), para el diagnóstico de AIJS en pacientes con fiebre de origen desconocido (FOD) evaluados por reumatología pediátrica (RP).

Materiales y métodos. Estudio observacional de pruebas diagnósticas, de corte transversal, en menores de 16 años, hospitalizados (2010 a 2014). El patrón diagnóstico de referencia fue: cumplimiento de criterios de clasificación o diagnóstico confirmado en el seguimiento. Se determinaron medidas de utilidad de las pruebas.

Resultados. Se incluyeron 40 pacientes con FOD, 11 con AIJS y 29 con otros diagnósticos. La mediana de la FT fue mayor en AIJS (3992 ng/ml) versus otras causas de FOD (155 ng/ml), ($p=0.0027$) al igual que la $FT > 5N$ (90.91% versus 51.72%) ($p=0.023$). El porcentaje de $FG \leq 20\%$, fue de 96.5% en otras causas de FOD en comparación con AIJS (81.8%), ($p=0.178$). La $FT > 5N$ tuvo sensibilidad del 91%, especificidad del 48%; LR positivo de 1.76 y LR negativo de 0.19, demostrando mayor utilidad para el diagnóstico, que la combinación de la $FT > 5N$ con la $FG \leq 20\%$, la cual tuvo sensibilidad del 81,8% especificidad del 48,3%, LR positivo de 1,58 y LR negativo de 0,38.

Conclusión. En pacientes con FOD evaluados por RP, la $FT > 5N$ demostró utilidad, como prueba de tamización para el diagnóstico de AIJS.

Palabras clave: artritis juvenil/diagnóstico; ferritinas; sensibilidad y especificidad.

Introduction: There are no sensitive or specific tests available to diagnose systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA).

Objective: To assess the utility as diagnostic tests of total ferritin levels, greater than 5 times the normal value ($TF > 5N$) and the decreased percentage (less than or equal to 20% of TF) of glycosylated ferritin ($GF \leq 20\%$), for the diagnosis of SJIA in patients with fever of unknown origin (FUO) evaluated by pediatric rheumatology (PR).

Materials and methods: Observational study of diagnostic tests, cross-sectional, in children under 16 years of age, hospitalized (2010 to 2014). The reference diagnostic pattern was: fulfillment of classification criteria or confirmed diagnosis at follow-up. Measures of utility of the tests were determined.

Results: Forty patients with FUO, 11 with SJIA and 29 with other diagnoses were included. The median TF was higher in SAIJ (3992 ng / ml) versus other causes of FUO (155 ng / ml), ($p = 0.0027$) as well as $TF > 5N$ (90.91% versus 51.72%) ($p = 0.023$). The percentage of $GF \leq 20\%$ was higher in patients with other causes of FUO (96.5%) compared to SJIA (81.8%), ($p = 0.178$). $TF > 5N$ had a sensitivity of 91%, specificity of 48%; positive LR of 1.76 and negative LR of 0.19, demonstrating greater utility for the diagnosis of SJIA, than the combination of $TF > 5N$ with $GFR < 20\%$, which had sensitivity of 81.8% specificity of 48.3%, positive LR of 1.58 and negative LR of 0.38.

Conclusion: In patients with FOD evaluated by PR, $TF > 5N$ proved useful as a screening test for the diagnosis of SJIA.

Keywords: Arthritis, juvenile/diagnosis; ferritins; sensitivity and specificity.

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es una enfermedad autoinflamatoria de etiología desconocida caracterizada además de la artritis, por fiebre en picos, exantema maculopapular evanescente, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y serositis (1). La presentación clínica es diversa; algunos pacientes no presentan artritis hasta semanas o meses después del inicio de la fiebre, otros manifiestan patrones de fiebre atípicos o no tienen ninguna otra manifestación sistémica además de la fiebre. Aproximadamente el 10% de los pacientes presentan como complicación, una forma de linfocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria denominada síndrome de activación macrofágica que puede ser fatal (2). Los resultados de los exámenes de laboratorio incluyendo: aumento de la velocidad de eritrosedimentación, de la proteína C reactiva, leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis; reflejan en la mayoría de pacientes el estado inflamatorio; sin embargo, no se dispone de pruebas sensibles ni específicas para el apoyo diagnóstico de la AIJS. Dada la naturaleza inespecífica de los signos y síntomas y de las pruebas de laboratorio, el abordaje clínico es difícil y el diagnóstico es de exclusión, requiriendo descartar una plétora de enfermedades que comparten manifestaciones similares, incluyendo todas aquellas que se manifiestan como fiebre de origen desconocido (FOD).

La Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR por sus siglas en inglés “International League of Associations for Rheumatology”) estableció unos criterios de clasificación para AIJS (3), sin embargo, estos definen como condición que el paciente debe presentar artritis y además se deben descartar otros diagnósticos, por lo cual en la práctica clínica son poco útiles y han sido sometidos a cuestionamiento (4). En una cohorte de 136 pacientes con AIJS solo 42 de 136

(30%) cumplieron dichos criterios (5). Los datos provenientes de dos registros alemanes indicaron que estos criterios solo identificaron el 47.8 y el 54.3% respectivamente (6). Recientemente el Grupo PRINTO (por las siglas en inglés: “Pediatric Rheumatology International Trials Organization”) propuso una nueva clasificación de AIJ que incluye unos criterios para AIJS en los cuales la presencia de artritis no es un criterio obligatorio, pero es una propuesta que aún no ha sido validada ni aceptada de forma universal (7).

Para el enfoque de los pacientes con FOD se han propuesto diferentes marcadores biológicos con el fin de estrechar el espectro de posibilidades diagnósticas, incluyendo: proteína C reactiva y procalcitonina para predecir infecciones bacterianas (8), sustancias producidas por macrófagos activados como la proteína S100A12 y S100A8/A9 (calprotectina) para AIJS (9) y ferritina y ferritina glicosilada en la enfermedad de Still del adulto (10).

La ferritina es la principal forma de depósito de hierro intracelular pero sus niveles no solo se correlacionan con el hierro almacenado sino también con estados de enfermedad, como reactante de fase aguda (11). Aunque la mayor parte de la ferritina está dentro de la célula, existe una cantidad significativa en el plasma; una porción de esta ferritina circulante puede provenir del escape de células necróticas, pero la mayoría es secretada, proceso durante el cual se le adicionan moléculas de carbohidratos (12). Por esta razón, en condiciones normales la ferritina circulante está glicosilada en el 45 al 70% mientras que la ferritina intracelular no tiene carbohidratos (13). Esta relación se altera en estados inflamatorios y hepatopatías, en los cuales se puede elevar desproporcionadamente la ferritina circulante (14), sin embargo, en estas

condiciones, aunque los niveles de ferritina total se aumentan, el porcentaje de ferritina glicosilada con frecuencia permanece bajo y no responde al mismo estímulo (15).

Como la ferritina aumenta en la mayoría de estados inflamatorios, se considera muy sensible para detectar inflamación, pero muy poco específica para diferenciar entre las numerosas causas de esta (16-18). Sin embargo, es llamativo su notorio aumento en la enfermedad de Still del adulto, que es considerada por la mayoría de autores, la enfermedad equivalente a la AIJS en pacientes mayores de 16 años de edad (19). En dicha enfermedad la ferritina total generalmente se encuentra aumentada por encima de cinco veces su valor normal, dato que en el contexto clínico apropiado ayuda al diagnóstico diferencial. Varios estudios, incluyendo un estudio colombiano (20), demuestran la utilidad, tanto del aumento de la ferritina total, como de una disminución muy marcada en el porcentaje de la ferritina glicosilada para el diagnóstico (10,20-23). Además, estos marcadores son útiles en el diagnóstico de las formas primarias y secundarias de LHH (24).

Fautrel y col. encontraron que la combinación de la elevación de la ferritina total, mayor a 5 veces del valor normal con una ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la ferritina total, tiene una sensibilidad para enfermedad de Still del adulto de 43.2% y una especificidad de 92.9% (10). En 2002 se incluyó a la ferritina glicosilada menor o igual del 20% de la ferritina total, como uno de los criterios mayores de una propuesta de clasificación de dicha enfermedad (25) y en 2018 estos criterios fueron validados (26). Los estudios mencionados son en pacientes con enfermedad de Still del adulto, mientras que la información sobre ferritina en AIJS es escasa y se limita a estudios descriptivos (5,27,28).

Con base en una búsqueda exhaustiva, hasta la fecha no se encuentran publicados estudios en niños que comparen los niveles de ferritina en la AIJS con los observados en otras causas de FOD ni estudios que evalúen la utilidad de estas pruebas en el diagnóstico de AIJS.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad y el rendimiento como pruebas diagnósticas de los niveles de ferritina total, mayor de 5 veces el valor normal (según el grupo de edad pediátrica y el sexo) y el porcentaje disminuido (menor o igual al 20% de la total) de la ferritina glicosilada, para el diagnóstico de AIJS en pacientes con FOD evaluados por reumatología pediátrica en dos centros de referencia de la ciudad de Medellín, Colombia.

Materiales y métodos

Estudio de pruebas diagnósticas tipo observacional de corte transversal, en dos instituciones de cuarto nivel de atención, centros de referencia de reumatología pediátrica en Medellín, Colombia: Hospital Pablo Tobón Uribe y Hospital Universitario San Vicente Fundación. Se incluyeron de forma prospectiva, pacientes menores de 16 años, hospitalizados entre el primero de noviembre de 2010 y el primero de febrero de 2014, en quienes se había solicitado interconsulta a reumatología pediátrica por fiebre. Se definieron pacientes con FOD como aquellos con temperatura axilar mayor de 38 °C al menos dos veces a la semana durante más de dos semanas, en quienes después de la evaluación clínica exhaustiva y de haber realizado al menos las siguientes pruebas: hemograma, velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, citoquímico de orina, urocultivo, hemocultivos, rayos X de tórax; no fuera posible establecer un diagnóstico (29,30). La velocidad de eritrosedimentación se determinó por técnica

automatizada por fotometría capilar, con valores de referencia de 1 a 20 mm/hora y la proteína C reactiva por inmunoturbidimetría con valores de referencia de 0.01 a 0.82mg/dl. Se excluyeron pacientes con antecedentes de: Ingestión de hierro farmacológico, deferoxamina y/o transfusión en los últimos seis meses, enfermedad renal crónica, hepatopatía grave, inmunodeficiencia primaria confirmada.

A cada paciente se le hizo una evaluación clínica completa con énfasis en las características de la fiebre y se ordenaron los exámenes pertinentes para el enfoque de la FOD, incluyendo la medición de la ferritina total y la ferritina glicosilada de acuerdo con la metodología que se describe más adelante. Durante la hospitalización se hizo seguimiento del paciente y en el momento del alta se estableció si fue posible determinar el diagnóstico definitivo causal de la fiebre. A cada paciente en quien en el momento del alta se consideró probable el diagnóstico de AIJS se le hizo seguimiento clínico durante al menos 12 meses con evaluación clínica periódica por reumatología pediátrica hasta confirmar o descartar dicho diagnóstico. A los pacientes sin ningún diagnóstico definido o con diagnósticos diferentes a AIJS en el momento del alta, se les hizo seguimiento telefónico para determinar el diagnóstico definitivo causal de la fiebre, entre seis y 12 meses a partir del egreso hospitalario.

El diagnóstico definitivo de AIJS se consideró de acuerdo a los siguientes parámetros:

1. Pacientes que cumplían los criterios de ILAR (3) consistentes en: artritis en una o más articulaciones, con o precedida de fiebre diaria mayor o igual a 39°C de por lo menos dos semanas de duración, documentada como

cotidiana por lo menos por tres días y acompañada de uno o más de los siguientes: exantema típico, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, serositis; excluyendo pacientes con positividad del factor reumatoide en al menos dos ocasiones y antecedente personal o familiar en parientes de primer grado de consanguinidad de enfermedades asociadas con HLA-B27 (espondilitis anquilosante, artritis asociada a entesitis, artritis reactiva, sacroiliítis con enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis anterior aguda, psoriasis o artritis psoriática)

2. Pacientes que, sin cumplir los criterios del numeral 1, después de al menos 12 meses de seguimiento por reumatología pediátrica, continuaban dependiendo de tratamiento con inmunomoduladores para el control de los síntomas y en quienes no se encontró otro diagnóstico que explicara su cuadro clínico.

Para el análisis de los datos se excluyeron aquellos pacientes sin diagnóstico definido en el momento del alta y sin seguimiento ambulatorio ni posibilidad de contactar en el momento de la búsqueda, para determinar el diagnóstico definitivo a los 6 meses luego de la inclusión en el estudio.

Durante toda la fase de recolección de pacientes para el estudio, el pediatra reumatólogo no tuvo acceso a los resultados de la ferritina glicosilada.

Como la muestra de la que parte este estudio no es población pediátrica general sino pacientes con diagnóstico establecido de FOD, se esperaba que el mayor valor de la prueba fuera ayudar a confirmar la enfermedad, es decir, que tuviera una alta especificidad. Dado lo anterior, para el cálculo del tamaño de la muestra se planteó una sensibilidad del 50% con una especificidad del 95%. Se utilizó la

prevalencia conocida de AIJS en los pacientes pediátricos con FOD del 5,5%, reportada en el estudio de revisión sistemática de Chow y col. (31). Se calculó un error estándar del intervalo de confianza del 2,1-2,5% (precisión). El tamaño de muestra obtenido con el “software” Epidat 3,1 fue entre 27 y 36 pacientes, se tomó el dato más preciso de 36 pacientes. También se hizo el cálculo del tamaño de muestra planteando una sensibilidad del 90% y especificidad del 50% obteniendo un tamaño muestral de 37 pacientes. La información de cada paciente se incluyó en un formato diseñado para el estudio, todos los datos se ingresaron en una hoja de cálculo del programa Excel© y se hizo el análisis estadístico en el paquete estadístico MedCalc Statistical Software versión 19.4.0

Determinación de la ferritina sérica total y el porcentaje glicosilado

La ferritina sérica total, es la concentración en plasma expresada en ng/ml medida por inmunoensayo; la ferritina glicosilada es la forma de ferritina asociada con carbohidratos que constituye normalmente entre el 45 al 70% de la ferritina circulante. La medición de la ferritina glicosilada se realizó de acuerdo con la técnica de Worwood (32) (anexo 1).

A los valores obtenidos se les aplicó la siguiente fórmula para determinar el porcentaje de ferritina glicosilada:

$$\% \text{ de ferritina glicosilada} = \frac{[\text{Ferritina total}] - \text{ferritina no glicosilada}}{\text{Ferritina total}} \times 100 =$$

Para la ferritina total se consideraron niveles elevados cuando se encontraban por encima de los estándares normales según la edad así: para niños y niñas de 1-5 años hasta 24 ng/ml, de 6-10 años hasta 55 ng/ml; para niños de 11-16 años hasta 70 ng/ml y hasta 40 ng/ml para niñas de la misma edad (33).

Análisis estadístico

Se utilizó como patrón diagnóstico de referencia de la AIJS el cumplimiento de los criterios ILAR para AIJS o el diagnóstico confirmado con base en la evolución del paciente durante un seguimiento por al menos 12 meses por el especialista en reumatología pediátrica, con base en los criterios anotados.

Se determinó la distribución normal de las variables a través de la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables con distribución normal se expresaron con medias y desviación estándar; las variables que no cumplieron este supuesto, se expresaron como medianas y rango intercuartil y las variables categóricas en números absolutos y relativos. Se compararon las frecuencias entre los grupos con AIJS y otras causas de FOD con una prueba de χ^2 o exacta de Fisher de acuerdo a los valores esperados. Los promedios se compararon con una prueba U de Mann-Whitney. Se consideraron valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos.

Se hicieron tablas de contingencia con los siguientes valores: ferritina total mayor de 5 veces el límite superior esperado para la edad y sexo; ferritina glicosilada menor o igual del 20% de la ferritina total y la combinación de ambas mediciones.

Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud y cocientes de probabilidades o “Likelihood ratio (LR)” con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

De las medidas descritas, la mayor utilidad clínica corresponde al “likelihood ratio (LR)” o cociente de probabilidades, por lo cual se hizo énfasis en estos resultados.

El LR se define como la probabilidad de dicho resultado en presencia de enfermedad, dividida por la probabilidad de dicho resultado en ausencia de

enfermedad. Los LR resumen información de la sensibilidad y de la especificidad e indican la capacidad de la prueba para incrementar o disminuir la verosimilitud de un determinado diagnóstico (34). Según la interpretación de los LR definida por el “Evidence-Based Medicine Working Group” (35), si el LR es igual a 1 la prueba no tiene utilidad. En la práctica clínica, un LR positivo mayor a 10 o menor de 0.1 son muy útiles. La exactitud de la prueba se refiere a la probabilidad general de que un paciente sea correctamente clasificado, mediante su aplicación. Se define determinando la proporción de verdaderos positivos y verdaderos negativos entre todos los casos evaluados (34).

Para el diseño del estudio se consideraron los parámetros propuestos por la iniciativa “STARD” (por la sigla en inglés “Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy”(36), la cual pretende mejorar la calidad de los reportes de los estudios de exactitud diagnóstica.

El protocolo fue aprobado por Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (Acta de aprobación CODI 2010 – N° 580) y por los comités de ética e investigación de ambas instituciones hospitalarias participantes.

Resultados

En el período del estudio (primero de noviembre de 2010 y el primero de febrero de 2014) se incluyeron 46 pacientes con FOD, de los cuales 40 cumplieron el período mínimo de seguimiento (dos fallecieron antes de cumplir los 6 meses de seguimiento y no tenían un diagnóstico definitivo de la causa de la fiebre y cuatro se perdieron durante el seguimiento).

De los 40 pacientes, luego de una mediana de tiempo de 8 meses (RIC 6-16), el 52,5% tuvieron FOD secundario a una enfermedad reumatológica y el 47,5% FOD por otras causas. Del total de pacientes, en once se confirmó el diagnóstico de AIJS y 29 tuvieron otros diagnósticos, quienes fueron agrupados así: Diez (25%) otras enfermedades reumatológicas; 7 (17,5%) causas infecciosas; 2 (5%) linfocitosis hemofagocítica primaria; 2 (5%) neoplasias malignas o benignas; 3 (7,5%) causas misceláneas; 5 (12,5%) FOD resuelta sin causa definida (Cuadro 1). En el grupo de pacientes con AIJS, tres tuvieron diagnóstico de síndrome de activación macrofágica (27%), definido con base en los criterios de “Pediatric Rheumatology International Trials Organization” (37). En el grupo de pacientes con FOD por otras causas, 2 tuvieron LHH primaria confirmada por estudio genético y un paciente con FOD secundaria a infección por virus de Epstein Barr, tuvo LHH secundaria, demostrada por aspirado de médula ósea.

La edad promedio fue de 7,4 años en los pacientes con AIJS y 5,7 años en el grupo de pacientes con FOD por otras causas. El 54,5% de los pacientes con AIJS eran de sexo masculino (6 pacientes) y el 45,4% de sexo femenino (5 pacientes); en el grupo de FOD por otras causas también predominó el sexo masculino (65,5%). La duración de la fiebre fue: mediana 40 días (RIC 23-55) en el grupo de AIJS en comparación con una mediana de 26 días (RIC 21-30,5) en el grupo de FOD por otras causas

En comparación con otras causas de FOD, los pacientes con AIJS tuvieron fiebre de predominio nocturno ($p=0,002$), mayor frecuencia de exantema evanescente ($p=0,007$) y de adenopatías ($p=0,02$) con diferencia estadísticamente significativa.

No se observaron diferencias respecto a otras características de la fiebre ni a otras

manifestaciones clínicas. En el cuadro 2. se presentan las principales características de laboratorio de los pacientes con AIJS y los pacientes con otras causas de FOD. Los pacientes con AIJS tuvieron mayor frecuencia de aumento de la velocidad de eritrosedimentación por encima de 50 mmm/hora y de leucocitosis (para la edad) en comparación con los pacientes con FOD por otras causas, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,029$).

La mediana de la ferritina total fue más elevada en los pacientes con AIJS (3992 ng/ml RIC 2306 – 9466 ng/ml) en comparación con los pacientes con FOD por otras causas (155 ng/ml RIC 57-669 ng/ml), con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0027$) al igual que el nivel de ferritina mayor de 5 veces el límite superior para la edad y sexo, el cual se identificó en 10 de 11 pacientes con AIJS (90.91%) y en 15 de 29 pacientes con FOD por otras causas (51.72%) ($p=0.023$).

La mediana de la FG fue de 308,62 ng/ml (RIC 72,4 – 449) en pacientes con AIJS en comparación con 14,36 ng/ml (RIC 7,7–30,7) en los pacientes con FOD por otras causas, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0005$). Se observó un mayor porcentaje de pacientes con ferritina glicosilada menor al 20% de la total, en el grupo de pacientes con otras causas de FOD (96.5%) en comparación con los pacientes con AIJS (81.8%), sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.178$) (cuadro 3.)

En los cuadros 4 y 5 se presenta la información sobre las medidas de utilidad de las pruebas diagnósticas. Al analizar las medidas de utilidad de la ferritina total, mayor a 5 veces el valor normal (según sexo y edad) (cuadro 4.) se encontró una sensibilidad del 91% (IC 95% 58.72% - 99.77%%) y una especificidad del 48% (IC 95% 29.45% - 67.47% %); un LR positivo de 1.76 (IC 95 % 1.18 - 2.62), un LR

negativo de 0.19 (IC 95% 0.03 -1.27), y la exactitud de la prueba fue del 60%. Con base en la interpretación de los LR ya mencionada (“Evidence-Based Medicine Working Group” (35), el LR positivo de 1.76 cambia la probabilidad diagnóstica en un grado insignificante, mientras que el LR negativo de 0.19 (IC 95% 0.03 -1.27) indica un cambio moderado de la probabilidad diagnóstica, lo cual asociado a una sensibilidad del 91% indica que es un método importante para la tamización de la enfermedad.

Para la ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la ferritina total, se encontró una sensibilidad del 91% (IC 95% 62,3% - 98,4%) pero una especificidad del 3,4% (IC 95% 0,6% -17,2%); la exactitud de la prueba fue del 27,5% % (IC 95% %) (IC 95%16,1% - 43,8%) y el LR positivo de 0,94 (IC 95 % 0,77-1,15), muy cercano al 1, el cual altera la probabilidad diagnóstica en un grado insignificante.

En el cuadro 5 se presenta la información sobre las medidas de utilidad de las pruebas combinadas (ferritina total mayor a 5 veces el valor normal y el porcentaje de la ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la total). Para la prueba combinada, se determinó una sensibilidad del 81,8% (IC 95% 52,3 – 94,9%) y una especificidad del 48,3% (IC 95% 31,4 – 65,6%); la exactitud fue del 57,5% (IC 95% 42,2 - 71,5%) y el LR positivo fue de 1,58 (IC 95% 1,01-2,48), el cual cambia la probabilidad diagnóstica en un grado insignificante, mientras que el LR negativo fue de 0,38 (IC 95 % 0,10-1,41), el cual genera un cambio pequeño en dicha probabilidad.

Discusión

El término AIJ propuesto por la ILAR agrupa en categorías, siete enfermedades diferentes incluyendo la AIJS que representa entre el 4 al 17% del total de

pacientes con AIJ (3). Con frecuencia los pacientes con esta enfermedad debutan como FOD, por lo que el abordaje clínico es complejo ya que por definición la AIJS es un diagnóstico de exclusión. Con el propósito de determinar la etiología de la FOD en población pediátrica general, Chow y Robinson hicieron una revisión sistemática de la literatura, encontrando que las enfermedades reumáticas constituyeron el 9% de todas las causas de FOD, siendo la AIJS la más común en esta categoría (31), la cual representó el 5,5%. Teniendo en cuenta que en esta serie se incluyeron solamente pacientes remitidos a reumatología pediátrica por FOD, la frecuencia de enfermedades reumáticas fue mucho mayor (52,5%) y la AIJS, representó el 27.5% del total de las causas.

Desde el punto de vista clínico y paraclínico, en comparación con las otras causas de FOD y con diferencia estadísticamente significativa, los pacientes con AIJS tuvieron mayor frecuencia de: fiebre de predominio nocturno, exantema evanescente, adenopatías, aumento de la velocidad de eritrosedimentación (mayor a 50mm/hora) y leucocitosis (cuadro 2.); sin embargo, otras manifestaciones como la artritis u otros exámenes como la proteína C reactiva elevada (mayor de 10 mg/dl), que refleja el intenso proceso inflamatorio que caracteriza la enfermedad, no alcanzó diferencia estadísticamente significativa respecto a las otras causas de FOD (cuadro 2). Los hallazgos descritos evidencian la dificultad para diferenciar a la AIJS de otras causas de FOD con base en criterios clínicos y de laboratorio convencionales; dicha dificultad se incrementa por el hecho de que el tratamiento de la AIJS que incluye esteroides y otros medicamentos inmunosupresores puede empeorar algunas de las otras enfermedades como infecciones o neoplasias.

La ferritina plasmática es una proteína cuya producción se aumenta durante estados inflamatorios (16-18). Los niveles de incremento son extremadamente altos en pacientes con enfermedad de Still del adulto y al ser un recurso de laboratorio accesible ha sido planteado por varios autores como marcador de actividad para esta enfermedad (10,20,21). En 2001 se propuso que además de la hiperferritinemia, el hallazgo de una ferritina glicosilada menor o igual al 20% del total podría mejorar el rendimiento diagnóstico de la prueba para esta enfermedad (10); en 2002 se incluyó como uno de los criterios mayores de una propuesta de criterios de clasificación (25), los cuales fueron validados en 2018 (26).

El aumento de la ferritina ha sido descrito en algunas series descriptivas de pacientes con AIJS (5,27). Behrens y col. encontraron en una cohorte de 136 pacientes con AIJS que la ferritina era mayor a 500 ng/ml en 46 de 66 pacientes (70%) (5), Ramírez y col. en un estudio colombiano descriptivo, encontraron que en el 78% de 15 pacientes con AIJS, los niveles de ferritina estaban cinco veces por encima del valor normal para la edad y el sexo (27). En esta serie este porcentaje fue mayor (90.91% - cuadro 3); este hallazgo pudiera estar relacionado con una mayor frecuencia de síndrome de activación macrofágica (27%) en comparación con otras series en las cuales se describe en aproximadamente el 10% de los pacientes (2). Sobieska et al. evaluaron las proteínas de fase aguda en 10 pacientes con AIJS en comparación con 36 muestras de 27 pacientes con enfermedad de Still del adulto (21 muestras en fase activa y 15 en remisión), encontrando valores de ferritina total muy elevados en pacientes con enfermedad de Still del adulto activa (promedio de 2385 ng/ml \pm 1517), mientras que en pacientes con AIJS y en enfermedad de Still del adulto en remisión, los valores

mostraron un incremento leve (218 ng/ml \pm 101 y 240 ng/ml \pm 106, respectivamente (28).

Para el conocimiento de los autores no hay en la literatura estudios de pruebas diagnósticas sobre la utilidad de la ferritina mayor de 5 veces el valor normal ni de la ferritina glicosilada en AIJS. Con base en lo anterior se llevó a cabo este estudio, definiendo como patrón diagnóstico de referencia, el cumplimiento de los criterios ILAR o el criterio del pediatra reumatólogo durante un seguimiento del paciente, mínimo durante 12 meses (como se definió en la metodología). En comparación con el grupo de pacientes con FOD por otras causas, los pacientes con AIJS tuvieron una ferritina total aumentada con diferencia estadísticamente significativa (cuadro 3). La ferritina mayor a 5 veces el valor normal (según sexo y edad) en este estudio tuvo una sensibilidad de 91% (IC 95% 58.72% - 99.77%) y una especificidad del 48% (IC 95% 29.45% - 67.47%) para el diagnóstico de AIJS (cuadro 4). Fautrel y col. en un estudio cuyo objetivo fue investigar el valor diagnóstico de los niveles de ferritina total y ferritina glicosilada para la enfermedad de Still del adulto, compararon los niveles en 49 pacientes con dicha enfermedad y 120 controles con enfermedades infecciosas, neoplásicas y otras enfermedades sistémicas (10). En comparación con el presente estudio la ferritina mayor a 5 veces el valor normal tuvo una sensibilidad del 40.8% y una especificidad del 80%, lo cual podría explicarse porque en el estudio de Fautrel el 20.4% de los pacientes con enfermedad de Still del adulto estaban inactivos en el momento de la inclusión (10), mientras que, en este estudio la toma de muestra para ferritina total y glicosilada se hizo en el momento de la evaluación inicial por reumatología pediátrica, cuando todos los pacientes tenían fiebre y otras

manifestaciones de enfermedad activa. En relación con la menor especificidad en el presente estudio, pudo explicarse porque los pacientes con LHH primaria tuvieron valores similares, un poco más elevados de ferritina total que los pacientes con AIJS. La LHH es una enfermedad infrecuente caracterizada por fiebre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y niveles muy elevados de ferritina que se relacionan con la proliferación y activación de macrófagos benignos con hemofagocitosis en la médula ósea (38). Existen dos formas la primaria que es una enfermedad autosómica recesiva y la secundaria asociada a infección, neoplasia y enfermedades autoinmunes incluyendo a la AIJS, en las cuales se denomina síndrome de activación macrofágica. Varios estudios han demostrado que la hiperferritinemia y la disminución de la ferritina glicosilada son hallazgos característicos de la LHH primaria y secundaria (39-41).

La ferritina glicosilada menor o igual al 20% del valor total de la ferritina tuvo una sensibilidad del 91% (IC95% 62,3 - 98,4%) pero una especificidad muy baja del 3,4% (IC 95% 0,6 -17,2%) para el diagnóstico de AIJS. Este dato contrasta con los hallazgos del estudio de Fautrel donde se encontró una sensibilidad adecuada del 79.5% y una especificidad del 66,4% (10). No hay una explicación clara para este hallazgo y aunque comparar cualquier resultado entre estos dos estudios tiene la dificultad de que se trata de metodología y de dos poblaciones diferentes (niños y adultos), la mayoría de autores consideran que la enfermedad de Still del adulto y la AIJS son la misma enfermedad que se presenta en edades opuestas (42-44). Entonces la comparación de los resultados de este estudio se dificulta ya que no hay publicados otros estudios del valor diagnóstico de la ferritina total y glicosilada en niños. Sobieska y col. (28), además de la ferritina total evaluaron otras

proteínas como la alfa 1 glicoproteína ácida y la antitripsina encontrando aumento de estas dos proteínas en los pacientes con enfermedad de Still del adulto y disminución en los pacientes con AIJS ($p < 0.01$). Los autores plantean que los perfiles de glicosilación diferentes de estas proteínas pueden indicar mecanismos patogénicos disímiles entre ambas enfermedades y cuestionan si pueden ser consideradas equivalentes (28).

La ferritina total mayor a cinco veces el valor normal y la glicosilada menor o igual al 20% de la total (cuadro 5.), en este estudio tuvieron una sensibilidad del 81,8% (IC 95% 52,3 – 94,9%) y una especificidad del 48,3% (IC 95% 31,4 – 65,6%) en comparación con el 43.2% y 92.9% respectivamente, en el estudio de Fautrel (10). Al analizar las medidas de utilidad de las pruebas diagnósticas como ya se mencionó, la más útil es el LR ya que resume la información de la sensibilidad y de la especificidad e indica la capacidad de la prueba para incrementar o disminuir la verosimilitud de un determinado diagnóstico (34). Para la prueba combinada el LR positivo de 1,58 (IC 95% 1,01-2,48), cambia la probabilidad diagnóstica en un grado insignificante, mientras que el LR negativo de 0,38 (IC 95 % 0,10-1,41), genera un cambio pequeño en la probabilidad diagnóstica (35). Los resultados fueron mejores para la ferritina total mayor a 5 veces el valor normal (según sexo y edad) ya que el LR positivo de 1.76 (IC 95 % 1.18 - 2.62), cambia la probabilidad diagnóstica en un grado insignificante, pero el LR negativo de 0.19 (IC 95% 0.03 - 1.27) indica un cambio moderado de la probabilidad diagnóstica, lo cual asociado a una sensibilidad del 91% indica que es un método importante para la tamización de la enfermedad en pacientes pediátricos con FOD, en quienes estaría indicada la evaluación por reumatología y hematología pediátrica. Desde el punto de vista

práctico este resultado es relevante ya que, a diferencia de la ferritina glicosilada, la ferritina sérica es un recurso de laboratorio accesible.

Las principales limitaciones de este estudio son que las pruebas se realizaron en un solo momento de la evolución de la enfermedad, y aunque la toma de la muestra se hizo en la evaluación inicial por reumatología pediátrica, al comparar entre pacientes no es posible asegurar que todos estuvieran en el mismo momento de evolución clínica y por lo tanto los marcadores de inflamación pudieran ser variables. La otra limitación es la falta de disponibilidad en la práctica clínica de la ferritina glicosilada ya que esta es una prueba que se estandarizó específicamente para este estudio, sin embargo, en vista de que no hay otros datos en población pediátrica y dados los hallazgos descritos, se requieren otros estudios para entender los mecanismos que inducen la producción excesiva de ferritina y si estos difieren en la AIJS respecto los resultados encontrados en la enfermedad de Still del adulto.

En pacientes evaluados por reumatología pediátrica por FOD, la ferritina total mayor a 5 veces el valor normal (según sexo y edad) demostró utilidad para la tamización de la AIJS, y un mejor desempeño que la combinación de esta misma prueba con la ferritina glicosilada menor o igual al 20% del valor total.

Agradecimientos

Al Hospital Pablo Tobón Uribe por el apoyo para el desarrollo de la investigación

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

Comité para el desarrollo de la investigación (CODI), Universidad de Antioquia

Referencias

1. **Lee JJY, Schneider R.** Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:691-709. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.005>
2. **Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al.** Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3160-9. <https://doi.org/10.1002/art.38802>.
3. **Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al.** International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis : Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
4. **Martini A.** It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1437-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201388>
5. **Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, et al.** Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: Data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol.* 2008;35:343-8.
6. **Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, Haas JP, Speth F, Kallinich T, et al.** Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol.* 2018;16:1-14. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0224-2>

7. **Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al.** Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol.* 2019;46:190-7.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
8. **Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L.** Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:672–7.
<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31806215e3>
9. **Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, et al.** Monitoring Neutrophil Activation in Juvenile Rheumatoid Arthritis by S100A12 Serum Concentrations. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1286-95. <https://doi.org/10.1002/art.20125>
10. **Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al.** Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2001;28:322–9.
11. **Kernan KF, Carcillo JA.** Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29:401–9. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>
12. **Ghosh S, Hevi S, Chuck SL.** Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood.* 2004;103:2369-76.
<https://doi.org/10.1182/blood-2003-09-3050>
13. **Koorts AM, Viljoen M.** Ferritin and ferritin isoforms I: Structure-function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch Physiol Biochem.*

- 2007;113:30-54. <https://doi.org/10.1080/13813450701318583>
14. **Cazzola M.** Role of ferritin and ferroportin genes in unexplained hyperferritinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:251-63.
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.08.025>
 15. **Yamanishi H, Kimura S, Hata N, Iyama S, Kanakura Y, Iwatani Y.** Evaluation of a model of latent pathologic factors in relation to serum ferritin elevation. *Clin Biochem.* 2007;40:359-64.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.11.022>
 16. **Garcia PC, Longhi F, Branco RG, Piva JP, Lacks D, Tasker RC.** Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2007;96:1829-31. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00564.x>
 17. **Bennett TD, Hayward KN, Farris RWD, Ringold S, Wallace CA, Brogan T V.** Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:233-6.
<https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31820abca8>
 18. **D'Souza B, Sinha S, Manjrekar P, D'Souza V.** Hyperferritinemia in pulmonary tuberculosis. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:309–10.
<https://doi.org/10.1007/s12291-012-0289-5>
 19. **Fautrel B.** Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:773-92. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.08.006>
 20. **Panqueva U, Ramírez LA, Restrepo JF, Rondón F, Mora S, Valle R, et al.** Enfermedad de Still del Adulto: Estudio de Cohorte. *Rev Colomb Reumatol.* 2009;16:336-41.

21. **Vignes S, Le Moël G, Fautrel B, Wechsler B, Godeau P, Piette JC.**
Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:347–50.
<https://doi.org/10.1136/ard.59.5.347>
22. **Bilgin E, Hayran M, Erden A, Armağan B, Sarı A, Kılıç L, et al.** Correction to: Proposal for a simple algorithm to differentiate adult-onset Still's disease with other fever of unknown origin causes: a longitudinal prospective study *Clin Rheumatol.* 2019;38:1193-4. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04479-4>
23. **Ángela Carreño M, Carvallo A, Trejo C, Ballesteros F, Martínez C.**
Enfermedad de Still del adulto: Una gran simuladora. Experiencia clínica basada en 20 casos. *Rev Med Chil.* 2009;137:1010–6.
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872009000800002>
24. **Eloseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ.**
Ferritin to erythrocyte sedimentation rate ratio: simple measure to identify macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1:345-9. <https://doi.org/10.1002/acr2.11048>
25. **Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al.**
Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:194-200. <https://doi.org/10.1097/00005792-200205000-00003>
26. **Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard JL, Granger B, Georgin-Lavialle S, et al.** Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47:578–85.

<http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.07.005>

27. **Ramírez LA, Prada MC, Alarcón P, Díaz A, Eraso R.** Utilidad de la ferritina sérica en el diagnóstico de pacientes con artritis reumatoide juvenil de tipo sistémico. *Rev Colomb Reumatol.* 2004;15:40-5.
28. **Sobieska M, Fassbender K, Aeschlimann A, Bourgeois P, Mackiewicz S, Müller W.** Still 's Disease in Children and Adults : A Distinct Pattern of Acute-Phase Proteins. *Clin Rheumatol.* 1998;17:258-60.
<https://doi.org/10.1007/BF01451062>
29. **Marshall GS.** Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect.* 2014;68:S83-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.017>
30. **Long SS.** Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:811-35.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.02.007>
31. **Chow A, Robinson JL.** Fever of unknown origin in children: A systematic review. *World J Pediatr.* 2011;7:5-10. <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0240-5>
32. **Worwood M, Cragg SJ, Wagstaff M, Jacobs A.** Binding of human serum ferritin to concanavalin A. *Clin Sci (Lond).* 1979;56:83-7.
<https://doi.org/10.1042/cs0560083>
33. **Brugnara C.** Reference Values in Infancy and Childhood. In: Orkin S. Nathan and oski's hematology of infancy and Childhood. 7 Ed. Philadelphia: Saundres Elsevier; 2009. p. 1769-96.
34. **Ochoa Sangrador C.** Aprender a entender e interpretar las pruebas

- diagnósticas. Herramientas y aplicaciones. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 255-63.
35. **Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D.** Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271:703–7.
<https://doi.org/10.1001/jama.271.9.703>
36. **Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al.** The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. Croat Med J. 2003;44:639–50.
37. **Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne AC, Bovis F, Pistorio A, et al.** Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European league against Rheumatism/American college of Rheumatology/Paediatric rheumatology international trials organisation collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2016;75:481-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208982>
38. **Henderson LA, Cron RQ.** Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: Diagnosis and Management. Pediatr Drugs. 2020;22:29-44.
<https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>
39. **Wang Z, Wang Y, Wang J, Feng C, Tian L, Wu L.** Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Hematol. 2009;90:501-5.
<https://doi.org/10.1007/s12185-009-0391-5>

40. **Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O.** Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1521–7.
<https://doi.org/10.1002/art.23415>
41. **Kwok JSS, Wong PCH, Luk MC, Chan MHM.** Use of glycosylated ferritin assay to aid the diagnosis of adult-onset Still's disease: A local laboratory experience in Hong Kong. *Rheumatol Int.* 2012;32:2583–4.
<https://doi.org/10.1007/s00296-011-2006-8>
42. **Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Şimşek I, Beyan E, Ertenli I, et al.** A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25:639–44.
<https://doi.org/10.1007/s10067-005-0138-5>
43. **Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, Belot A, Henry T, Sève P.** Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res.* 2014;61:53–62. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8561-9>
44. **Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, Kawano M, Matsumura M, Yachie A.** Cytokine profile in adult-onset Still's disease: Comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2016;169:8–13.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.05.010>

Cuadro 1. Distribución por causas de 40 pacientes remitidos a reumatología pediátrica por fiebre de origen desconocido

Diagnósticos	n (%)
Causas reumatológicas	21 (52,5)
Artritis idiopática juvenil sistémica	11 (27,5)
Enfermedad de Kawasaki	3 (7,5)
Lupus eritematoso sistémico	2 (5)
Vasculitis urticariforme	1 (2,5)
Poliarteritis nodosa	2 (5)
Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)	2 (5)
Otras causas de fiebre de origen desconocido	19 (47,5)
Causas infecciosas	7 (17,5)
Fiebre tifoidea	2 (5)
Infección viral asociada a linfocitosis	1 (2,5)
Toxoplasmosis	1 (2,5)
Abscesos intrabdominales en paciente con fibrosis quística	1 (2,5)
Empiema subdural	1 (2,5)
Síndrome de infección recurrente anormal en paciente inmunodeficiente	1 (2,5)
Linfocitosis hemofagocítica primaria	2 (5)
Neoplasias	2 (5)
Leucemia mieloide	1 (2,5)
Tumor miofibroblástico inflamatorio	1 (2,5)
Misceláneas	3 (7,5)
Fiebre de origen central (Diabetes insípida)	1 (2,5)
Fiebre por antibiótico	1 (2,5)
Fiebre secundaria a síndrome de hipersensibilidad por carbamazepina	1 (2,5)
Fiebre de causas no identificadas	5 (12,5)

Cuadro 2. Características de laboratorio de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica y otras causas de fiebre de origen desconocido §

Característica	AIJS n=11	Otras causas de FOD [§] n= 29							
	n (%)	Total n (%)	Valor p ⁺	R n=10 (%)	I n=7 (%)	LHH n=2 (%)	N n=2 (%)	M n=3 (%)	NI n=5 (%)
Eritrosedimentación > 50 mmm/hora	9 (81,8)	14 (48,3)	0,029	7 (70)	3 (42,9)	0	1 (50)	0	3 (60)
PCR elevada > 10 mg/dl	4 (36,4)	5 (17,2)	0,227	1 (10)	1 (14,3)	0	1 (50)	0	2 (40)
PCR elevada > 1 mg/dl	11 (100)	26 (89,7)	0,548	9(90)	6 (85,7)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	4 (80)
Anemia (Hb < 2DE según edad y sexo)	9 (81,8)	17 (58,6)	0,27	6 (60)	5 (71,4)	0	0	2 (66,7)	4 (80)
Leucocitosis según edad	7 (63,6)	7 (24,1)	0,029	3 (30)	2 (28,6)	0	0	0	2 (40)
PMNN > 80%	3 (27,3)	4 (13,8)	0,369	3 (30)	0	0	1 (50)	0	0
AST aumentada	3 (27,3)	11 (37,9)	0,715	2 (20)	4 (57,1)	2 (100)	2 (100)	1 (33,3)	0
ALT aumentada	4 (36,4)	12 (41,4)	1	2 (20)	4 (57,1)	2 (100)	2 (100)	2 (66,7)	0
DHL aumentada (según edad)	8(80)	10 (41,7)	0,063	1 (12,5)	3 (50)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	2 (50)

AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica, FOD: fiebre de origen desconocido §Otras causas de FOD: *R: Reumatológicas*: Poliarteritis nodosa (2), TRAPS - síndrome febril asociado al receptor del TNF (2), Kawasaki (3), vasculitis urticariforme (1), LES (2)); *I: Infecciosas*: Fiebre tifoidea (2), infección viral asociada a linfocitosis (1), toxoplasmosis (1), abscesos intrabdominales en paciente con fibrosis quística(1), empiema subdural (1), síndrome de infección recurrente anormal en paciente inmunodeficiente (1); *LHH: Linfocitosis hemofagocítica primaria* (2); *N: Neoplasias*: Leucemia mieloide (1), tumor miofibroblástico inflamatorio (1); *M: Misceláneas*: Fiebre de origen central – Diabetes insípida (1), fiebre por antibiótico (1), fiebre secundaria a síndrome de hipersensibilidad por carbamazepina (1); *NI*: FOD resuelta por causa no identificada (5). Valor p *Prueba de Chi². +Prueba Exacta de Fisher

Cuadro 3. Comparación de los resultados de la ferritina total, la ferritina glicosilada y la ferritina mayor a 5 veces sobre el valor normal (según sexo y edad) entre pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica y otras causas de fiebre de origen desconocido

Prueba diagnóstica	AIJS (n=11)	Otras causas de FOD (n=29)	Valor p
Ferritina sérica total en ng/ml, me (RIC)	3992 (2306 – 9466)	155 ng/ml (57-669)	0.0027+
Ferritina mayor a 5 veces lo normal, n (%)	90.91	51.72	0.023*
Ferritina glicosilada en ng/ml, me (RIC)	308,62 (72,4 – 449)	14,36 (7,7–30,7)	0.0005+
Ferritina glicosilada menor al 20% de la total, n (%)	81.82	96.55	0.178*

AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica, FOD: fiebre de origen desconocido

Valor p + Mann-Whitney, * Prueba exacta de Fisher

Cuadro 4. Ferritina mayor a 5 veces el valor normal (según sexo y edad) para el diagnóstico de artritis idiopática juvenil sistémica versus fiebre de origen desconocido por otras causas

Ferritina mayor a 5 veces sobre el valor normal*	Pacientes con AIJS	Otras causas de FOD	Total
Prueba positiva	10 VP (a)	15 FP (b)	25
Prueba negativa	1 FN (c)	14 VN (d)	15
Total	11 (a+c)	29 (b+d)	40

AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica, FOD: fiebre de origen desconocido

* Valores de referencia de ferritina según edad así: para niños y niñas de 1-5 años hasta 24 ng/ml, de 6-10 años hasta 55 ng/ml; para niños de 11-16 años hasta 70 ng/ml y hasta 40 ng/ml para niñas de la misma edad (30)

(a): Verdaderos positivos (VP): AIJS con la prueba positiva

(b): Falsos positivos (FP): Otras causas de FOD, con la prueba positiva

(c): Falsos negativos (FN): AIJS con la prueba negativa

(d): Verdaderos negativos (VN): Otras causas de FOD con la prueba negativa

a+c: Casos con patrón de referencia positivo (AIJS)

b+d: Casos con patrón de referencia negativo (Otras causas de FOD)

a+b: Casos con la prueba diagnóstica positiva (Ferritina mayor a 5 veces sobre el valor normal)

c+d: Casos con la prueba diagnóstica negativa (Ferritina mayor a 5 veces sobre el valor normal)

Sensibilidad (S) = 91% (IC 95% 58.72% - 99.77% %)

Especificidad (E) = 48% (IC 95% 29.45% - 67.47% %)

Valor predictivo positivo (VPP) = 40,0% (IC 95% 30.92% - 49.82%)

Valor predictivo negativo (VPN) = 93,3% (IC 95% 67.54% - 98.95%)

Proporción de falsos positivos (FP)= 52% (IC 95% 34,4 - 68,6%)

Proporción de falsos negativos (FN)= 9% (IC 95% 1,6 – 37,7%)

Exactitud= 60 % (IC 95% 43,3% -75,1%)

Likelihood ratio positivo (LR+) o cociente de probabilidades+ = 1.76 (IC 95% 1.18 - 2.62)

Likelihood ratio negativo (LR-) o cociente de probabilidades- = 0.19 (IC 95% 0.03 -1.27)

Probabilidad pre-prueba (Prevalencia) = 27.5% (IC 95% 14.60% - 43.89)

Cuadro 5. Prueba combinada ferritina mayor a 5 veces el valor normal (según sexo y edad) y ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la total, para el diagnóstico de artritis idiopática juvenil sistémica versus fiebre de origen desconocido por otras causas

Ferritina mayor a 5 veces el valor normal* (según sexo y edad) y ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la total	Pacientes con AIJS	Otras causas de FOD	Total
Prueba positiva	9 VP (a)	15 FP (b)	24
Prueba negativa	2 FN (c)	14 VN (d)	16
Total	11 (a+c)	29 (b+d)	40

AIJS: artritis idiopática juvenil sistémica, FOD: fiebre de origen desconocido

* Valores de referencia de ferritina según edad así: para niños y niñas de 1-5 años hasta 24 ng/ml, de 6-10 años hasta 55 ng/ml; para niños de 11-16 años hasta 70 ng/ml y hasta 40 ng/ml para niñas de la misma edad (30)

(a): Verdaderos positivos (VP): AIJS con la prueba positiva

(b): Falsos positivos (FP): Otras causas de FOD, con la prueba positiva

(c): Falsos negativos (FN): AIJS con la prueba negativa

(d): Verdaderos negativos (VN): Otras causas de FOD con la prueba negativa

a+c: Casos con patrón de referencia positivo (AIJS)

b+d: Casos con patrón de referencia negativo (Otras causas de FOD)

a+b: Casos con la prueba diagnóstica positiva (Ferritina mayor a 5 veces el valor normal y ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la total)

c+d: Casos con la prueba diagnóstica negativa (Ferritina mayor a 5 veces el valor normal y ferritina glicosilada menor o igual al 20% de la total)

Sensibilidad (S) = 81,8% (IC 95% 52,3 – 94,9%)

Especificidad (E) = 48,3% (IC 95% 31,4 – 65,6%)

Valor predictivo positivo (VPP) = 37,5% (IC 95% 21,2-57,3%)

Valor predictivo negativo (VPN) = 87,5% (IC 95% 64,0- 96,5%)

Proporción de falsos positivos (FP)= 51,7 (IC 95% 34,4 - 68,6%)

Proporción de falsos negativos (FN)= 51,7 (IC 95% 34,4 - 68,6%)

Exactitud= 57,5% (IC 95% 42,2 - 71,5%)

Cociente de probabilidades positivo (CPP o LR+) = 1,58 (IC 95% 1,01-2,48)

Cociente de probabilidades negativo (CPN o LR-) = 0,38 (IC 95 % 0,10-1,41)

Probabilidad pre-prueba (Prevalencia) = 27,5%

Anexo 1. Metodología para el procesamiento de la ferritina glicosilada

El suero del paciente se tomó en tubo sin anticoagulante. Luego de retraer el coágulo se llevó a la centrífuga Hettich EBA -20 a 4.000 revoluciones por minuto (r.p.m) por 10 minutos posteriormente se congeló a -80°C.

Se utilizaron los reactivos: Sepharosa 4B X 500mL SIGMA Ref 4B200 y Concanavalina A (Con A) X 250 Mg SIGMA Ref C-7275. Dichos reactivos y la muestra del paciente son dejados a temperatura ambiente dos horas antes de ser utilizados.

Procedimiento:

1. Se utilizaron tubos de 50 mL tipo Falcón BD (352098 Falcon), a los cuales se les introdujo una cámara con una membrana para filtración hecha a base de lana de vidrio (PANREAC por 100 Grs), la cual pesa 1.5 gramo, quedando con un diámetro aproximado de 2cm X 2cm. Posteriormente estos tubos fueron esterilizados en formaldehido, proceso que dura 6 horas a 55°C.



2. Se resuspende la Con A en 10 mL de agua destilada quedando 25 mg/mL, la cual se debe llevar a una potencia de $64\mu\text{g}/\text{mL}$. La Sepharosa a utilizar tiene una capacidad de saturación de $\geq 30\text{mg}/\text{mL}$.

3. Se humedece la membrana con 3 mL de agua destilada de forma homogénea, teniendo la precaución de añadir de a un mL de agua. Terminando la adición se

lleva a la centrifuga Thermo Scientific Sorvall RT3 refrigerada y se realiza un spin hasta llegar a 3.000 r.p.m para remover el agua utilizada.



4. Por paciente se montan seis tubos debidamente marcados los tres primeros se marcan como Sepharosa 4B y los tres últimos como Con A más Sepharosa 4B. A todos los tubos se les adiciona 100 μ l de suero del paciente y 100 μ l más de cada reactivo según donde corresponda. Se dejan en el agitador de mazzini universal modelo OS-20, por dos horas a 150 r.p.m.



100 μ l Sepharosa 4B +100 μ l suero /tubo
4B+100 μ l suero/ tubo

100 μ lConA+ 100 μ lSepharosa

5. Se llevan los tubos a la centrifuga refrigerada por 10 minutos a 4.000 r.p.m.
6. Se separa 150 μ l del sobrenadante en tubos de eppendorf de 1.5mL Gentech debidamente marcados. Posteriormente se realiza inmunoanálisis quimioluminiscente de partículas para determinar la ferritina. El kit utilizado fue 7K59 ARCHITECT.



7. Los valores obtenidos son llevados a la siguiente fórmula para determinar el porcentaje de ferritina glicosilada (% FG).

$$\%FG = \frac{[FT] - \text{Nivel de FNG}}{FT} \times 100 =$$

La ferritina glicosilada se determina incubando el suero con Con A- Sefarosa y luego es mezclado durante dos horas a temperatura ambiente. Después es centrifugado a 3000 rpm por quince minutos para remover la ferritina glicosilada del total. La ferritina no glicosilada no se une a la Con A y se recupera en el sobrenadante para ser cuantificada nuevamente por inmunoensayo. De forma similar, el suero es incubado con sefarosa 4B y la ferritina medida en el supernadante corresponde a la ferritina sérica total. La ferritina glicosilada corresponde a la diferencia entre la ferritina total y la ferritina no ligada y se expresa en términos de porcentaje de la ferritina total.

Técnica basada en:

Worwood M, Cragg SJ, Wagstaff M, Jacobs A. Binding of human serum ferritin to concanavalin A. Clin Sci. 1979;56:83–7.