

NIVELES DE FERRITINA Y SU RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD COVID-19.

Autores: ^{1*}Romero, J., ¹Galeano, M., ²Duarte, L.

¹Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud y Deporte, Universidad San Lorenzo.

² Docente, Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud y Deporte, Universidad San Lorenzo.

^{1*}**Autor de referencia:** jazminromeroc@hotmail.com

RESUMEN

Durante la pandemia, se ha estudiado la asociación de ferritina sérica como parámetro de mal pronóstico y supervivencia en pacientes con COVID-19. Estudios afirman una supervivencia disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID-19 y cifras de ferritina mayores de 1,000 ng/mL. Esto implica que la hemoglobina está disminuyendo y el grupo hemo está aumentando, por lo tanto, el cuerpo acumula iones de hierro dañinos, lo que causa una inflamación en el cuerpo y aumenta la proteína C-reactiva y la albúmina. Las células reaccionan al estrés debido a la inflamación, produciendo grandes cantidades de ferritina sérica para unir iones de hierro libres con el fin de reducir el daño. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de ferritina sérica en pacientes con diagnóstico SARS-CoV-2 positivo, que se realizaron controles laboratoriales en un laboratorio privado de la ciudad de Paraguarí durante el periodo de marzo del año 2020 a julio del año 2021. Se realizaron análisis estadísticos, a fin de clasificar y agrupar los datos obtenidos. Se evidenció la relación existente entre los valores elevados de la ferritina sérica y el cuadro clínico del paciente, pudiendo ser utilizado como parámetro de mal pronóstico hasta en pacientes con COVID-19, siendo una herramienta útil en el proceso de atención.

Palabras Clave: ferritina, COVID-19, pandemia.

ABSTRACT

During the pandemic, the association of serum ferritin as a parameter of poor prognosis and survival in patients with COVID-19 has been studied. Studies affirm decreased survival and poor prognosis in patients with COVID-19 and ferritin levels greater than 1,000 ng/mL. This implies that hemoglobin is decreasing and heme is increasing, therefore, the body accumulates harmful iron ions, which causes inflammation in the body and increases C-reactive protein and albumin. Cells react to stress due to inflammation by producing large amounts of serum ferritin to bind free iron ions to reduce damage. The objective of this work was to evaluate serum ferritin levels in patients with a positive SARS-CoV-2 diagnosis, who underwent laboratory controls in a private laboratory in the city of Paraguarí during the period from March 2020 to July 2021. Statistical analyzes were carried out in order to classify and group the data obtained. The relationship between high serum ferritin values and the patient's clinical condition was evident, and it could be used as a poor prognostic parameter even in patients with COVID-19, being a useful tool in the care process.

Keywords: ferritin, COVID-19, pandemic

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del COVID-19 provocó una pandemia que paralizó al mundo a inicios del 2020. Una neumonía de origen desconocido se inició a finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, China. La identificación del agente causal de la enfermedad era una nueva clase coronavirus que fue denominado síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), debido a su propagación a nivel mundial, el Organismo Mundial de la Salud (OMS), declaró pandemia el 30 de enero del año 2020, y posterior a eso, varios países fueron cerrando sus fronteras a fin de evitar la diseminación del virus en sus países, llegando a algunos casos en un aislamiento total con prohibición de circulación en las vías públicas (1).

La enfermedad causada por la infección del SARS-CoV-2, es una enfermedad zoonótica, debido a que los humanos pueden adquirir por medio de animales contagiados, es por eso que la enfermedad puede afectar tanto a humanos como a los animales (2). La crisis sanitaria que desencadenó la pandemia del COVID-19 se definió como el mayor desafío enfrentado de esta nueva era, afectando la salud en general, así como la salud mental (3).

Nuestro país no quedó ajeno a esta crisis sanitaria, social y económica que provocó la pandemia del COVID-19, hasta octubre del año 2021 Paraguay confirmó más de 460.218 casos, con un total de 443.817 casos recuperados, 16.207 casos de fallecimiento y en ese entonces 194 casos activos, posterior a ese reporte los casos fueron fluctuando, aumentando las cifras de manera significativa, e incluyendo casos de reinfección que se dieron a pesar de contar con vacunas contra el SARS-CoV-2 (4).

La manifestación clínica de la enfermedad es variable, las personas pueden presentar síntomas de intensidad leve o moderada, habiendo casos donde la hospitalización se vuelve necesaria, y otros donde no, así también algunos pueden desarrollar neumonías severas con insuficiencia respiratoria, distrés respiratorio agudo, sepsis, choque séptico que conduce a la muerte, entre otros (5).

Existen varios estudios sobre biomarcadores asociados al pronóstico de la severidad del COVID-19, pero que hasta el momento no está claro cuales se presentan en la etapa inicial, debido a la diversidad de síntomas reportados en etapas iniciales de enfermedad que sigue aquejando a la sociedad a nivel mundial. Por lo tanto, se volvió fundamental identificar los predictores más efectivos (6).

El espectro clínico de síntomas que se desarrollan por COVID-19 varía de casos leves a casos críticos, debido a eso, se vuelve una herramienta fundamental realizar una

detección temprana en pacientes con probabilidades a desarrollar enfermedades críticas para ofrecer una atención adecuada, eficaz y a la vez optimizar el uso de recursos (6).

A pesar de contar con vacunas anti SARS-CoV-2, es igualmente importante contar con herramientas de diagnóstico accesibles, rápidas y eficientes que ayuden a identificar a pacientes infectados y portadores asintomáticos con el fin de evitar la propagación y complicaciones que puedan acarrear la enfermedad que desencadena este virus.

Existen evidencias científicas que demuestran que la ferritina es un mediador clave de niveles de infección viral y que el mismo puede servir como indicativo de infección por SARS-CoV 2, ya que el mismo puede influir en la gravedad del mismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta investigación se trabajó con un total de 605 fichas perteneciente a pacientes que acudieron a un laboratorio particular de la ciudad de Paraguarí durante diecisiete meses entre el año 2020 y 2021. Con la cantidad poblacional se procedió a realizar análisis estadístico para conocer la frecuencia de ciertas variables como edad, sexo, procedencia, condición clínica, clasificación clínica y por último y principal fue conocer los niveles de ferritina.

Este trabajo se realizó con un enfoque mixto, descriptivo de corte transversal, donde la recolección y análisis de informaciones se realizaron mediante datos cualitativos y cuantitativos para inferir más allá de las características y más allá de las categorías. Finalmente, la base de datos que fue creada y procesada utilizando el paquete estadístico SPSS 24.0, para el análisis de los datos que se fueron obteniendo en el transcurso de esta investigación.

RESULTADOS

Primeramente, se conoció la frecuencia de edades de pacientes que acudieron al laboratorio, desde los 13 años de edad, hasta pasado los 90, se pudo ver que predominaba el rango etario de 68 a 78 años de edad, en el Gráfico 1 puede observarse la distribución de edades junto con la frecuencia, teniendo en cuenta el tiempo que duró el análisis de los datos. Del total de pacientes que acudieron en el periodo de estudio 51% fueron hombres y el 49% mujeres.

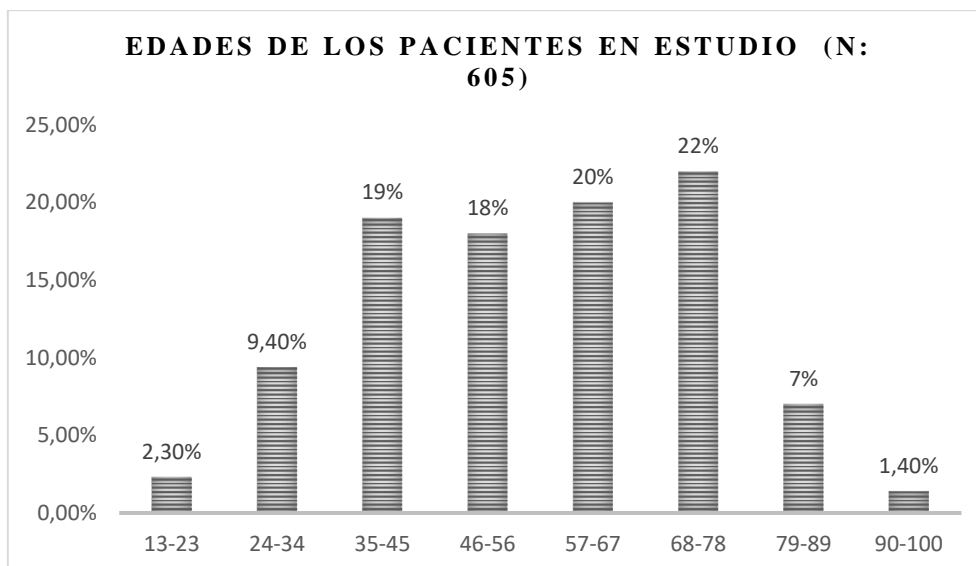


Gráfico 1 Frecuencia de rangos etarios de pacientes que acudieron al laboratorio.

Al laboratorio acudieron personas de distintas ciudades, así como personas de la ciudad de Paraguari, siendo esta última la que mayor porcentaje de pacientes atendidos tuvo, pudiendo deberse el porcentaje por dificultad de asistir hasta el laboratorio de análisis o simplemente por el bajo porcentaje mismo de contagio que pudo haber tenido en ese periodo de tiempo. Los pacientes asistidos manifestaron en su totalidad (100%) contar con síntomas al momento de tomar las muestras, cumpliendo con los protocolos establecido por los entes reguladores.

La condición clínica de los pacientes con respecto a los síntomas que presentaron fueron las expuestas en el gráfico 2,

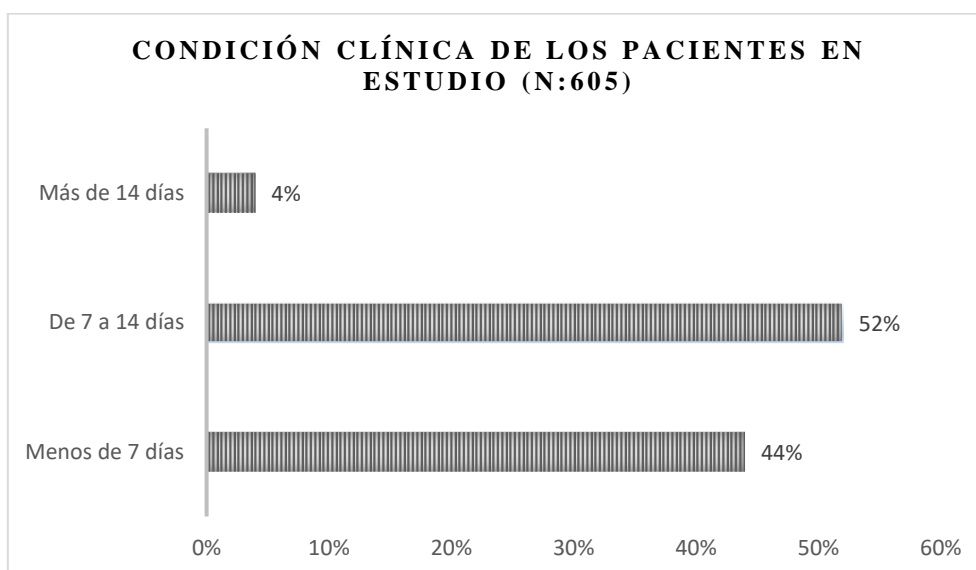


Gráfico 2 - Condición clínica de los pacientes en estudio (n:605)

El 4% de los pacientes refirió presentar más de 14 días de síntomas, el 52% entre 7 y 14 días, mientras que el 44% refirió haber experimentado menos de 7 días de síntomas, resultados que pudieron deberse a varios factores como estilo de vida y alimentación, edad y sexo. Así también se pudo observar la frecuencia de la clasificación clínica realizada, donde el 86% de los pacientes presentó un cuadro moderado mientras que solo el 14% presentó síntomas, ausentándose cuadros clínicos leves en este estudio.

Finalmente se realizó una distribución según las determinaciones de ferritina, que se puede observar en la tabla 3. En lo que respecta al sexo femenino, presentaron el mayor porcentaje en cuanto a niveles altos, el 5% con niveles normales y el 2% con niveles bajos, para el sexo masculino pudo observar una distribución similar, siendo el 45% el de niveles altos, 6% el de niveles normales y 1% en niveles bajos.

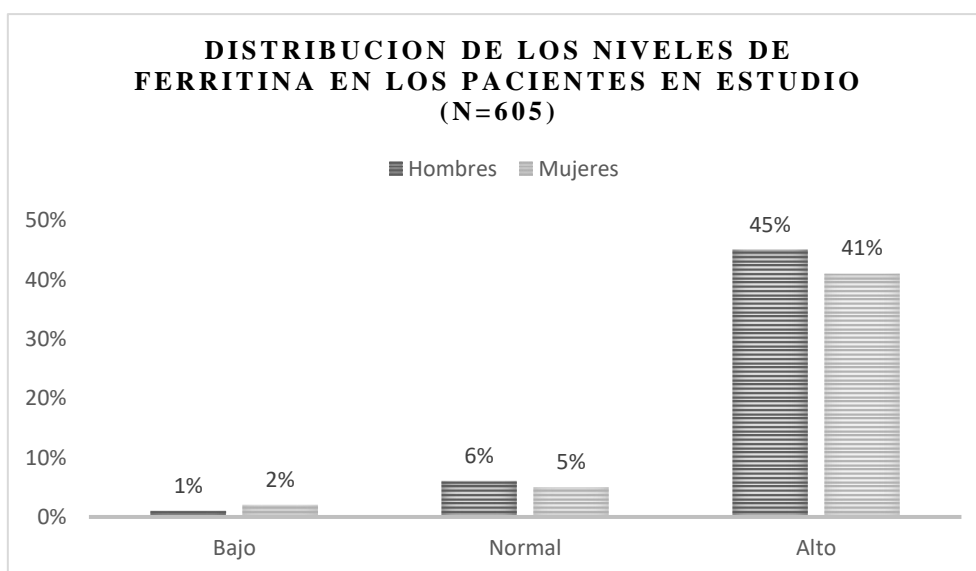


Gráfico 3 - distribución de los Niveles de Ferritina en los pacientes en estudio (n=605)

Se puede observar la correlación existente entre los niveles altos de ferritina y casos positivos de para la enfermedad del COVID-19, teniendo en cuenta que las personas que asistieron al laboratorio en el periodo de tiempo establecido fueron diagnosticadas con la infección por SARS-CoV2, demostrando que estos resultados clínicos pueden ser importantes

DISCUSIÓN

La enfermedad COVID-19, que se da por infección del virus SARS-CoV2 es una enfermedad que se diagnostica por análisis laboratoriales principalmente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), debido a su elevada fidelidad, solo que el mismo arroja resultados pasado los 5 días de contacto, el mismo se realiza mediante la toma de muestras por hisopado nasofaríngeo y otorringeo principalmente, pero ante los primeros síntomas clínicos, la enfermedad ya podría ser igualmente tratada previo a su confirmación mediante análisis laboratorial (7, 8).

Las características clínicas de los casos confirmados de infección por Covid-19 varían en severidad, desde la infección asintomática o enfermedad leve hasta la enfermedad grave o mortal. La sintomatología se caracteriza por la presencia de: fiebre, cefalea, tos, estornudos, malestar general y disnea. Además de otras a nivel sistémico según el curso de la evolución como los siguientes: insuficiencia renal, diarrea, trastornos cardiocirculatorios y hematológicos (7). Datos que se correlacionan un poco con los obtenidos de la condición clínica que dependiendo de la gravedad pudo durar más o menos días. Así mismo, otros autores describen como las personas mostraron signos de enfermedades luego del periodo de incubación de 1 a 14 días (más comúnmente alrededor de 5 días), disnea y la neumonía se desarrollaron dentro de una mediana de tiempo de 8 días desde el inicio de la enfermedad (8, 9).

Sobre el nivel de ferritina en la sangre, el mismo aumenta durante las infecciones virales y puede ser un marcador de la replicación viral, la diferencia más significativa se puede observar en los niveles que presentan personas en personas sobrevivientes y no sobrevivientes, siendo más elevado en estos últimos

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos así como los datos obtenidos en otras investigaciones, la ferritina sérica elevada es un factor crucial que debe ser atendido con precaución, debido a que puede influir en la gravedad de Covid-19. Esa asociación de ferritina elevada y la severidad de la enfermedad puede estar relacionado a la tormenta de citocinas o así también puede deberse al daño tisular que es similar al daño que ocurre debido a la hiperferritinemia en sepsis severa o también shock séptico (10).

Las evidencias científicas demuestran que los niveles de ferritina sérica aumentan en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2 e incluso en pacientes que no sobrevivieron, en comparación con los que presentaron mejoría, debido a eso puede ser útil como un valor para pronosticar la gravedad de la enfermedad que se da debido a la infección (11)

Existen otros autores que analizaron los valores de ferritina sérica en el pronóstico de mortalidad en la neumonía severa por SARS-CoV-2 donde evaluaron utilidad diagnóstica de las determinaciones de la homeostasis del hierro para predecir la gravedad de Covid-19, obtuvieron por resultado que las pruebas en tándem de hepcidina y ferritina sérica predijeron la gravedad de Covid-19 con una especificidad del 94,6%, mientras que las pruebas paralelas de hepcidina y ferritina sérica tuvieron una sensibilidad del 95,7%. (12). Otro grupo de investigadores evaluó que la hiperferritinemia podría ser un factor predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus-2019 en un total de 100 pacientes hospitalizados con Covid-19 en la unidad de cuidados intensivos, se pudo observar que la mediana de la concentración de ferritina fue aproximadamente tres veces mayor en el grupo de muerte que en el grupo de supervivencia (1722,25ug / L frente a 501,90 ug / L, $p < 0,01$). Especialmente, el grupo con alto contenido de ferritina se asoció con una mayor incidencia de mortalidad (13).

Un grupo de investigadores también evaluó la asociación entre los niveles de ferritina al ingreso, que representan un estado inflamatorio, y la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19, ellos pudieron ver como la ferritina mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,79 ($pp < 0,001$) para el punto de corte de 1873,0 ng / ml, una sensibilidad del 68,4% y una especificidad del 79,3% para predecir la mortalidad intrahospitalaria. La ferritina 1873,0 ng / ml tuvo un OR de 6,0 (IC del 95% = 1,426,2; $p = 0,016$), ambos asociados de forma independiente con la mortalidad según el análisis de regresión logística (14)

Entre los tipos de análisis que estuvieron a disposición, un grupo de investigadores realizó un metaanálisis para comparar el nivel de ferritina entre diferentes grupos de pacientes: no sobrevivientes versus sobrevivientes; más severo versus menos severo; con comorbilidad versus sin comorbilidad; UCI versus no UCI; con ventilación mecánica versus sin ventilación mecánica, el resultado obtenido por ellos fue que el nivel de ferritina aumentó significativamente en pacientes graves en comparación con el nivel en pacientes o graves. Los no supervivientes tenían un nivel de ferritina significativamente más alto en comparación con el de los supervivientes (15).

Otro grupo verificó si los casos graves de Covid-19 presentaban características de reacciones inflamatorias sistémicas, incluida la hiperferritinemia, Ellos descubrieron que una ferritina sérica más alta podía predecir un mayor riesgo de gravedad de la

enfermedad en pacientes con Covid-19, resultados similares a los que tocó analizar en esta investigación. Así mismo, otro grupo de investigadores encontraron que los pacientes con infección por Covid-19 que evolucionaron desfavorablemente alcanzaron una concentración de ferritina sérica más alta. Un grupo de investigadores evaluaron si el nivel de ferritina puede predecir la gravedad de la enfermedad, realizaron un análisis de regresión lineal demostró que el nivel de ferritina era el único predictor significativo de la gravedad de la enfermedad. En el análisis de la curva de características del operador del receptor, el nivel de ferritina 264,5 ng/ml predijo mortalidad con una sensibilidad del 73,9% y una especificidad del 94,2% (16).

Debemos considerar el costo beneficio al aplicar este tipo control, teniendo en cuenta que para la salud pública el costo del análisis Inmuno hematológico es mucho menor si consideramos el costo de un paciente (madre y/o niño) que pudiera ingresar a UCI como consecuencia de esta problemática (17).

CONCLUSIONES

Esta investigación tuvo como objetivo evaluar los niveles de Ferritina sérica en pacientes con diagnóstico SARS-CoV-2 positivo, que se realicen controles laboratoriales en un laboratorio privado de la ciudad de Paraguarí durante el periodo de marzo del año 2020 a julio del año 2022. A lo que se obtuvieron los siguientes resultados:

Del total de los pacientes estudiados que fueron en total (n=605), el 20% que resulto ser la edad predominante, estuvo conformado por edades de 57 a 67 años de edad, el menor porcentaje siendo el 1,4% estuvo conformado por las edades de 90 a 100 años, prevaleció el género masculino con el 51%, quedando el género femenino con el 49%, en cuanto a la procedencia, el 69% menciona ser de Paraguarí, el 19% de Acaháí, los otros 5% de Carapeguá y Ybycuí, el 2% restante reside en Quiindy.

Según las fichas clínicas, el 100% presentaba síntomas al momento de la toma de muestra para la determinación en estudio, del 100% que presento síntomas, el 52% refirió presentar síntomas entre 7 a 14 días, el 44% refirió menos de 7 días, y el 4% llevaba más de 14 días con síntomas.

Sobre la clasificación clínica de los pacientes, el 86% con cuadro moderado, el 14% con cuadro grave y ningún paciente con cuadro leve, según las determinaciones de ferritina, en lo que respecta al sexo femenino, el 41% presento niveles altos de ferritina, el 5% con niveles normales y el 2% restante con niveles bajos, para el sexo masculino el

45% presento niveles altos de ferritina, el 6% con niveles normales y el 1% restante con niveles bajos.

Según las determinaciones de ferritina, relacionándolas con la clasificación clínica de los pacientes, en cuanto a los valores bajos de ferritina solo el 1% presento cuadro leve, para los valores normales de ferritina el 6% tuvo cuadro grave y el 5% un cuadro moderado según gravedad y días de síntomas, para los valores altos de ferritina, el 45% tuvo cuadro grave mientras que el 41% tuvo cuadro moderado.

La determinación de la ferritina sérica además de actuar como una proteína de reserva actúa como proteína reactante de fase aguda, es apropiada para establecer el estadio de inflamación del paciente como también la gravedad y complicaciones en los casos de Sars-Cov-2

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [Internet]. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020 [cited 2021 May 23]. p. 1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/>
2. PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PESONAS AFECTADAS POR COVID-19 EN EL PERÚ. 2020 [publicación de internet]
3. Replication-receiver. COVID-19: la pandemia [Internet]. UNDP. 2020 [citado el 13 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.py.undp.org/content/paraguay/es/home/coronavirus.html>
4. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Reportes - COVID19 [Internet]. Gov.py. [citado el 13 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/reporte-covid19.html>
5. Del Carpio-Orantes, L. Covid-19, Breviario Clínico. Editorial: Autoreseditores, 1ª ed. México, 2020.
6. Liang, W., Liang, H., & Ou, L. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. JAMA, 1-9 (2020).

7. Vera-Carrasco O. Manejo y tratamiento actual del Covid-19 Resumen de Conferencia. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2020 Dic [citado 2021 Sep 29] ; 61(2): 73-80. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000200010&lng=es
8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 6 de octubre de 2020 [consultado el 21 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
9. Liang, W., Liang, H., & Ou, L. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA*, 1-9(2020).
10. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Journal of infection*. 2020;81(4):647-679. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.053
11. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease* . 2 0 2 0 ; 1 4 : 1 7 5 3 4 6 6 6 2 0 9 3 7 1 7 5 . D o i : 10.1177/1753466620937175
12. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of COVID-19. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2020;26: e926178. Doi: 10.12659/MSM.926178
13. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Medicina Clínica*. 2021;156(7):324-331. Doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030
14. Lino K, Costa GM, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Souza C, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021;25(2):101569. Doi: 10.1016/j.bjid.2021.101569
15. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and metaanalysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020;34(10): e23618. Doi: 10.1002/jcla.23618

16. Bozkurt FT, Tercan M, Patmano G, Tanriverdi TB, Demir HA, Yurekli UF. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients with COVID-19? *Cureus*. 2021;13(1): e12832. Doi: 10.7759 / cureus.12832
17. Castillo-Rivera Elsa, Cacha-Villacorta Rosario, Sánchez-Cubas Claudia A., Bardales-Zuta Víctor. Ferritina sérica en el pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* [Internet]. 2021 Oct [citado 2023 Abr 08]; 14(Suppl 1): 86-87. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000300014&lng=es. Epub 30-Oct-2021. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.14sup1.1181>