

DOI: <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>

Concentraciones de ferritina y proteína C reactiva ultrasensible en pacientes adultos críticos con COVID-19

Ferritin and ultrasensitive C-reactive protein concentrations in adult critically ill patients with COVID-19

Concentrações de ferritina e proteína C reativa ultrasensível em pacientes adultos gravemente enfermos com COVID-19

Ana Mariela León-Muñoz ^I

leon-ana1479@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-9526-7573>

Juan Manuel Cadena-Alvarado ^{II}

jm_cadena59@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0323-4385>

Correspondencia: leon-ana1479@unesum.edu.ec

* **Recepción:** 22/08/2022 * **Aceptación:** 12/10/2022 * **Publicación:** 20/11/2022

1. Licenciada en Laboratorio Clínico, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Instituto de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
2. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Patología Clínica, Médico Patólogo Clínico, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Guayaquil, Provincia del Guayas, Instituto de Posgrado, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019, se caracteriza por presentar un curso clínico impredecible, sus síntomas varían desde una forma leve a severa caracterizada por neumonía, insuficiencia respiratoria aguda, disfunción multiorgánica e incluso la muerte. La ferritina y la proteína C reactiva son proteínas de fase aguda que aumentan su concentración sanguínea en respuesta a procesos infecciosos e inflamatorios. El presente estudio tiene por objetivo analizar las concentraciones séricas de ambos biomarcadores en pacientes adultos críticos con coronavirus 2019, al momento del ingreso hospitalario. Para ello, se realizó una investigación de diseño documental. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó un total de 50 artículos científicos, que fueron sistemáticamente revisados. Los resultados de esta revisión demuestran que los pacientes adultos con infección por coronavirus 2019 severo, tenían mayores concentraciones de proteína C reactiva y ferritina sérica en comparación con los casos leves en todos los estudios analizados. En conclusión, las concentraciones séricas elevadas de la proteína C reactiva y ferritina se asocian con el estado clínico de la enfermedad por coronavirus 2019 severo, lo cual los convierte en biomarcadores útiles para el diagnóstico, evolución y elección del tratamiento adecuado en etapa temprana de la enfermedad.

Palabras clave: Coronavirus; Neumonía; Inflamación; Severo; Biomarcadores.

Abstract

The 2019 coronavirus disease is characterized by presenting an unpredictable clinical course, its symptoms vary from a mild to severe form characterized by pneumonia, acute respiratory failure, multi-organ dysfunction and even death. Ferritin and C-reactive protein are acute-phase proteins that increase in blood concentration in response to infectious and inflammatory processes. The objective of this study is to analyze the serum concentrations of both biomarkers in critical adult patients with coronavirus 2019, at the time of hospital admission. For this, a documentary design investigation was carried out. After applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 50 scientific articles were selected, which were systematically reviewed. The results of this review demonstrate that adult patients with severe coronavirus 2019 infection had higher concentrations of C-reactive protein and serum ferritin compared with mild cases in all studies analysed. In

conclusion, elevated serum concentrations of C-reactive protein and ferritin are associated with the clinical status of severe coronavirus disease 2019, which makes them useful biomarkers for the diagnosis, evolution, and choice of appropriate treatment in the early stage of the disease. illness.

Keywords: Coronavirus; Pneumonia; Inflammation; Severe; Biomarkers.

Resumo

A doença do coronavírus 2019 é caracterizada por apresentar um curso clínico imprevisível, seus sintomas variam de uma forma leve a grave caracterizada por pneumonia, insuficiência respiratória aguda, disfunção de múltiplos órgãos e até morte. A ferritina e a proteína C-reativa são proteínas de fase aguda que aumentam sua concentração sanguínea em resposta a processos infecciosos e inflamatórios. O objetivo deste estudo é analisar as concentrações séricas de ambos os biomarcadores em pacientes adultos críticos com coronavírus 2019, no momento da internação hospitalar. Para isso, foi realizada uma investigação de projeto documental. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 50 artigos científicos, os quais foram sistematicamente revisados. Os resultados desta revisão demonstram que pacientes adultos com infecção grave por coronavírus 2019 apresentaram concentrações mais altas de proteína C reativa e ferritina sérica em comparação com casos leves em todos os estudos analisados. Em conclusão, concentrações séricas elevadas de proteína C-reativa e ferritina estão associadas ao quadro clínico da doença grave por coronavírus 2019, o que os torna biomarcadores úteis para o diagnóstico, evolução e escolha do tratamento adequado na fase inicial da doença. .

Palavras-chave: Coronavírus; Pneumonia; Inflamação; Forte; Biomarcadores.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa siendo un problema de gran preocupación a nivel mundial. En diciembre de 2019 se detectó el primer caso en la ciudad de Wuhan y rápidamente se extendió por toda China y en más de 24 países, transformándose en poco tiempo en un brote global por su transmisión de persona a persona, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo del año 2020 (Díaz-Rodríguez & Quintana-López, 2020; Huang et al. 2020).

El agente causal se aisló a partir de células epiteliales de las vías respiratorias humanas de pacientes infectados y se identificó como un nuevo coronavirus beta, denominado inicialmente nuevo coronavirus 2019 (nCoV-2019). Posteriormente, la nomenclatura de la cepa se cambió a coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Barrera et al. 2021).

Los coronavirus (CoV) no se creían altamente patógenos para los humanos antes del siglo XXI. Sin embargo, desde hace dos décadas, han sucedido dos brotes importantes en los que el cruce de *Betacoronavirus* de animales a humanos ha dado como consecuencia el SARS-CoV y MERS-CoV en el 2003 y 2012 respectivamente, que surgen de reservorios animales, los cuales han ocasionado epidemias mundiales de neumonía con alta morbilidad y mortalidad. Luego de siete años del brote de MERS, emergió el tercer coronavirus patógeno el SARS-CoV-2 (Hozhabri et al. 2020; Bchetnia et al. 2020).

La mayor parte de las infecciones por SARS-CoV-2 tienden a ser asintomáticas o causar síntomas leves. En cambio, ciertos pacientes llegan a desarrollar una neumonía intersticial y síndrome respiratorio agudo severo, principalmente en los adultos mayores y en pacientes con comorbilidades, algunos de ellos empeoran en un corto periodo de tiempo y mueren por falla multiorgánica, lo que se convierte en una situación compleja y clínicamente difícil de manejar (Ahmed et al. 2021; Cheng et al. 2020; Feld et al. 2020).

Uno de los descubrimientos más importante de la fisiopatología de la COVID-19, ha sido su relación con un síndrome inflamatorio agudo, debido a la tormenta de citocinas inducida por el virus, que agobia a un subgrupo de pacientes con enfermedad grave conduciendo a inflamación y daño pulmonar extenso, lo cual constituye el sello distintivo de la infección severa por SARS-CoV-2 (Feld et al. 2020).

A medida que avanza la pandemia de COVID-19, los recursos médicos en todos los países se han vuelto escasos, debido al panorama de saturación en las unidades de cuidados intensivos (UCI); por lo que existe una necesidad urgente de identificar los predictores clínicos y de laboratorio, que permitan evaluar de manera eficiente la progresión de la enfermedad y evitar su evolución hacia formas graves y fatales. Por esta razón, es necesario contar con biomarcadores tempranos de mal pronóstico que faciliten el manejo clínico de estos pacientes (Galicía García & Vega Sánchez, 2021; Zhou et al. 2020).

Estos pacientes se caracterizan por niveles altos de ferritina y proteína C reactiva (PCR) que son proteínas de fase aguda cuya concentración sanguínea se eleva en diversas enfermedades inflamatorias e infecciosas. En consecuencia, se las considera como proteínas con capacidad de predicción en SARS-CoV-2 (Feld et al. 2020; Gómez-Pastora et al. 2020; Lozano & Palacios, 2021).

Galicia García & Vega Sánchez (2021) llevaron a efecto una investigación en México, denominada “Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva”, con el objetivo de valorar la concentración de ferritina sérica al ingreso a la UCI como predictor de evolución y pronóstico de intubación y muerte. Los datos clínicos para este estudio retrospectivo transversal que comprendió 48 pacientes de terapia intensiva se tomaron del Hospital San Ángel Inn Universidad. Como conclusión las concentraciones de ferritina de los pacientes en estudio fueron mayor de 1.100 ng/ml y se los asoció a intubación y las concentraciones de ferritina mayor de 2.507 se asociaron a mortalidad.

Vargas-Vargas & Cortés-Rojo (2020) realizaron en México, una investigación titulada “Niveles de ferritina y COVID-19”, para lo cual realizaron un estudio en 20 pacientes, los que revelaron que los individuos que estaban graves y muy graves tuvieron un nivel de ferritina sérico alto. De acuerdo con estos reportes, el estudio demostró que los pacientes que murieron por COVID-19, tenían niveles de ferritina altos al ingreso y durante los días de permanencia hospitalaria, estos niveles sobrepasaron el límite superior de detección. Estos datos de laboratorio muestran que la tormenta de citocinas se relaciona con marcadores inflamatorios elevados, como es la ferritina que se la asocia a enfermedad grave y muerte.

Wang (2020) en China, hizo un estudio titulado “Niveles de proteína C reactiva en la etapa temprana de COVID-19” tuvo como propósito evaluar la utilidad de los niveles de PCR en la etapa temprana de COVID-19 y correlacionarlos con lesiones pulmonares y presentación severa. Para este estudio retrospectivo se seleccionaron 27 pacientes de ambos sexos, a los que se le realizaron pruebas de PCR al ingreso y midieron el diámetro de la lesión pulmonar más grande, se compararon las diferencias de diámetro y las concentraciones de PCR; y llegaron a la conclusión de que los niveles de PCR en las primeras etapas de COVID-19 se correlacionaron positivamente con las lesiones pulmonares y pueden reflejar la gravedad de la enfermedad.

Luo et al. (2020) efectuaron un estudio en China, titulado “Valor pronóstico de la proteína C reactiva en pacientes con coronavirus” basado en un método retrospectivo, se recopilaron datos de 298 pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario, que tengan concentraciones elevadas de PCR, de los cuales 84 murieron y 214 se recuperaron. Los no sobrevivientes resultaron ser hombres, ancianos o con enfermedades crónicas. Los autores concluyeron que la PCR al ingreso se correlacionó con la gravedad de la enfermedad y tendió a ser un buen predictor de resultados adversos.

La ferritina es fundamental para el metabolismo del hierro porque secuestra hierro cuando hay exceso y lo libera cuando hay escasez de hierro. La ferritina se manifiesta en reacción al estrés oxidativo y se secreta en la matriz extracelular y en el suero. La facultad secuestrante de hierro de la ferritina es el principio de las propiedades antioxidantes de la ferritina. La ferritina se ha utilizado como biomarcador de enfermedades porque se sintetiza en respuesta al daño oxidativo y la inflamación (Sermini et al. 2017).

La PCR es una proteína inflamatoria de la familia de las pentraxinas y se produce en respuesta a procesos inflamatorios (Mosquera-Sulbaran et al. 2021). Su concentración puede aumentar más de 1000 veces en condiciones inflamatorias graves (Pathak & Agrawal, 2019). Es sintetizada esencialmente por los hepatocitos como reacción a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular (Urquiza Ayala et al. 2019).

En el presente estudio se analizaron la relación entre el incremento de la concentración sérica de la PCR y ferritina con la severidad de la COVID-19 en pacientes adultos y su utilidad como marcadores de mal pronóstico. Los resultados de esta investigación orientarán hacia el uso adecuado de estos marcadores de laboratorio y permitirán facilitar la gestión hospitalaria de pacientes con COVID-19, así como orientar al personal médico hacia un tratamiento más oportuno y eficaz de la enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación con alcance descriptivo y diseño documental, a través de una revisión sistemática, con la finalidad de establecer la relación entre la severidad de la COVID-19 en pacientes adultos y la concentración sérica de ferritina y PCR. Se siguió la metodología para revisión sistemática PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses) 2020.

Se utilizaron 8 bases de datos a saber: PubMed, Google académico, ScienceDirect, Elsevier, Scielo, Springer, Medigraphic y la biblioteca en línea de Wiley. Se emplearon artículos científicos en idioma inglés y español para buscar exhaustivamente estudios relacionados con COVID-19. Los términos de búsqueda en todos los campos fueron los siguientes: (SARS-CoV-2), (COVID-19), (neumonía), (proteína C reactiva), (ferritina), (insuficiencia respiratoria aguda) y (biomarcador). Para una búsqueda más específica y exacta, se utilizó operadores de búsqueda los cuales permiten conectar de forma lógica las variables claves, en este caso COVID-19 con las otras palabras claves de la revisión, utilizando “AND”, “OR”, “NOT”.

Criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos para esta investigación documental, publicados entre los años 2020 a 2022, artículos en los que la población eran pacientes adultos graves con COVID-19, artículos con datos de ferritina y PCR que estén relacionados con la gravedad y mortalidad de la enfermedad, artículos originales, con diseño analítico, prospectivo, retrospectivo, transversal, aleatorizados, metaanálisis. Los criterios de exclusión fueron los estudios con pacientes menores de 18 años, estudios sin datos de laboratorio, artículos sin revisión por pares.

Resultados y discusión

Las búsquedas en las diferentes bases de datos arrojaron un total de 118 artículos científicos. Luego de eliminar 17 estudios duplicados, se obtuvieron 101, los cuales se evaluaron más a fondo utilizando el título y el resumen según los datos de interés, se excluyeron 28 estudios quedando 73. Posteriormente se eligieron los artículos relevantes y se excluyeron 23 estudios. Finalmente, se incluyeron en el análisis un total de 50 trabajos de investigación, de los cuales 15 están en idioma español y 35 en inglés.

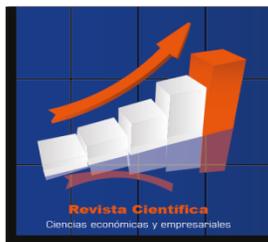


Figura 1: Utilidad de la ferritina y PCR en el diagnóstico en etapa temprana de la infección por SARS-CoV-2

No. de Autores	Nombres de Autores	Utilidad de la Ferritina	Utilidad de la PCR
14	<p>(Ahmed et al., 2021); (Chen et al., 2022); (Galicia García & Vega Sánchez, 2021); (Zhou et al., 2020) (Cheng et al., 2020); (Feld et al., 2020); (Sen et al., 2022); (Kaftan et al., 2021); (Huang et al., 2020); (Balushi et al., 2021); (García et al., 2021); (Lino et al., 2021); (Deng et al., 2021); (Bozkurt et al., 2021)</p>	<p>El análisis temprano de las concentraciones de ferritina en pacientes con COVID-19 podría determinar efectivamente la gravedad de la enfermedad. Los valores de la ferritina sérica tomados al ingreso hospitalario es un buen marcador por arriba de 1,100 ng/mL para predecir intubación en pacientes ingresados a la UCI. Las concentraciones por arriba de 2,500 ng/mL tiene mayor capacidad para predecir la muerte.</p> <p>La ferritina y la PCR que son marcadores determinados de inflamación, se pueden utilizar para detectar y monitorear el curso de la enfermedad de COVID-19. Estos biomarcadores desempeñan un papel primordial en el diagnóstico, el tratamiento de las complicaciones, el pronóstico y el alta hospitalaria de los pacientes, que, seguido de una valoración clínica, influyen en la toma de decisiones terapéuticas y los algoritmos clínicos.</p>	

1 (Sprockel-Díaz et al., 2021)

La ferritina demostró tener poco desempeño como biomarcador pronóstico y moderado como biomarcador diagnóstico. Por consiguiente, ni el diagnóstico de los pacientes con sospecha de COVID-19, ni el pronóstico de aquellos con un diagnóstico confirmado pueden determinarse únicamente a partir de los niveles séricos de ferritina.

16 (Lozano & Palacios, 2021); (Debi et al., 2021); (Luo et al., 2020); (Mardani et al., 2022); (Sahu et al., 2020); (Shi et al., 2021); (Wang, 2020); (Alizadehsani et al., 2021); (Tan et al., 2020); (Yufei et al., 2020); (Pan et al., 2020); (Elshazli et al., 2020); (Zhu et al., 2020);

Analizar la concentración de PCR sérica al ingreso hospitalario funcionó a favor para discernir la gravedad de la enfermedad y pronosticar resultados adversos en pacientes con COVID-19. Los pacientes que presentan una PCR marcadamente elevada deben recibir un mayor cuidado y un tratamiento más fuerte. La concentración de PCR es útil para pronosticar el deterioro en pacientes diagnosticados con COVID-19, y se la relacionó positivamente con lesiones pulmonares, puesto que podrían reflejar la gravedad de la enfermedad durante las primeras etapas. La PCR elevada puede

2020);

(Bhargava

et al., 2020);

(Chen et al.,

2020); (Liu

et al., 2020)

servir como el mejor marcador

para la progresión de COVID-19.

En la Tabla 1, se registra la información relacionada de 15 artículos científicos, de los cuales 14 artículos explican la utilidad de la ferritina en el diagnóstico en etapa temprana de la infección por SARS-CoV-2, lo cual revela que es un biomarcador de inflamación útil para predecir la gravedad en los pacientes con COVID-19. Además, permite estratificar a los pacientes en el ingreso hospitalario, ya que según la concentración sérica de ferritina se puede pronosticar si el paciente va a necesitar intubación y por consiguiente el ingreso a la UCI. Adicionalmente, la predicción temprana es fundamental para establecer un plan de tratamiento individual dependiendo de las comorbilidades que presente. La combinación de la ferritina con otros biomarcadores también puede ayudar a predecir el pronóstico de la COVID-19 y que sumado a un tratamiento farmacológico se la puede usar para monitorear la evolución del paciente.

Los pacientes en esos estudios tenían una edad comprendida entre 18 a 97 años, los cuales mostraron una concentración de ferritina sérica significativamente mayor en los pacientes críticos, con concentraciones que oscilaban dentro de un rango de 805-2606 ng/ml, lo mismo sucedió con los pacientes graves, los cuales expresaron rangos de 312-2036 ng/ml. También encontramos datos de los pacientes que fallecieron los cuales revelaron concentraciones superiores a la de los pacientes críticos y graves y los rangos oscilan entre 609-7730 ng/ml.

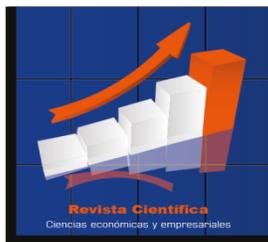
Solo un artículo indica que la ferritina tiene poco desempeño como biomarcador pronóstico y moderado como biomarcador diagnóstico, ya que no pueden determinarse solamente con la valoración de las concentraciones séricas de ferritina.

En la Tabla 1, también se presentan los 16 artículos científicos que están relacionados con la utilidad de la PCR en el diagnóstico en etapa temprana de la enfermedad, puesto que, valorar la concentración de PCR sérica al ingreso hospitalario funciona positivamente, porque ayuda a discernir la gravedad de la enfermedad y pronosticar resultados adversos en pacientes con COVID-19, de modo que se puede emplear como un excelente marcador para evaluar la progresión de la COVID-19.

En lo que respecta a los niveles de PCR en estos pacientes con COVID-19, se encontraron concentraciones elevadas que fluctúan entre 5–176 mg/L, tanto en pacientes críticos como graves, los pacientes que fallecieron habían tenido concentraciones un poco más elevadas con un rango de 60-268 mg/L. Estos datos nos permiten aclarar que los rangos de las concentraciones de ferritina y PCR antes mencionadas están directamente asociados con el estado de gravedad y mortalidad por COVID-19, por consiguiente, pueden servir como indicadores de pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

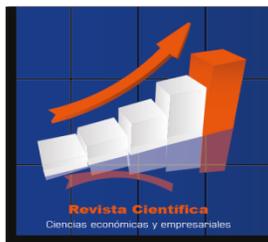
Figura 2: Estudios y hallazgos de las concentraciones de ferritina y PCR en pacientes graves y fallecidos por COVID-19

No.	Autores	País	Casos	Ferritina ng/ml	PCR ultrasensible mg/L	Grave	No Grave	Fallecidos	Sobrevivientes
1	(Ahmed et al. 2021)	Pakistán	157	Graves: 828,5 (428,5-1386,7) No Graves: 357,5	N/A	86 55%	71 45%	28 33%	129 67%
				Fallecidos: 1096,4					



					(609,75– 1614,5)						
2	(García & Vega Sánchez, 2021)	México	48			Críticos: >1100 Fallecidos: >2507	Críticos: +26,39 69,75	22 ± 45,8 %	26 54,2 %	12 25%	36 75%
3	(Luo et al. 2020)	China	298	N/A		Graves: 25,5 (5,0–80,1) No graves: 9,65 (5,0-37,9) Fallecidos: 100,0 (60,7– 179,4)		157 52,7 %	141 47,3 %	84 28,1%	214 71,9%
4	(Shi et al. 2021)	China	90	N/A		Graves: 86,41 No graves: 6,24		35 38,8 %	55 61,2 %	16 17,7%	74 82,3%
5	(Tonduangu et al. 2021)	Francia	1.035	N/A		Graves: 124 (76–192) Moderado 68 (33-128)		246 23,8 %	789 76,2 %	139 13,4%	896 86,6%
6	(Albarrán-Sánchez et al. 2020)	México	242			Fallecidos 1060 (609-1635) Graves: 906	Fallecidos: 242 217 (150-284)			83 34%	159 66%

				(448-1418)	Graves: 111 (43-216)				
7	(Zhou et al. 2020)	China	191	Graves: 1435,3 (728,9–2000) No graves: 503,2 (264,0–921,5)	N/A	191 100 %	N/A	54 28,3%	137 71,7%
8	(Feld et al. 2020)	Estados Unidos	942	Graves: (634- 928) Fallecidos: (915-1648)	N/A	360 38,2 %	582 61,8 %	265 28,1%	677 71,9%
9	(Pan et al. 2020)	China	124	N/A	Graves: 77,35 (43,13- 111,94) Fallecidos: 85,86 (51,35- 116,83)	124 100 %	N/A	89 71,8%	35 28,2%
10	(Bhargava et al. 2020)	Estados Unidos	197	N/A	Pacientes con infección grave presentaron niveles elevados de PCR	74 37,6 %	123 62,4 %	N/A	N/A



11	(Chen et al. 2020)	China	21	Graves:					
				Graves:	139,4				
				1598,2	(86,9-	11	10		
				(1424,6-2036)	165,1)	52,4	47,6	4	17
				Moderado:33	Moderado:	%	%	19%	81%
7,4	(286,2-	22,0							
	1275,4)	(14,7-							
		119,4)							

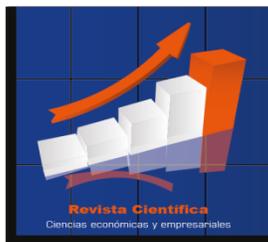
12	(Sprockel-Díaz et al. 2021)	Colombia	592	Fallecidos:					
				Fallecidos	95,5	160	432	107	485
				1284	Graves:	27%	73%	18,1%	81,9%
				Graves	1631	72,2			

13	(Wu et al. 2020)	China	201	Grave:1029,2					
				8	Grave 83				
				(546,26-	(39,45-	84	117		
				>2000)	152,40)	41,8	58,2	44	157
				No grave:	No grave:	%	%	21,9%	78,1%
457,66	23,40								
	(223,73-	(6,65-							
	702,65)	57,80)							

14	(Lino et al. 2021)	Brasil	97	Graves:					
				Graves:	97		44	53	
				4207,7 ±	Graves:	22,6 ±13,9	100	N/A	45,4%
				3530,3	%				

15	(Deng et al. 2021)	China	100	Critico:1715,8					
				8	Critico 88				
				(965,6-	(65-151,9)	83	17	50	50
				2429,2)	Grave:65,3	83%	17%	50%	50%
				Grave:855,75	0				

				(434,45-1687,25)	(14,55-138,78)				
				Moderado:37	Moderado:				
				0,7	18,7				
				(89,90-756)	(3,35-68,35)				
					Leve-				
				Leve-	moderado:				
				moderado:	2,55				
				110,9	(1,13-				
16	(Bozkurt et al. 2021)	Turquía	93	(44,5-170,2)	8,08)	23	70	15	78
				Severo-	Severo-	24,7	75,3	16,1%	83,9%
				critico:	critico:	%	%		
				756,2	71,42				
				(237,1-1036)	(26,72-99,6)				
					Fallecidos:				
					Fallecidos:	68			
17	(Camargo et al. 2022)	Colombia	68	2122	173	100	N/A	26	42
				Graves:	Graves:	%		38,2%	61,8%
				1346,5	165				
						17			
18	(Acosta et al. 2020)	Perú	17	N/A	70-340	100	N/A	5	12
						%		29,4%	70,6%
						785			
19	(Araujo et al. 2020)	Chile	785	882	84	100	N/A	147	638
				(392-1504)	(43-177)	%		18,7%	81,3%
						433			
20	(Collins-Camones et al. 2021)	Perú	433	1149	173	100	N/A	172	261
						%		39,7%	60,3%



21	(Mejía et al. 2020)	Perú	369	777,5 (449-1707)	96 48-192	369 100 %	N/A	183 49,6%	186 50,4%
22	(Sánchez et al. 2021)	España	197	677 (276-1335)	117,6 (50,2-247,8)	70 35,5 %	127 64,5 %	9 12,9%	61 87,1%
23	(Sosa-García et al. 2020)	México	165	509 (132,7-1058,2)	211 (125,7-306,8)	56 34%	109 66%	10 17,9%	46 82,1%
Sobrevivientes									
24	(Sun et al. 2020)	China	244	520 (390-880) Fallecidos: 16 10 (970-2460)	79,6 Fallecidos: 105,4 (65,0-165,2)	244 100 %	N/A	121 49,6%	123 50,4%
25	(Yomayusa-González et al. 2021)	Colombia	44	>1000	166,11 (109,2 - 256,5)	44 100 %	N/A	21 47,7%	23 52,3%
Graves: 94									
26	(Marta-Enguita et al. 2020)	España	52	557 (193-924) Fallecidos: 59 7 (394-1372)	Sobrevivientes 557 (42,5-136,5) Sobrevivientes 87,5 (38-135) Fallecidos: 115 (60,5-320)	8 15,4 %	44 84,6 %	8 100%	N/A

						90	458
						16,4%	83,6%
						Graves:	Graves:
					269	279	
27	(Li et al. 2020)	China	548	Graves: >500	Graves:	87	182
				>100	49,1	50,9	
					%	%	
						32,3%	67,7%
						No	No graves:
						graves:	276
						3	1,1%
							98,9%

Nota. N/A= No aplicable o no disponible

Por otra parte, en la Tabla 2, se muestran los 27 trabajos de investigación relacionados con el incremento en las concentraciones de ferritina y PCR tanto en pacientes graves y fallecidos. Calculando la media de los porcentajes de los pacientes graves y de los fallecidos encontrados en los artículos de este estudio, tenemos como resultado que los pacientes graves representan el 65% y los fallecidos 33,5%.

Discusión

Los artículos analizados abarcaron un total de 7.350 pacientes hospitalizados con COVID-19, de los cuales 4.358 (59.29%) eran pacientes en estado grave a crítico; 1.175 (15,98%) pacientes con sintomatología leve a moderada y 1.817 fallecieron (24,72%). El 100% de los pacientes presentaron niveles de PCR por encima del rango normal y el 85 % tenían niveles elevados de ferritina sérica al momento de su ingreso hospitalario. Por lo tanto, los resultados de los estudios analizados mostraron que estos marcadores de inflamación/infección, se asocian positivamente con la gravedad y mortalidad por COVID-19.

Un paciente con COVID-19 es considerado en estado grave cuando existe un riesgo notable para su vida o una inminente probabilidad de que ocurra la muerte. Un paciente grave pasará a un estado crítico cuando comiencen a suceder fallas multiorgánicas o sucesivas de sus funciones vitales (Castro et al. 2021).

En condiciones normales la concentración sérica de PCR es inferior a 2 mg/L. Sin embargo, esta revisión sistemática reveló que el nivel promedio de PCR tanto en pacientes críticos como graves

fue de entre 5–176 mg/L; mientras que en los pacientes que fallecieron estuvieron en un rango de 60-268 mg/L. El nivel elevado de PCR se observó en el 100% de los pacientes graves con COVID-19. En este sentido nuestros resultados son similares a los reportados por otros investigadores (Galicia García & Vega Sánchez, 2021; Lozano & Palacios, 2021; Wang 2020; Luo et al. 2020; Vaquero-Roncero et al. 2021; Chen et al. 2022; Zhu et al. 2020).

Tahery et al. (2021) realizaron un estudio en el cual estratificaron los pacientes de acuerdo a su gravedad e hicieron un seguimiento en los pacientes fallecidos, monitorearon la concentración de la PCR y encontraron una correlación positiva entre el incremento de este marcador y el evento de muerte, lo que les permitió concluir que las personas que no sobrevivieron tenían niveles más altos de PCR que las personas que sobrevivieron. También encontraron que a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, el nivel de PCR aumenta secuencialmente.

La PCR es un indicador de inflamación sistémica cuya concentración aumenta sensiblemente en procesos infecciosos e inflamatorios, pero disminuye rápidamente a medida que el proceso se revierte. Por lo tanto, el nivel de PCR puede mostrar claramente no solo la progresión de enfermedad hacia formas severas, sino también indicar la recuperación (Mosquera-Sulbaran et al. 2021). Otro estudio reveló que todos los individuos que murieron a causa de esta enfermedad, tenían una PCR elevada. El estudio concluyó que la PCR podría ser un prometedor biomarcador para evaluar la letalidad de la COVID-19 (Sahu et al. 2020).

Por otra parte, antes de la pandemia por COVID-19, la ferritina se la utilizaba como un biomarcador del metabolismo del hierro. Sin embargo, en la actualidad existen numerosos estudios que prueban su utilidad como biomarcador inflamatorio. (Chen et al. 2022; Zhou et al. 2020) revelaron que el aumento del nivel de ferritina está asociado con el empeoramiento de la COVID-19. La hiperinflamación y la respuesta inmunitaria exagerada del huésped participan en el desarrollo del SDRA, que es la principal causa de mortalidad, si progresa a insuficiencia respiratoria.

La concentración de ferritina circulante aumenta durante las infecciones virales y puede ser un marcador de la replicación viral. También se han informado niveles elevados de ferritina debido a la tormenta de citocinas, durante la cual se producen rápidamente citocinas inflamatorias que estimulan a los hepatocitos, las células de Kupffer y otros macrófagos para secretar ferritina (Sen et al. 2022). La gran parte de los médicos que tratan enfermedades inflamatorias, consideran a la

ferritina sérica como un marcador inespecífico de la respuesta de fase aguda (Sprockel-Díaz et al. 2021).

El 93% de los trabajos de investigación analizados en este estudio relacionan el incremento en la concentración sérica de ferritina con COVID-19 severo y mal pronóstico de la enfermedad. La concentración de ferritina sérica se encontró significativamente elevada en el 95% de los pacientes críticos y en el 100% de los fallecidos. En este sentido, varios trabajos de investigación demostraron una correlación de niveles más altos de ferritina con la mortalidad hospitalaria y la dependencia de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 (Sen et al. 2022; Qeadan et al. 2021) En otro estudio se asoció a la ferritina directamente con un mayor riesgo de SDRA en pacientes con COVID-19. La ferritina sérica se la utiliza como discriminador del resultado combinado de muerte o ingreso en la UCI (Gandini et al. 2020).

Conclusiones

El análisis bibliográfico de este trabajo de investigación reveló el incremento en las concentraciones de PCR y ferritina, característica presente en la gran mayoría de los pacientes adultos críticos con COVID-19. Existe una asociación entre el incremento de los niveles de ferritina sérica y PCR, con las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19, incluida la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

La ferritina sérica valorada al ingreso a la UCI se la considera como un marcador pronóstico de intubación y mortalidad, que, al combinarlas con otras pruebas de laboratorio y datos clínico, se las puede utilizar para iniciar o continuar el tratamiento para cada paciente. La concentración de PCR se la utiliza para pronosticar el deterioro en pacientes diagnosticados con COVID-19, debido a la relación efectiva con las lesiones pulmonares, ya que podrían reflejar la gravedad de la enfermedad durante las primeras etapas.

La determinación de la concentración sérica de PCR y ferritina pueden considerarse como biomarcadores útiles para monitorear la progresión de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Universidad Estatal del Sur de Manabí y al Instituto de Posgrado, por la apertura de la Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico y por permitirnos realizar este tipo de estudios con el propósito de incentivarnos a la investigación científica.

Referencias

1. Ahmed, S., Ansar Ahmed, Z., Siddiqui, I., Haroon Rashid, N., Mansoor, M., & Jafri, L. (2021). Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, 63, 102163. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.02.009>
2. Barrera, E. S. A., Pliego, R. G., Raya, J. E., Basurto, J. C., & Machorro, J. G. (2021). Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, un virus que llegó para quedarse. *Revista Mexicana de Mastología*, 11(1), 9-17.
3. Bchetnia, M., Girard, C., Duchaine, C., & Laprise, C. (2020). The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *Journal of Infection and Public Health*, 13(11), 1601-1610. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>
4. Castro, J. E. F., Hernández, E. S., Villalón, R. A. O., Maure, Y. P., & Beatón, A. I. (2021). Caracterización clínica, humoral y epidemiológica de pacientes graves y críticos con la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 50(2), 2.
5. Chen, J., He, Z.-X., & Wang, F. (2022). Evaluation of ferritin level in COVID-19 patients and its inflammatory response. *Applied Nanoscience*. <https://doi.org/10.1007/s13204-021-02115-9>
6. Cheng, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H., & Li, Y. (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
7. Díaz-Rodríguez, Y. L., & Quintana-López, L. A. (2020). A propósito del artículo “COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades”. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(4), 1-3.

8. Feld, J., Tremblay, D., Thibaud, S., Kessler, A., & Naymagon, L. (2020). Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), 773-779. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>
9. Galicia García, C., & Vega Sánchez, Á. E. (2021). Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Medicina Crítica*, 35(3), 121-129. <https://doi.org/10.35366/100000>
10. Gandini, O., Criniti, A., Ballesio, L., Giglio, S., Galardo, G., Gianni, W., Santoro, L., Angeloni, A., & Lubrano, C. (2020). Serum Ferritin is an independent risk factor for Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. *Journal of Infection*, 81(6), 979-997. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.006>
11. Gómez-Pastora, J., Weigand, M., Kim, J., Wu, X., Strayer, J., Palmer, A. F., Zborowski, M., Yazer, M., & Chalmers, J. J. (2020). Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 509, 249-251. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>
12. Hozhabri, H., Piceci Sparascio, F., Sohrabi, H., Mousavifar, L., Roy, R., Scribano, D., De Luca, A., Ambrosi, C., & Sarshar, M. (2020). The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), E5648. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165648>
13. Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020a). Proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina en la enfermedad grave por coronavirus-2019: Un metanálisis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
14. Lozano, Y., & Palacios, E. V. (2021). Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020. *Horizonte Médico (Lima)*, 21(1). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.09>
15. Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., Zhang, B., & Yang, W. (2020). Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With

- Coronavirus 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), 2174-2179. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
16. Mosquera-Sulbaran, J. A., Pedrañez, A., Carrero, Y., & Callejas, D. (2021). C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Reviews in Medical Virology*, 31(6), e2221. <https://doi.org/10.1002/rmv.2221>
17. Qeadan, F., Tingey, B., Gu, L. Y., Packard, A. H., Erdei, E., & Saeed, A. I. (2021). Prognostic Values of Serum Ferritin and D-Dimer Trajectory in Patients with COVID-19. *Viruses*, 13(3), 419. <https://doi.org/10.3390/v13030419>
18. Sahu, B. R., Kampa, R. K., Padhi, A., & Panda, A. K. (2020). C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica Chimica Acta*, 509, 91-94. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.013>
19. Sen, A., Nigam, A., & Vachher, M. (2022). Role of Polypeptide Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of COVID-19. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 28(2), 59. <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10366-5>
20. Sermini, C. G., Acevedo, M. J., & Arredondo, M. (2017). Biomarcadores del metabolismo y nutrición de hierro. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(4), 690-698. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>
21. Sprockel-Díaz, J. J., Chaves, W. G., Diaztagle-Fernández, J. J., Martínez, L. O., & Araque, E. C. (2021). Ferritina como biomarcador en pacientes hospitalizados con sospecha de COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina*, 71(1), 1. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v71n1.97180>
22. Tahery, N., Khodadost, M., Jahani Sherafat, S., Rezaei Tavirani, M., Ahmadi, N., Montazer, F., Rezaei Tavirani, M., & Naderi, N. (2021). C-reactive protein as a possible marker for severity and mortality of COVID-19 infection. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 14(Suppl1), S118-S122.
23. Urquiza Ayala, G., Arteaga Coarite, R., & Chacón Yucra, P. (2019). Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Revista Médica La Paz*, 25(2), 91-98.
24. Vaquero-Roncero, L. M., Sánchez-Barrado, E., Escobar-Macias, D., Arribas-Pérez, P., González de Castro, R., González-Porrás, J. R., & Sánchez-Hernandez, M. V. (2021).

- Proteína C reactiva y escala SOFA: Una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 68(9), 513-522. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.11.014>
25. Vargas-Vargas, M., & Cortés-Rojo, C. (2020). Ferritin levels and COVID-19. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, e72. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>
26. Wang, L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(4), 332-334. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>
27. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
28. Zhu, Z., Cai, T., Fan, L., Lou, K., Hua, X., Huang, Z., & Gao, G. (2020). Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>