

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK FACULTAD**

**DE CIENCIAS DE LA SALUD MAESTRIA EN**

**BIOMEDICINA**

Trabajo de Fin de Maestría Titulado:

**"FERRITINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO DE  
MORTALIDAD DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO CAUSADO POR  
EL VIRUS SARS COV2 EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, 2020"**

Realizado por:

**Nataly Sánchez Bonilla**

Director del Proyecto:

**Lino Arisqueta Herranz, Ph.D.**

Como requisito para la obtención del título de:

**MASTER EN BIOMEDICINA**

Quito, 2022



## **DECLARACION JURAMENTADA**

Yo, NATALY SÁNCHEZ BONILLA, con cédula de identidad # 0104805619, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.



**FIRMA**

0104805619

## **DECLARATORIA**

El presente trabajo de investigación titulado:

**"FERRITINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DIAGNÓSTICO DE  
MORTALIDAD DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO CAUSADO POR  
EL VIRUS SARS COV2 EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, 2020"**

Realizado por:

**NATALY SÁNCHEZ BONILLA**

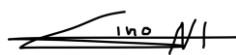
como Requisito para la Obtención del Título de: MAESTRIA

EN BIOMEDICINA

ha sido dirigido por el profesor

**LINO ARISQUETA HERRANZ, Ph.D.**

quien considera que constituye un trabajo original de su autor

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lino A/H', written over a horizontal line.

FIRMA

## **LOS PROFESORES INFORMANTES**

Los Profesores Informantes:

**Miguel Martínez Fresneda, PhD**

**Jaime Francisco Gía Bustamante**

Después de revisar el trabajo presentado,  
lo han calificado como apto para su defensa oral ante el  
tribunal examinador



FIRMA



FIRMA

Quito, 3 marzo 2022

## **DEDICATORIA**

Al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y la Universidad Internacional SEK

.

## **AGRADECIMIENTO**

Al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y la Universidad Internacional SEK

.

To be submitted: Para ser sometido a:

Ferritina Sérica como Biomarcador Diagnóstico de Mortalidad del Síndrome Respiratorio Agudo Causado por el Virus SARS Cov2 en la Unidad de Terapia Intensiva. Hospital De Especialidades Eugenio Espejo, 2020

Nataly Sánchez<sup>1</sup>, Lino Arisqueta Herranz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Internacional SEK, Maestría en Biomedicina,

[ncsanchez.mbme@uisek.edu.ec](mailto:ncsanchez.mbme@uisek.edu.ec) <sup>2</sup> Universidad Internacional SEK, , Facultad de

Ciencias de la Salud, [lino.arisqueta@uisek.edu.ec](mailto:lino.arisqueta@uisek.edu.ec)

**\*Autor de correspondencia:** Nataly Sánchez, [ncsanchez.mbme@uisek.edu.ec](mailto:ncsanchez.mbme@uisek.edu.ec)

Titulo corto

Running title: COVID 19, ferritin.



## **RESUMEN:**

**Antecedentes:** Entre el 10 al 20 % de las personas que adquieren la enfermedad viral denominada COVID-19, requieren ser internados en terapias de cuidado intensivo con el desarrollo de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Se ha evidenciado un aumento de ferritina sérica como factor de riesgo asociado estableciéndose en estudios precedentes como predictor clínico de gravedad de la COVID-19, por lo que se considera que valores superiores a 500 ng/ml se asocian con mayor severidad del choque séptico, mayor probabilidad de progresión del infiltrado pulmonar bilateral y un pronóstico más grave. **Objetivo:** Evaluar el desempeño diagnóstico de valores de ferritina elevados  $\geq 500$  ng/ml para la mortalidad por el Síndrome Respiratorio Agudo en pacientes con diagnóstico de SARS CoV2. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo transversal analítico, cuya población estuvo integrada por 199 pacientes ingresados en la UTI del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, con diagnóstico de SARS CoV2 por RT-PCR (Reacción de la Cadena de Polimerasa en Tiempo Real) cuyos datos clínicos y variables de interés se obtuvo mediante el uso de una base de datos anonimizada y aleatorizada proporcionada por el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, aprobada por el Comité de Ética de Revisión Expedita de investigaciones COVID-19 del MSP. Los datos obtenidos correspondieron a dos grupos (sobreviviente y no sobreviviente) dependiendo del desenlace final. **Resultados:** Entre los 199 pacientes, 107(53,8%) fallecieron y no se encontró una asociación significativa ( $p=0,06$ ) con valores de ferritina  $\geq 500$  ng/ml, el área bajo la curva (ABC) fue de 0,587, siendo el mejor punto de corte de 902,8 ng/mL, con una sensibilidad de 75,7% y una especificidad de 40,2%, y un valor predictivo de mortalidad del 56,4% (IC 95%: 48,6-63,8). Los predictores independientes de mortalidad obtenidos mediante la regresión logística multivariante fueron la hipertensión arterial (OR=3,38; IC 95%=1,41-8,09;  $p=0,006$ ), sexo masculino (OR=2,51; IC 95%=1,29-4,87;  $p=0,006$ ), edad  $\geq 55$  años (OR=2,71; IC 95%=1,42-5,18;  $p=0,002$ ), Las variables que

mostraron una asociación significativa con mortalidad ajustada a los demás biomarcadores evaluados fue el Dímero D alto (OR= 2,272; IC95% 1,063-4,856; p=0,034) y Troponina T elevada >14ng/L (OR=2,42; IC 95%=1,25-4,67; p=0,008) y Linfocitos bajos <1x10<sup>9</sup>/L (OR=3,08; IC 95%=1,10-8,61; p=0,032). Los biomarcadores que mostraron mejor comportamiento del Área Bajo la Curva (ABC) para determinar mortalidad fueron el Índice Neutrófilos/leucocitos (NLR) (ABC: 0,628; IC95%: 0,504-0,752), NTproBNP (ABC: 0,642; IC95%: 0,523-0,762) y Troponina T (ABC: 0,660; IC95%: 0,542-0,778). **Conclusiones:** La estimación de los valores de ferritina plasmática no representa un predictor clínico eficiente de mortalidad en la muestra estudiada, 1 antecedente de hipertensión arterial incrementó 3 veces las probabilidades de fallecer por COVID-19, independientemente de la presencia de DM2, cáncer, obesidad, ERC, del hábito alcohólico y tabáquico, así como de los niveles de ferritina. El NLR, NTproBNP y troponina T fueron los mejores predictores de mortalidad para la muestra.

*Palabras clave:* COVID-19, ferritina, mortalidad,

## **ABSTRACT**

**Background:** Among 10-20% of individuals who acquire COVID-19, will require hospitalization in intensive care with the progression of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), a rise in serum ferritin has been identified as a risk factor in preceding studies as a clinical predictor of COVID-19 severity, values greater than 500 ng/ml are associated with increased severity of the septic shock, increased likelihood of progression of bilateral pulmonary infiltrate and a more severe prognosis. **Objective:** To assess the diagnostic performance of elevated ferritin values  $\geq 500$  ng/ml for mortality due to Acute Respiratory Syndrome in patients diagnosed with SARS CoV2. **Materials and Methods:** A retrospective cross-sectional analytical study was performed, with a population of 199 patients admitted to the ICU of the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, with the diagnosis of SARS CoV2 by RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) whose clinical data and variables of interest were obtained through the use of an anonymous and randomized database provided by the Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, and approved by the Ethics Committee of Expedited Review of research COVID-19 of the MSP. Depending on the outcome, the data correspond to two groups (survivor and non-survivor). **Results:** Among the 199 patients, 107 (53.8%) died and no significant association was found ( $p=0.06$ ) with ferritin values  $\geq 500$  ng/ml, the area under the curve (AUC) was 0.587, with the best cut-off point being 902.8 ng/mL, with a sensitivity of 75.7% and a specificity of 40.2%, and a mortality predictive value of 56.4% (95% CI: 48, 6-63.8). The independent predictors of mortality obtained by multivariate logistic regression were arterial hypertension (OR=3.38; 95% CI=1.41-8.09;  $p=0.006$ ), male gender (OR=2.51; 95% CI=1.29-4.87;  $p=0.006$ ), age  $\geq 55$  years (OR=2.71; 95% CI=1.42-5.18;  $p=0.002$ ), the variables that showed a significant association with mortality adjusted to the other biomarkers evaluated was high D-dimer (OR= 2.272; 95% CI 1.063-4.856;  $p=0.034$ ) and elevated Troponin T  $>14$ ng/L (OR=2.42; 95% CI=1.25- 4.67;  $p=0.008$ ) and low

lymphocytes  $<1 \times 10^9/L$  (OR=3.08; 95% CI=1.10-8.61;  $p=0.032$ ). The biomarkers that showed the best behavior of the Area Under the Curve (AUC) to determine mortality were the Neutrophil/Leukocyte Index (NLR) (AUC: 0.628; 95% CI: 0.504-0.752), NTproBNP (AUC: 0.642; 95% CI: 0.523- 0.762) and Troponin T (AUC: 0.660; 95% CI: 0.542-0.778).

**Conclusions:** The increase of serum ferritin values does not represent an efficient clinical predictor of mortality in the studied sample. Arterial hypertension increased the probability of dying from COVID-19 by 3 times, regardless of the presence of DM2, cancer, obesity, CKD, alcohol and smoking habits, as well as ferritin levels. The increase of NLR, NTproBNP, and troponin T were the best predictors of mortality for the sample.

*Keywords: COVID-19, ferritin, mortality,*

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde finales del año 2019, la enfermedad COVID -19 causada por el virus SARS CoV2, se propagó rápidamente e infectó a millones de personas en todo el mundo. Al mismo tiempo, el genoma del virus fue secuenciado ya analizado para perfeccionar su diagnóstico. La secuencia del genoma del SARS CoV2 fue publicada el 11 de enero 2020, con lo cual los laboratorios pudieron estandarizar protocolos diagnósticos, lo que permitió disponer de pruebas rápidas de diagnóstico en diferentes escenarios, ya sea en población asintomática, población en alto riesgo, investigación de contactos o diagnóstico clínico en enfermedad severa (Lai & Lam, 2021).

La COVID-19 es una infección viral que ataca principalmente las vías del tracto respiratorias (Huang, Chaolin; Wang, 2020). En las últimas dos décadas, el SARS-CoV y el MERS-CoV han provocado epidemias con tasas de letalidad de aproximadamente 9,5% y 34,4% respectivamente (Petrosillo et al., 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al SARSCoV-2 como una emergencia de salud pública de alcance internacional el 30 de enero de 2020 y como una pandemia controlable el 11 de marzo de 2020. Según estadísticas de la OMS (al 22 de marzo 2020) la mayoría de los casos notificados fueron en China (81 498), Italia (53 578), España (24 926), Alemania (21 463), Irán (20 610), Francia (14 296) Corea (8897) y Estados Unidos (15 219) (J. Liu et al., 2020).

El Centro de Control y de Enfermedades, (CDC) notificó que las principales vías de transmisión de la enfermedad son la transmisión de persona a persona a través de gotitas respiratorias y contacto (Hua et al., 2020).

A la fecha de iniciar la investigación a nivel mundial existían 122 millones de casos confirmados, con 2 millones de muertes, en Norteamérica 29 millones de casos, en Sudamérica 16 millones de casos y en Ecuador 310.000 casos con 16,412 muertes. A partir de inicios de 2021 comenzó la vacunación contra el COVID-19 en la mayoría de países desarrollados. En Ecuador comenzó en enero de 2021, iniciando con la población más vulnerable (ancianos) y

aquellas con un mayor riesgo de contagio como el personal sanitario. Si bien los casos no han disminuido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación contra la COVID-19 como una herramienta de prevención primaria fundamental para limitar los efectos sanitarios y económicos devenidos de la pandemia. La vacuna logra disminuir la morbimortalidad causada por la enfermedad y evita el colapso de los sistemas sanitarios para mantener su capacidad para dar respuesta a las necesidades de salud de la población (Salud, 2020). Con la aplicación de la vacuna se ha logrado la organización de los Sistemas Sanitarios, proporcionando la atención adecuada a las demás enfermedades catastróficas y derivando los casos de leve y mediana gravedad al primero o segundo nivel.

A la fecha (30 enero 2022), a nivel mundial, existen 374.679.559 casos con 5. 679,363 de muertes. En América del Norte se han documentado 77. 240.00 casos y 923.000 muertes, un total de 55.219.061 casos de COVID-19 han sido registrados en América Latina y el Caribe. Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con alrededor de 24,1 millones de casos confirmados. Argentina se ubica en segundo lugar, con aproximadamente 7,9 millones de infectados. México, por su parte, ha registrado un total de 4,6 millones de casos. Ecuador registró un total de 707.000 casos y 34.442 muertes (United Nations, 2019).

Los coronavirus pertenecen al orden Nidovirales en la familia coronaviridae. Las subfamilias Coronavirinae y Torovirinae se dividen a su vez en cuatro géneros: Alpha-, Beta-, Gamma- y Deltacoronavirus. El SARS-CoV-2 está estrechamente relacionado con el beta-coronavirus. Al igual que otros coronavirus, el genoma del SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario con una longitud del genoma de menos de 30 kb, en el que hay 14 marcos abiertos de lectura (ORF), que codifican proteínas no estructurales (NSP) para la replicación del virus y procesos de ensamblaje, proteínas estructurales incluyendo la proteínas S, E, membrana (M) y nucleocápside (N) y proteínas accesorias (Abduljalil & Abduljalil, 2020).

Los coronavirus humanos a través de su proteína espiga (S) se unen a sus receptores. Éstos

pueden ser la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), la dipeptidil peptidasa 4 y la aminopeptidasa N. Los virus ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica y una vez dentro, liberan la nucleocápside y el ARN en el citoplasma, sintetizan las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus, producen copias ARN de sentido negativo por medio del ARN subgenómico y producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas para liberar el virión a través de exocitosis al espacio extracelular (Galicia García & Vega Sánchez, 2021).

Como ya se ha mencionado más arriba, para entrar a la célula hospedadora, el virus se une a varios receptores entre los que ACE2 es el más importante. Este receptor está expresado en epitelios del pulmón, tracto gastrointestinal, endotelio vascular y hepatocitos. El período temprano de la infección por COVID-19 puede evolucionar a la segunda etapa de la neumonía viral, es decir, el síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar, que ocurre en la minoría de pacientes infectados y que se caracteriza por la llamada tormenta de citoquinas donde aumentan los niveles de varias de estas como interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, IL-10 y el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , la disminución de IFN $\gamma$  y células T CD4 + y la proteína quimioatrayente del monocito (MCP-1) (Bolondi et al., 2020).

Un significativo número de pacientes con COVID-19 experimenta neumonía intersticial grave con dificultad respiratoria aguda, Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) (Colafrancesco et al., 2020). En pacientes no vacunados la enfermedad asociada al virus SARS-CoV-2 se presenta de forma leve, moderada o severa según el sistema inmune del individuo infectado (Amawi et al., 2020). En los casos severos se presenta una disfunción orgánica potencialmente mortal debido a las respuestas desreguladas del huésped. Los cuadros clínicos de pacientes con SARS-CoV-2 y sepsis son particularmente graves, con una amplia variedad de signos y síntomas entre ellos trastornos cardíacos, disnea extrema, hipoxemia, vómitos, acidosis, estado mental alterado y disfunción

orgánica múltiple (WHO, 2020).

Ciertos factores demográficos informados en la literatura se han asociado con altas tasas de desarrollo de curso clínico grave de COVID-19. Entre estos, la edad avanzada es un predictor importante de mortalidad (Gallo Marin et al., 2021). En un estudio realizado en marzo de 2020, el 62 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en los Estados Unidos tenían más de 55 años (Bialek & Boundy, 2020). Los datos también sugieren que el sexo masculino es una variable que se asocia de forma independiente con la gravedad de COVID-19 (Palaiodimos et al., 2020).

Condiciones preexistentes, como enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas (particularmente EPOC), diabetes mellitus, hipertensión, inmunosupresión y obesidad, predisponen a los pacientes a un curso clínico desfavorable y a un mayor riesgo de intubación y muerte (Cecconi et al., 2020).

La ferritina es una proteína fijadora de hierro que actúa como almacén de este mineral y lo libera de manera controlada para determinados procesos celulares. La homeostasis del hierro protege proteínas, lípidos y el ADN del potencial tóxico del mismo ya que es un elemento metálico. La ferritina juega un papel en un gran número de condiciones, incluyendo la inflamación, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. El papel de la ferritina extracelular como molécula proinflamatoria de señalización en las células ha sido ampliamente estudiado. Se ha demostrado que provoca la activación de proteína quinasa C y la activación de MAPK, que finalmente culmina en la activación del factor nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), lo cual activa la expresión de mediadores proinflamatorios, incluyendo IL-1 $\beta$ , y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Rosário et al., 2013). La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmune, especialmente bajo hiperferritinemia (> 500 ng/ml) a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos que contribuyen a la tormenta de citoquinas (Varga, Z; Flammer, AJ; Steiger, P; Haberecker, M; Andermatt, R; Zinkernagel et al., 2020).



Se ha estudiado la asociación de ferritina sérica como parámetro de mal pronóstico y supervivencia en pacientes con COVID-19. Hay estudios que afirman una supervivencia disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID y cifras de ferritina elevadas (Galicia García & Vega Sánchez, 2021). La hiperferritinemia ( $> 500$  ng/ml) se ha presentado de manera característica en los casos graves de COVID-19. En un estudio retrospectivo que incluyó a 147 pacientes confirmados con COVID-19 en China, la proporción general de enfermedad grave fue del 16,32% (24/147). Los pacientes graves tenían niveles más altos de ferritina sérica que los pacientes no severos. En este estudio se demostró mediante un análisis de regresión logística multivariado que el nivel de ferritina sérica al ingreso fue un factor de riesgo independiente para la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, además de la proteína C reactiva y los recuentos de linfocitos (Lin, 2020a). Dentro de los biomarcadores que evidencian un aumento también se encuentran el dímero D, troponinas, el péptido natriurético de tipo N pro terminal B (NT-proBNP), función de coagulación alterada (Henry et al., 2020; Lillicrap, 2020). Al encontrarse en un estado de hiperinflamación el organismo secreta los reactantes de fase aguda como la pro calcitonina, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, lo cual empeora el desenlace de los pacientes con COVID-19 (Vita & Syambani, 2020).

La reacción de los países en desarrollo de América del Sur en relación a la pandemia debida al SARS CoV2, fue tardía. La respuesta de Ecuador comenzó el 26 de febrero de 2020, un mes después de que comenzara el brote en China. Los países con más casos confirmados en América del Sur fueron Brasil y Ecuador. Aunque Brasil tuvo el doble de casos que Ecuador (Brasil: 700 casos por cada 100000 personas frente a Ecuador: 400 casos por cada 100000), la enorme diferencia de población entre los dos países plantea preocupaciones sobre las políticas de salud pública implementadas. (Hallo et al., 2020). Entre las investigaciones a nivel nacional, los investigadores de la Universidad de las Américas, UDLA, realizaron una exhaustiva revisión bibliográfica sobre la caracterización clínica del virus SARS CoV2, en el cual mencionaban

que dentro de los biomarcadores con valor predictivo de la gravedad del Síndrome Respiratorio Agudo se incluyen valores superiores a 300 ng/ml de ferritina, además de otros biomarcadores como Dímero D, transaminasas y linfopenia (Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib, 2020).

En un estudio realizado con pacientes UTI en México (Galicía García & Vega Sánchez, 2021) se propone otro marcador como es el precursor peptídico de la hormona calcitonina, la Procalcitonina (PCT). La curva ROC mostró el valor diagnóstico del suero PCT 0.5 ng/mL para un mal desenlace por COVID-19 (88% de sensibilidad, 68% de especificidad). Sin embargo, en estudios anteriores se ha observado que las infecciones virales dificultan la producción de PCT debido a la producción de interferón. Esto explica por qué las concentraciones séricas de PCT siguen siendo normales en casos no complicados de COVID-19, y los valores elevados pueden indicar coinfección bacteriana en casos severos, motivo por el cual se asocia una PCT sérica elevada con mortalidad en COVID-19 grave.

## 1.2. HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de SARS CoV2 y valores de ferritina sérica elevados presentarán mayor riesgo de desarrollar cuadros clínicos de gravedad e incluso la muerte. El desempeño diagnóstico de este biomarcador puede mejorar cuando se emplea en asociación con otros biomarcadores clínicos (linfocitos, plaquetas, pro calcitonina, lactato de deshidrogenasa, proteína C reactiva, entre otros.) y/o datos clínico - epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes patológicos personales y hábitos tóxicos).

## 1.3. OBJETIVOS

### **General:**

Evaluar el desempeño diagnóstico de valores de ferritina elevados para la mortalidad por el Síndrome Respiratorio Agudo en pacientes con diagnóstico de SARS CoV2 de la Unidad de

### **Objetivos Específicos:**

- Evaluar el desempeño diagnóstico de valores de ferritina sérica elevados de manera aislada, y en asociación con el resto de biomarcadores clínicos (linfocitos, plaquetas, pro calcitonina, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, entre otros), para la mortalidad del Síndrome Respiratorio Agudo en pacientes con diagnóstico de SARS CoV2.
- Establecer puntos de corte de ferritina sérica para toda la población en estudio, y ajustada en función de algunas variables sociodemográficas para mejorar su sensibilidad y especificidad como parámetro diagnóstico para mortalidad del Síndrome Respiratorio Agudo en pacientes con diagnóstico de SARS CoV2.

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

El presente trabajo es un estudio retrospectivo transversal analítico. La información, tras la aprobación del CEISH – MSP fue proporcionada por el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE) en una base de datos anonimizada. El estudio incluyó datos demográficos, clínicos y parámetros bioquímicos y sanguíneos relevantes de los pacientes ingresados a la UCI con diagnóstico de COVID – 19 en el periodo marzo – septiembre de 2020, por lo que cubre el período de mayor crudeza de la pandemia, en el que a menudo los sistemas de salud se vieron saturados en el Ecuador.

### **Parámetros de inclusión**

- Edad mayor a 18 años
- Diagnostico confirmado de COVID 19 mediante Reacción en Cadena de Polimerasa (RT-PCR)

- Paciente hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva en el año 2020
- Paciente del que se tienen todos o casi todos los datos clínicos relevantes (**Tabla 1. Caracterización de Variables**)

### Parámetros de exclusión

- En general aquellos pacientes que no cumplieran con los parámetros de inclusión.
- Menores de 18 años
- Sin diagnóstico confirmado de COVID 19 mediante RT – PCR
- Paciente del que no se cuenta con datos clínicos relevantes (**Tabla 1. Caracterización de Variables**)

Al haber recibido del hospital una base de datos anonimizada, no se requirió consentimiento informado, por lo que este criterio no se incluye entre los parámetros de inclusión o exclusión.

### Variables analizadas en el estudio

La base de datos anonimizada proporcionada por el HEEE incluyó las variables que se muestran en la **tabla 1** Caracterización de Variables.

*Tabla 1. Caracterización de Variables en estudio*

| VARIABLE                                | DEFINICIÓN                                                                                         | MEÑSIÓ N   | DICADO R               | ESCALA   | TIPO         |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------|----------|--------------|
| <b>Sexo</b>                             | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer                                             | Categórica | Femenino<br>Masculino  | Nominal  | Cualitativa  |
| <b>Edad</b>                             | Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la gestante hasta su inclusión en el presente estudio.  | Tiempo     | Años de vida cumplidos | Numérica | Cuantitativa |
| <b>Desenlace Clínico: paciente Vivo</b> | Resultado clínico tras la atención hospitalaria del paciente en la que el paciente es dado de alta | Categórica | SINO                   | Nominal  | Cualitativa  |

|                                            |                                                                                                                                                                                                              |            |              |           |              |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------|--------------|
| <b>Desenlace Clínico: paciente fallece</b> | Resultado clínico tras la atención hospitalaria del paciente en la que el paciente pierde la vida a pesar de las medidas terapéuticas.                                                                       | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Hipertensión Arterial</b>               | Presión sistólica mayor a 130 mmHg o una presión diastólica de 80 a 89 mm Hg                                                                                                                                 | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Diabetes Mellitus</b>                   | Medición de glucosa en plasma (glucemia) en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl                                                                                                                                 | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Enfermedad Renal Crónica</b>            | La enfermedad renal crónica es la disminución lenta y progresiva (a lo largo de meses o años) de la capacidad de los riñones para filtrar los productos metabólicos de desecho presentes en la sangre.       | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Cáncer</b>                              | Enfermedad en la que células anómalas se dividen sin control y destruyen los tejidos corporales.                                                                                                             | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Obesidad</b>                            | Trastorno caracterizado por niveles excesivos de grasa corporal que aumentan el riesgo de tener problemas de salud.                                                                                          | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Consumo de Alcohol</b>                  | Enfermedad crónica caracterizada por la ingesta descontrolada de alcohol y preocupación por el consumo.                                                                                                      | Categórica | SINO         | Nominal   | Cualitativa  |
| <b>Consumo de tabaco</b>                   | Enfermedad crónica caracterizada por la ingesta descontrolada de tabaco y preocupación por el consumo.                                                                                                       | Categórica | SINO         | Nominal   | Cuantitativa |
| <b>Marcadores Hematológicos</b>            |                                                                                                                                                                                                              |            |              |           |              |
| <b>Procalcitonina</b>                      | Precursor de la hormona calcitonina. Esta sustancia se produce por muchas de las células del cuerpo, generalmente en respuesta a las infecciones bacterianas pero también cuando existe daño en los tejidos. | Numérica   | Cuantitativa | ng/ml     | Cuantitativa |
| <b>Ferritina</b>                           | La ferritina es una proteína que contiene hierro y constituye la principal forma de almacenamiento de hierro en el interior de las células.                                                                  | Numérica   | Cuantitativa | ng/ml     | Cuantitativa |
| <b>Lactato deshidrogenasa</b>              | Enzima que interviene en reacciones metabólicas que conducen a la obtención de energía, y se encuentra en casi todas las células del organismo.                                                              | Numérica   | Cuantitativa | g/dl      | Cuantitativa |
| <b>Recuento de leucocitos</b>              | Los leucocitos son las células de la serie blanca de la sangre y se conocen también como glóbulos blancos.                                                                                                   | Numérica   | Cuantitativa | 10 x3 /ul | Cuantitativa |
| <b>Recuento de neutrófilos</b>             | También conocido como: Granulocito Generalmente, el tipo de leucocito (glóbulo blanco) más abundante en adultos sanos.                                                                                       | Numérica   | Cuantitativa | 10 x3 /ul | Cuantitativa |

|                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |              |           |              |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|-----------|--------------|
| <b>Recuento de Linfocitos</b>                                 | Tipo de leucocito (glóbulo blanco) que en condiciones normales representa de un 25 a un 40% del total de leucocitos, y que aumenta en infecciones                                                                                                                                                 | Numérica | Cuantitativa | 10 x3 /ul | Cuantitativa |
| <b>Hemoglobina</b>                                            | La hemoglobina es una proteína que contiene hierro y que se encuentra en los hematíes; es la responsable de la coloración rojiza característica de los eritrocitos o hematíes                                                                                                                     | Numérica | Cuantitativa | g/dl      | Cuantitativa |
| <b>Plaquetas</b>                                              | Las plaquetas, también conocidas como trombocitos, son minúsculos fragmentos de citoplasma de células muy grandes llamadas megacariocitos.                                                                                                                                                        | Numérica | Cuantitativa | 10 x3 /ul | Cuantitativa |
| <b>Tiempo de protrombina (TP)</b>                             | El TP mide cuánto tiempo tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre                                                                                                                                                                                                                    | Numérica | Cuantitativa | Segundos  | Cuantitativa |
| <b>Tiempo parcial de tromboplastina (TTP)</b>                 | El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) es una prueba que permite evaluar la capacidad de formación de coágulos. Mide el tiempo que transcurre (en segundos) hasta que se produce el coágulo cuando, en el tubo de ensayo, se añaden ciertos reactivos al plasma (porción líquida de la sangre) | Numérica | Cuantitativa | Segundos  | Cuantitativa |
| <b>Marcadores Bioquímicos</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |              |           |              |
| <b>Dimero d</b>                                               | El dímero-D es uno de los compuestos proteicos que se produce en el momento en que un coágulo de sangre se disuelve en el organismo.                                                                                                                                                              | Numérica | Cuantitativa | ng/ml     | Cuantitativa |
| <b>Creatinina</b>                                             | La creatinina es un producto de desecho producido en los músculos a partir de la degradación de un compuesto conocido como creatina.                                                                                                                                                              | Numérica | Cuantitativa | mg/dl     | Cuantitativa |
| <b>Proteína c reactiva</b>                                    | La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda. Es una proteína que se produce en el hígado y se secreta hacia la circulación sanguínea pocas horas después del inicio de una infección o de un proceso inflamatorio.                                                                 | Numérica | Cuantitativa | mg/l      | Cuantitativa |
| <b>Fracción n-terminal del péptido natriurético de tipo b</b> | marcador que evalúa la insuficiencia cardíaca.                                                                                                                                                                                                                                                    | Numérica | Cuantitativa | pg/ml     | Cuantitativa |
| <b>Aspartato aminotransferasa (AST)</b>                       | La aspartato aminotransferasa (AST) es un enzima localizado principalmente en las células del hígado y del corazón, aunque también en el riñón, los músculos y en pequeñas cantidades en el resto del organismo                                                                                   | Numérica | Cuantitativa | U/L       | Cuantitativa |

|                                        |                                                                                                                                                                                                |          |              |       |              |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|-------|--------------|
| <b>Alanina amino transferasa (ALT)</b> | La alanina aminotransferasa (ALT) es un enzima que se halla principalmente en las células del hígado y del riñón; también se encuentra en pequeñas cantidades en el corazón y en los músculos. | Numérica | Cuantitativa | U/L   | Cuantitativa |
| <b>Creatinfosfoquinasa (CPK)</b>       | Proteína presente en las fibras musculares esqueléticas y en las cardíacas encargadas de regular la contracción muscular                                                                       | Numérica | Cuantitativa | U/L   | Cuantitativa |
| <b>Troponina T</b>                     | Las troponinas constituyen una familia de proteínas presentes en las cardíacas encargadas de regular la contracción muscular                                                                   | Numérica | Cuantitativa | ng/ml | Cuantitativa |
| <b>Troponina I</b>                     | Las troponinas constituyen una familia de proteínas presentes en las cardíacas encargadas de regular la contracción muscular                                                                   | Numérica | Cuantitativa | ng/ml | Cuantitativa |

### **Análisis de datos y tratamiento estadístico**

La base de datos fue recibida en una matriz elaborada en Excel que se migró al sistema estadístico el SPSS v21. Los datos obtenidos correspondieron a dos grupos (sobreviviente y no sobreviviente) dependiendo del desenlace final.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y relativas (porcentaje). Las cuantitativas fueron representadas como medianas con sus respectivos estadísticos de dispersión como el Rango Intercuartil. Esto es debido a que se trató de datos no paramétricos tal y como indicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, empleada para contrastar si un conjunto de datos se ajusta o no a una distribución normal. Para la comparación entre las medianas de los dos grupos (sobreviviente y no sobreviviente) se empleó la prueba U de Mann Whitney y se consideró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos desenlaces (sobrevivientes y no sobrevivientes) con un valor  $p < 0,05$ .

Como se trata de un estudio transversal, y no de un longitudinal prospectivo, no se pudieron calcular riesgos relativos, pero sí se pudo calcular el *odds ratio* para cada uno de las variables analizadas. Para ello, se construyeron tablas de contingencia como las indicadas en la **figura 1**.

Para el cálculo se empleó la fórmula adjunta a la tabla. Además, se empleó la prueba de Chi cuadrado para establecer la asociación entre variables categóricas, considerando que existe una asociación estadísticamente significativa cuando  $p < 0.05$ .

| TABLA DE CONTINGENCIA |        |      |
|-----------------------|--------|------|
|                       | MUERTO | VIVE |
| Expuestos             | a      | b    |
| No expuestos          | c      | d    |

$$\text{Odds ratio} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

*Figura 1. Tabla de contingencia*

También se construyeron Curvas ROC (Característica Operativa de Receptor) para establecer el área bajo la curva (ABC) de las variables analíticas y clínicas estudiadas con la intención de determinar su valor diagnóstico para la mortalidad por COVID-19 en el grupo de pacientes estudiados.

Se escogió el punto de corte basándose en la mejor sensibilidad y especificidad del valor, tomando en consideración la sensibilidad para la mayor probabilidad de mortalidad. Para ello se tomó en cuenta la siguiente tabla de contingencia:

|                    |          | Mortalidad |       | Total         |
|--------------------|----------|------------|-------|---------------|
|                    |          | Muerto     | Vivo  |               |
| Prueba diagnóstica | Alterada | a          | b     | a + b         |
|                    | Normal   | c          | d     | c + d         |
|                    | Total    | a + c      | b + d | a + b + c + d |

En donde:



a = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "positivos" por las dos pruebas  
= verdaderos positivos (VP).

b = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "positivos" por la nueva prueba, y negativo por la prueba de oro = falsos positivos (FP).

c = número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como "negativos" por la nueva prueba y positivos por la prueba de oro = falsos negativos (FN).

d = número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como "negativos" por las dos pruebas  
= verdaderos negativos (VN).

Los estimadores de las probabilidades descritas son:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de Enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{a}{a + c} \times 100$$

Es el porcentaje de resultados positivos en pacientes con una determinada enfermedad. Mide el porcentaje de individuos enfermos correctamente diagnosticados, indica la capacidad de una prueba para detectar a un sujeto enfermo.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de Sanos}} = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{d}{b + d} \times 100$$

Es el porcentaje de resultados negativos en pacientes que no padecen esa enfermedad. Valora la capacidad de una prueba para detectar correctamente individuos sanos.

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de Positivos}} = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{a}{a + b} \times 100$$

El valor predictivo positivo es el porcentaje de pacientes enfermos entre todos los pacientes con resultados positivos.

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de Negativos}} = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{d}{c + d} \times 100$$

El valor predictivo negativo indica la frecuencia de pacientes no enfermos entre todos los

pacientes con resultado negativo.

Para estimar la relación existente entre el desenlace final y los biomarcadores clínicos (contaje

de linfocitos, conteo de plaquetas, la proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, pro calcitonina) y factores demográficos (antecedentes patológicos personales: diabetes mellitus 2, Enfermedad Renal Crónica, Hipertensión arterial y obesidad; hábitos tóxicos: fumar y/o consumo de alcohol), se utilizó la regresión logística multivariante, considerando que existe una asociación estadísticamente significativa cuando  $p < 0.05$ .

### **Aspectos éticos**

Acorde a lo establecido en el Acuerdo Ministerial 104 – 2020, publicado en el registro oficial N357 tercer suplemento el 24 de diciembre de 2020, mediante el que se expide reglamento para la aprobación y desarrollo de investigaciones en salud relacionadas con COVID19. Art 11. “Se podrán utilizar los datos de las personas con sospecha de COVID19, de pacientes infectados por SARS-COV2, o de personas sanas cuya participación se requiere para generar conocimiento relacionado con COVID19, sin la necesidad de consentimiento informado, cuando se obtengan los datos en forma anonimizada...”

Amparándose en la mencionada normativa, el presente proyecto de investigación no aportó Formulario de Consentimiento Informado, ya que el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo proporcionó una base de datos anonimizada. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética expedito para la aprobación de investigaciones relacionadas con COVID – 19 del MSP con fecha de 10 de noviembre 2021.

### 3. RESULTADOS

La población en estudio (**Tabla 1**) fue de 199 personas ingresadas en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID - 19 por PCR, en el periodo de marzo a septiembre del año 2020. Presentó un rango de edad entre 20 y 89 años con una mediana de 59 años (Rango Inter cuartil, RIC: 51-68). La mayor parte de los individuos en estudio fue de sexo masculino (59,3%). El 53,8% de la población en estudio falleció debido a complicaciones derivadas del COVID – 19 presentando varias comorbilidades que se indican en orden decreciente de prevalencia: hipertensión arterial (23,6%), obesidad (18,1%), diabetes mellitus tipo 2 (16,6%), enfermedad renal crónica (7,5%) y cáncer (1%). Entre los posibles hábitos perniciosos de la población en estudio, se analizó el consumo de tabaco y el consumo de alcohol con una prevalencia de 12,6% y 14,6% respectivamente.

Tras el análisis de las características generales de la población, se evidenció que la edad de los pacientes que fallecieron fue significativamente superior a la de los que no lo hicieron (**Tabla 2**) tal y como se observa por sus medianas, 62 y 55 respectivamente. De hecho, tener más de 55 años se asoció con mayor probabilidad de morir (*odds ratio*, OR = 2.58), así como pertenecer al sexo masculino (OR = 1,88). La única comorbilidad que constituyó un factor de riesgo estadísticamente significativo fue la hipertensión arterial (OR = 2,48), mientras que la enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, cáncer y obesidad, así como el consumo de alcohol y tabaco, no tuvieron una asociación estadística con la mortalidad (**Tabla 2**).

*Tabla 1. Características generales de la población estudiada con COVID-19, ingresada en la Unidad de Terapia Intensiva en el periodo comprendido de marzo a septiembre 2020 del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo*

|                    |             | <b>Mediana</b>          | <b>Rango Intercuartil</b> |
|--------------------|-------------|-------------------------|---------------------------|
|                    | Edad (años) | 59                      | (51-68)                   |
|                    |             | <b>Recuento (n=199)</b> | <b>% (100)</b>            |
| Sexo               | Masculino   | 118                     | 59,3%                     |
|                    | Femenino    | 81                      | 40,7%                     |
|                    |             |                         |                           |
| ERC                |             | 15                      | 7,5%                      |
|                    |             |                         |                           |
| HTA                |             | 47                      | 23,6%                     |
|                    |             |                         |                           |
| DM tipo 2          |             | 33                      | 16,6%                     |
|                    |             |                         |                           |
| Cáncer             |             | 2                       | 1,0%                      |
|                    |             |                         |                           |
| Obesidad           |             | 36                      | 18,1%                     |
|                    |             |                         |                           |
| Consumo de Alcohol |             | 29                      | 14,6%                     |
|                    |             |                         |                           |
| Consumo de Tabaco  |             | 25                      | 12,6%                     |
|                    |             |                         |                           |
| Muerte             |             | 107                     | 53,8%                     |

*Fuente: base de datos anonimizada de pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de COVID 19 en el periodo de marzo a septiembre 2020, emitida por el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. ERC, enfermedad renal crónica; DM diabetes mellitus, HTA Hipertensión Arterial.*

Al evaluar la asociación de niveles elevados de ferritina sérica con la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de COVID 19 se utilizó como punto de corte el valor de ferritina mayor o igual a 500 ng/ml (Lin, 2020a). Tal y como indica la **tabla 3**, no se encontró una asociación significativa con la mortalidad ( $p=0,06$ ). Aun así, los pacientes que fallecieron presentaron un valor de ferritina con una mediana (1302 ng/ml) significativamente mayor que la de los pacientes que sobrevivieron (1128 ng/ml). Además, resulta importante recalcar que de los pacientes con hiperferritinemia falleció el 48% en comparación con el 5% de los pacientes con valores normales.

**Tabla 2. Características generales de la población estudiada con COVID-19 y su asociación con la mortalidad por COVID – 19.**

|                    |           | Fallece  |       |          |       |                       |           |                       |
|--------------------|-----------|----------|-------|----------|-------|-----------------------|-----------|-----------------------|
|                    |           | Sí       |       | No       |       |                       |           |                       |
|                    |           | Mediana  | RIC   | Mediana  | RIC   | <i>P</i> <sup>1</sup> |           |                       |
| Edad (años)        |           | 62       | 54-70 | 55       | 45-62 | 0,001                 |           |                       |
|                    |           | Recuento | %     | Recuento | %     | OR                    | IC95%     | <i>P</i> <sup>2</sup> |
| Edad               | ≥55 años  | 79       | 73,8  | 48       | 52,2  | 2,58                  | 1,42-4,68 | <b>0,002</b>          |
|                    | <55 años  | 28       | 26,2  | 44       | 47,8  |                       |           |                       |
| Sexo               | Masculino | 71       | 66,4  | 47       | 51,1  | 1,88                  | 1,06-3,34 | <b>0,028</b>          |
|                    | Femenino  | 36       | 33,6  | 45       | 48,9  |                       |           |                       |
| ERC                | Sí        | 9        | 8,4   | 6        | 6,5   | 1,31                  | 0,45-3,84 | 0,614                 |
|                    | No        | 98       | 91,6  | 86       | 93,5  |                       |           |                       |
| HTA                | Sí        | 33       | 30,8  | 14       | 15,2  | 2,48                  | 1,23-5,01 | <b>0,009</b>          |
|                    | No        | 74       | 69,2  | 78       | 84,8  |                       |           |                       |
| DM tipo 2          | Sí        | 22       | 20,6  | 11       | 12,0  | 1,90                  | 0,86-4,17 | 0,103                 |
|                    | No        | 85       | 79,4  | 81       | 88,0  |                       |           |                       |
| Cancer             | Sí        | 2        | 1,9   | 0        | 0     | ---                   | ---       | 0,187                 |
|                    | No        | 105      | 98,1  | 92       | 100,0 |                       |           |                       |
| Obesidad           | Sí        | 15       | 14,0  | 21       | 22,8  | 0,55                  | 0,26-1,14 | 0,107                 |
|                    | No        | 92       | 86,0  | 71       | 77,2  |                       |           |                       |
| Consumo de Alcohol | Sí        | 14       | 13,1  | 15       | 16,3  | 0,77                  | 0,35-1,70 | 0,520                 |
|                    | No        | 93       | 86,9  | 77       | 83,7  |                       |           |                       |
| Consumo de Tabaco  | Sí        | 11       | 10,3  | 14       | 15,2  | 0,63                  | 0,27-1,48 | 0,294                 |
|                    | No        | 96       | 89,7  | 78       | 84,8  |                       |           |                       |

Fuente: base de datos anonimizada de pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de COVID 19 el periodo de marzo a septiembre 2020, emitida por el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. ERC, enfermedad renal crónica; DM, diabetes mellitus, HTA Hipertensión Arterial. <sup>1</sup> prueba de U de Mann Whitney; <sup>2</sup> prueba de Chi cuadrado.

**Tabla 3. Valores de ferritina sérica y asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19**

|                                     |      | FALLECE  |          |          |          |                    |           |                   |
|-------------------------------------|------|----------|----------|----------|----------|--------------------|-----------|-------------------|
|                                     |      | SI       | NO       |          |          |                    |           |                   |
|                                     |      | Recuento | %        | Recuento | %        | OR                 | IC95%     | p                 |
| Ferritina <sup>1</sup>              | >500 | 97       | 48       | 75       | 37,6     | 2,2                | 0,95-5,07 | 0,06 <sup>2</sup> |
|                                     | ≤500 | 10       | 5,02     | 17       | 8,5      |                    |           |                   |
|                                     |      | Mediana  | RIC      | Mediana  | RIC      |                    |           |                   |
| Comparación de valores de ferritina |      | 1302     | 904-1962 | 1128     | 639-1796 | 0,035 <sup>3</sup> |           |                   |

<sup>1</sup> Punto de corte para definición de hiperferritinemia tomado de Lin, 2020; <sup>2</sup> prueba Chi cuadrado; <sup>3</sup> prueba U de Mann Whitney

*Tabla 4. Asociación de los marcadores bioquímicos con la mortalidad por COVID – 19, en los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva en el periodo comprendido entre marzo y septiembre 2020 del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo*

| FALLECE                                                 |       |                 |          |                 |          |           |              |                       |
|---------------------------------------------------------|-------|-----------------|----------|-----------------|----------|-----------|--------------|-----------------------|
|                                                         |       | SI              |          | NO              |          |           |              |                       |
| <i>Biomarcador</i>                                      |       | <i>Recuento</i> | <i>%</i> | <i>Recuento</i> | <i>%</i> | <i>OR</i> | <i>IC95%</i> | <i>P</i> <sup>3</sup> |
| Ferritina (<500 ng/ml) <sup>2</sup>                     | >500  | 97              | 48       | 75              | 37,6     | 2,2       | 0,95-5,07    | 0,06                  |
|                                                         | ≤500  | 10              | 5,02     | 17              | 8,5      |           |              |                       |
| Dímero D (< 0,5 ug/ml) <sup>1</sup>                     | ≥0.5  | 74              | 37.19    | 42              | 21.106   | 3,72      | 1,545-8,957  | <b>0,002</b>          |
|                                                         | <0.5  | 9               | 4.523    | 19              | 9.5477   |           |              |                       |
| Creatinina (0,74-1,35 mg/dl) <sup>1</sup>               | ≥1.35 | 27              | 13.57    | 11              | 5.5276   | 2,485     | 1,155-5,347  | <b>0,018</b>          |
|                                                         | <1.35 | 80              | 40.2     | 81              | 40.704   |           |              |                       |
| Pro calcitonina < 0,5 ng/mL) <sup>1</sup>               | ≥0.5  | 57              | 28.64    | 32              | 16.08    | 2,138     | 1,205-3,791  | <b>0,009</b>          |
|                                                         | <0.5  | 50              | 25.13    | 60              | 30.151   |           |              |                       |
| PCR (< 10 mg/dl) <sup>1</sup>                           | ≥10   | 105             | 52.76    | 91              | 45.729   | 0,577     | 0,051-6,467  | 0,652                 |
|                                                         | <10   | 2               | 1.005    | 1               | 0.5025   |           |              |                       |
| Troponina T( < 14 ng/L) <sup>1</sup>                    | ≥14   | 74              | 37.19    | 39              | 19.598   | 2,990     | 1,668-5,360  | <b>0,0002</b>         |
|                                                         | <14   | 33              | 16.58    | 52              | 26.131   |           |              |                       |
| NTproBNP (< 100 pg/ml) <sup>1</sup>                     | ≥100  | 49              | 24.62    | 33              | 16.583   | 1,485     | 0,476-4,628  | 0,494                 |
|                                                         | <100  | 7               | 3.518    | 7               | 3.5176   |           |              |                       |
| Transaminasa piruvica (TGP) (< 56 UI/L) <sup>1</sup>    | ≥56   | 47              | 23.62    | 45              | 22.613   | 0,818     | 0,468-1,431  | 0,482                 |
|                                                         | <56   | 60              | 30.15    | 47              | 23.618   |           |              |                       |
| Transaminasa oxalacetica (TGO) (< 40 UI/L) <sup>1</sup> | ≥40   | 76              | 38.19    | 61              | 30.653   | 1,246     | 0,683-2,27   | 0,473                 |
|                                                         | <40   | 31              | 15.58    | 31              | 15.578   |           |              |                       |
| Lactato deshidrogenasa (LDH) (< 246 UI/L) <sup>1</sup>  | ≥150  | 104             | 52.26    | 84              | 42.211   | 3,71      | 0,731-18,880 | 0,092                 |
|                                                         | <150  | 2               | 1.005    | 6               | 3.0151   |           |              |                       |

Fuente: base de datos anonimizada de pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de COVID 19 el periodo de marzo a septiembre 2020, emitida por el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

<sup>1</sup> Rango referencial del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. <sup>2</sup> Punto de corte para definición de hiperferritinemia tomado de Lin, 2020. <sup>3</sup> Chi cuadrado.

Además de la ferritina, también se quiso evaluar la asociación de la mortalidad por COVID – 19 con el resto de biomarcadores bioquímicos. Tal y como muestra la **tabla 4**, se encontró una asociación significativa entre la mortalidad y los valores elevados de dímero D, procalcitonina, troponina T y creatinina.

También se evaluó la asociación de la mortalidad con los parámetros hematológicos (**Tabla 5**). Tal y como puede observarse, los valores elevados de leucocitos presentaron asociación significativa mientras que el tiempo de protrombina se situó al borde de la significancia estadística.

Tabla 5. Asociación de los parámetros hematológicos con la mortalidad por COVID – 19, en los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva en el periodo comprendido entre marzo y septiembre 2020 del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

|                                                                     |             | FALLECE  |       |          |        |       |             |                |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-------|----------|--------|-------|-------------|----------------|
|                                                                     |             | SI       |       | NO       |        | OR    | IC95%       | P <sup>3</sup> |
| Biomarcador                                                         |             | Recuento | %     | Recuento | %      |       |             |                |
| <b>Leucocitos</b> (4,5-11 $\times 10^3$ /ul) <sup>1</sup>           | $\geq 11.0$ | 57       | 28.64 | 31       | 15.578 | 2,243 | 1,262-3,988 | <b>0,006</b>   |
|                                                                     | $< 11.0$    | 50       | 25.13 | 61       | 30.653 |       |             |                |
| <b>Linfocitos</b> (1.0 - 4.0 $\times 10^3$ /ul) <sup>1</sup>        | $< 4.0$     | 48       | 24.12 | 46       | 23.116 | 1,220 | 0,70-2,14   | 0,469          |
|                                                                     | $\geq 4.0$  | 59       | 29.65 | 46       | 23.116 |       |             |                |
| <b>Índice Neutrófilos/leucocitos (NLR)</b> $< 3.82$ <sup>2</sup>    | $\geq 3.82$ | 94       | 47.24 | 80       | 40.201 | 1.085 | 0,469-2,511 | 0,850          |
|                                                                     | $< 3.82$    | 13       | 6.533 | 12       | 6.0302 |       |             |                |
| <b>Plaquetas</b> (150-400 $\times 10^3$ /ul) <sup>1</sup>           | $\geq 400$  | 7        | 3.518 | 7        | 3.5176 | 0,850 | 0,287-2,520 | 0,769          |
|                                                                     | $< 400$     | 100      | 50.25 | 85       | 42.714 |       |             |                |
| <b>Tiempo de protrombina (TP)</b> (11-13,5 segundos) <sup>1</sup>   | $\geq 13.5$ | 65       | 32.66 | 43       | 21.608 | 1,764 | 1,003-3,100 | 0,050          |
|                                                                     | $< 13.5$    | 42       | 21.11 | 49       | 24.623 |       |             |                |
| <b>Tiempo de Tromboplastina (TTP)</b> (23-35 segundos) <sup>1</sup> | $\geq 35$   | 54       | 27.14 | 42       | 21.106 | 1,213 | 0,694-2,120 | 0,498          |
|                                                                     | $< 35$      | 53       | 26.63 | 50       | 25.126 |       |             |                |

Fuente: base de datos anonimizada de pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de COVID 19 el periodo de marzo a septiembre 2020, emitida por el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. <sup>1</sup> Rango referencial del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. <sup>2</sup> Punto de corte tomado de (Cai, Y. et al 2021). <sup>3</sup> Chi cuadrado.

Para minimizar la posible interferencia de parámetros confusores en la evaluación del valor diagnóstico de valores elevados de ferritina, se aplicó la prueba de regresión logística multivariante (**Tabla 6**). Al emplear el primer modelo ajustado ( $\beta$ ), la OR para la hipertensión arterial aumentó hasta 3.4 y la de pertenecer al sexo masculino hasta más de 2. Al ajustar el modelo por ferritina ( $\alpha$ ) se mantuvo dicho comportamiento, aunque los valores mayores a 500 ng/mL no mostraron asociación con una mayor probabilidad de muerte. Al ajustar el modelo también por edad ( $\lambda$ ), se mantuvo este comportamiento siendo la OR para los sujetos mayores de 55 de 2.7.



Tabla 6. Regresión logística evaluando los factores asociados a la mortalidad por COVID-19

|                          | OR               |          |          |          | OR                |          |          |          | OR                 |          |          |          |
|--------------------------|------------------|----------|----------|----------|-------------------|----------|----------|----------|--------------------|----------|----------|----------|
|                          | ajustado $\beta$ | IC95%    |          | <i>p</i> | ajustado $\alpha$ | IC95%    |          | <i>p</i> | Ajustado $\lambda$ | IC95%    |          | <i>p</i> |
|                          |                  | Inferior | Superior |          |                   | Inferior | Superior |          |                    | Inferior | Superior |          |
| Hipertensión             | 3,409            | 1,458    | 7,967    | 0,005    | 3,405             | 1,444    | 8,029    | 0,005    | 3,381              | 1,413    | 8,092    | 0,006    |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 1,775            | 0,766    | 4,114    | 0,181    | 1,791             | 0,769    | 4,172    | 0,177    | 1,672              | 0,715    | 3,908    | 0,236    |
| Consumo de Alcohol       | 0,732            | 0,278    | 1,928    | 0,527    | 0,733             | 0,277    | 1,942    | 0,533    | 0,638              | 0,237    | 1,714    | 0,373    |
| Consumo de Tabaco        | 0,577            | 0,208    | 1,603    | 0,292    | 0,581             | 0,208    | 1,620    | 0,300    | 0,584              | 0,208    | 1,639    | 0,307    |
| Obesidad                 | 0,516            | 0,228    | 1,166    | 0,112    | 0,534             | 0,235    | 1,217    | 0,136    | 0,522              | 0,224    | 1,217    | 0,132    |
| Sexo masculino           | 2,408            | 1,282    | 4,524    | 0,006    | 2,016             | 1,187    | 4,259    | 0,013    | 2,512              | 1,295    | 4,876    | 0,006    |
| Enfermedad renal crónica | 0,629            | 0,169    | 2,345    | 0,490    | 0,566             | 0,151    | 2,157    | 0,400    | 0,500              | 0,132    | 1,895    | 0,308    |
| Ferritina >500ng/mL      | -                | -        | -        | -        | 0,504             | 0,201    | 1,263    | 0,144    | 0,570              | 0,225    | 1,447    | 0,237    |
| Edad $\geq 55$ años      | -                | -        | -        | -        | -                 | -        | -        | -        | 2,714              | 1,421    | 5,183    | 0,002    |

$\beta$ : Modelo ajustado: Antecedente personal de HTA, DM2, Cáncer, Alcohol, Tabaco, Obesidad, Sexo, ERC.

$\alpha$ : Modelo ajustado: Antecedente personal de HTA, DM2, Cáncer, Alcohol, Tabaco, Obesidad, Sexo, ERC y ferritina

$\lambda$ : Modelo ajustado: Antecedente personal de HTA, DM2, Cáncer, Alcohol, Tabaco, Obesidad, Sexo, ERC, ferritina y Edad

Para evaluar el desempeño diagnóstico de la ferritina elevada en nuestra población en estudio se realizó una curva ROC para establecer puntos de corte para ferritina que tengan mejor sensibilidad y especificidad que el de 500 ng/mL. Tal y como puede observarse (**Fig. 2**), el mejor punto de corte fue de 902,8 ng/mL, arrojando una sensibilidad del 75,7% y una especificidad de 40,2%. En la **tabla 7** se comparan los valores de estos dos puntos de corte (500 y 902, ng/mL).

Tabla 7. Valores predictivos para el punto de corte de Ferritina (> 500 vs. >902,8 ng/mL) y predicción de mortalidad en pacientes con COVID-19.

|                           | > 500 ng/ml     |                 |        | > 902,8 ng/ml   |                 |        |
|---------------------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|-----------------|--------|
|                           | 95 % I.C.       |                 |        | 95 % I.C.       |                 |        |
|                           | Límite inferior | Límite superior |        | Límite inferior | Límite superior |        |
| Sensibilidad              | 90,65%          | 83,08%          | 95,18% | 75,70%          | 66,28%          | 83,24% |
| Especificidad             | 18,48%          | 11,43%          | 28,22% | 40,22%          | 30,28%          | 50,98% |
| Valor predictivo positivo | 56,40%          | 48,64%          | 63,87% | 59,56%          | 50,79%          | 67,78% |
| Valor predictivo negativo | 62,96%          | 42,47%          | 79,92% | 58,73%          | 45,64%          | 70,76% |

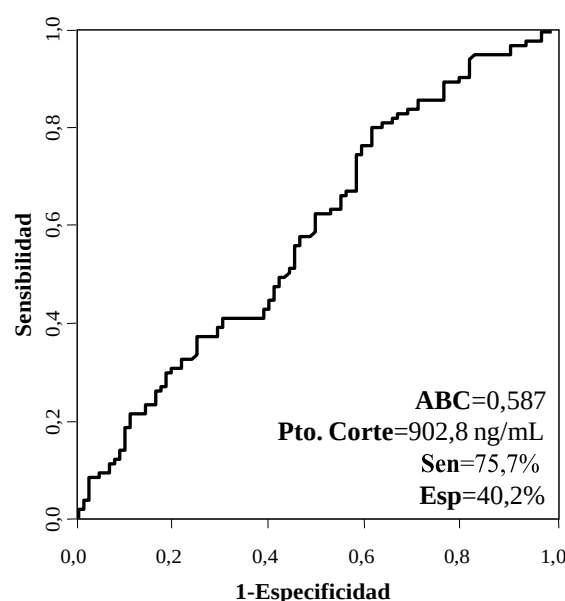


Figura 2. Curva ROC de Ferritina para determinar Mortalidad en pacientes con COVID-19

Con el nuevo punto de corte de ferritina, se construyó una nueva tabla de contingencia para analizar su asociación con la mortalidad (**Tabla 8**). Ahora sí, la asociación de la ferritina elevada (> 902,8 ng/mL) con la mortalidad fue estadísticamente significativa, siendo su OR mayor a 2.

Tabla 8. Valores de ferritina elevada según punto de corte estimado para mortalidad en pacientes con COVID-19

|           |                                  | Fallece |        |    |       | ORIC95%p |           |                    |
|-----------|----------------------------------|---------|--------|----|-------|----------|-----------|--------------------|
|           |                                  | Sí      |        | No |       |          |           |                    |
|           |                                  | n       | %      | n  | %     |          |           |                    |
| Ferritina | Mayor a 902,8 ng/mL <sup>1</sup> | 81      | 75,7   | 55 | 59,8  | 2,09     | 1,14-3,84 | 0,017 <sup>2</sup> |
|           | Menor o igual a 902,8 ng/mL      | 26      | 24,3   | 37 | 40,2  |          |           |                    |
|           | Total                            | 107     | 100,0% | 92 | 100,0 |          |           |                    |

<sup>1</sup> Punto de corte obtenido de la población estudiada. <sup>2</sup> Chi cuadrado

Además, al ajustar este valor de ferritina con respecto a las variables de comorbilidad y datos demográficos mediante regresión logística multivariada (**Tabla 9**), la ferritina mantuvo su asociación estadística con la mortalidad ( $p = 0,045$ ) con un OR mayor a 2. La hipertensión arterial, el sexo masculino mantuvieron también su asociación con la mortalidad. Al ajustar por edad, sin embargo, la ferritina (902,8 ng/mL) perdió su asociación significativa con el desenlace

fatal.

*Tabla 9. Regresión logística evaluando los factores (demográficos, comorbilidades y ferritina >902ng/ml) asociados a la mortalidad por COVID-19*

|                          | OR ajustado <sup>1</sup> |       |          |       | IC95% |  |          |  |       | OR ajustado <sup>2</sup> |       |       |  | IC95% |  |  |  |
|--------------------------|--------------------------|-------|----------|-------|-------|--|----------|--|-------|--------------------------|-------|-------|--|-------|--|--|--|
|                          | Inferior                 |       | Superior |       | p     |  | Inferior |  |       | Superior                 |       | p     |  |       |  |  |  |
| Hipertensión             | 3,587                    | 1,521 | 8,457    | 0,004 |       |  |          |  | 3,496 | 1,464                    | 8,350 | 0,005 |  |       |  |  |  |
| Diabetes tipo 2          | 1,850                    | 0,786 | 4,355    | 0,159 |       |  |          |  | 1,726 | 0,731                    | 4,074 | 0,213 |  |       |  |  |  |
| Consumo de Alcohol       | 0,712                    | 0,268 | 1,895    | 0,467 |       |  |          |  | 0,630 | 0,235                    | 1,690 | 0,359 |  |       |  |  |  |
| Consumo de Tabaco        | 0,612                    | 0,218 | 1,715    | 0,350 |       |  |          |  | 0,614 | 0,219                    | 1,717 | 0,352 |  |       |  |  |  |
| Obesidad                 | 0,513                    | 0,225 | 1,173    | 0,114 |       |  |          |  | 0,512 | 0,220                    | 1,195 | 0,122 |  |       |  |  |  |
| Sexo masculino           | 2,057                    | 1,073 | 3,943    | 0,030 |       |  |          |  | 2,321 | 1,180                    | 4,566 | 0,015 |  |       |  |  |  |
| Enfermedad renal crónica | 0,466                    | 0,121 | 1,798    | 0,268 |       |  |          |  | 0,428 | 0,110                    | 1,658 | 0,219 |  |       |  |  |  |
| Ferritina >902,8 ng/mL   | 2,014                    | 1,017 | 3,988    | 0,045 |       |  |          |  | 1,827 | 0,910                    | 3,667 | 0,090 |  |       |  |  |  |
| Edad ≥55 años            | -                        | -     | -        | -     |       |  |          |  | 2,624 | 1,368                    | 5,031 | 0,004 |  |       |  |  |  |

<sup>1</sup> Modelo ajustado: Antecedente personal de HTA, DM2, Cáncer, Alcohol, Tabaco, Obesidad, Sexo, ERC y Ferritina.

<sup>2</sup> Modelo ajustado: Edad, Antecedente personal de HTA, DM2, Cáncer, Alcohol, Tabaco, Obesidad, Sexo, ERC y Ferritina.

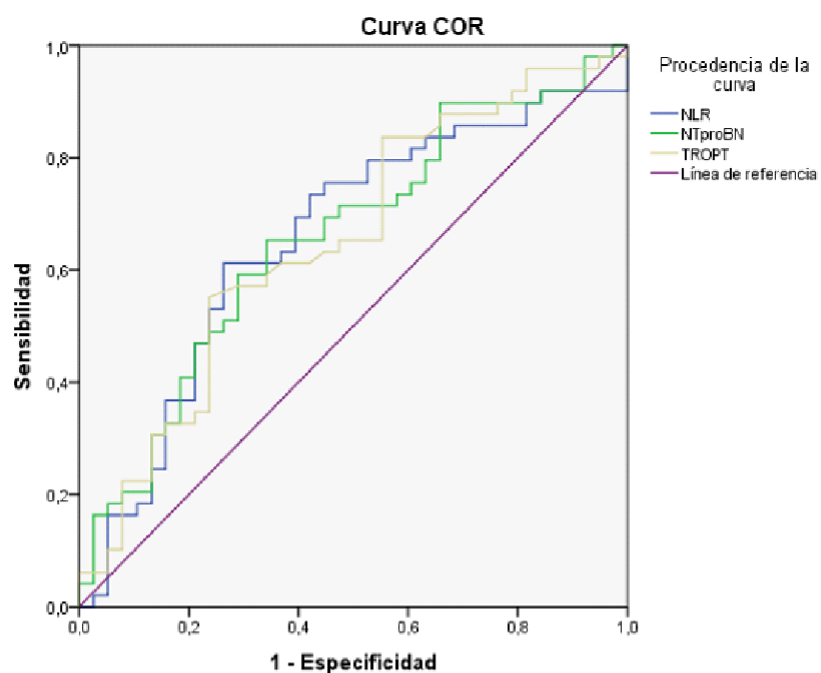
Se evaluó la fuerza de asociación de los biomarcadores por medio del cálculo del OR ajustado (punto de corte de la ferritina > 902 ng/ml) por regresión logística multivariada. Las variables que mostraron una asociación significativa con mortalidad respecto al resto de marcadores evaluados fue el Dímero D alto y Troponina T elevada y Linfocitos bajos. No se encontró asociación entre mortalidad y Ferritina ajustada al resto de variables analíticas (Tabla 10).

*Tabla 10. Regresión logística evaluando los parámetros bioquímicos asociados a la mortalidad por COVID-19*

|                                                  | OR ajustado <sup>1</sup> | IC95%        |              | p            |
|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                  |                          | Inferior     | Superior     |              |
| Ferritina alta (>902,8ng/mL)                     | 1,631                    | 0,809        | 3,289        | 0,171        |
| Plaquetas altas (>450.000 10x <sup>3</sup> /UI)  | 0,757                    | 0,213        | 2,692        | 0,667        |
| TP alto (>13,5s)                                 | 1,490                    | 0,757        | 2,934        | 0,249        |
| TTP alto (>35s)                                  | 1,083                    | 0,570        | 2,059        | 0,807        |
| <b>Dímero D alto (&gt;0,5 ug/mL)</b>             | <b>2,272</b>             | <b>1,063</b> | <b>4,856</b> | <b>0,034</b> |
| Creatinina alta (1,17 mg/dl)                     | 1,093                    | 0,421        | 2,832        | 0,855        |
| PCR alta (> 10 mg/dL)                            | 0,425                    | 0,028        | 6,406        | 0,537        |
| NTproBNP alto (>100 pg/mL)                       | 0,944                    | 0,441        | 2,019        | 0,882        |
| TGO alto (>40 UI/L)                              | 1,088                    | 0,474        | 2,497        | 0,842        |
| TGP alto (>56 UI/L)                              | 0,758                    | 0,365        | 1,572        | 0,456        |
| <b>Troponina T alta (&gt;14ng/L)</b>             | <b>2,421</b>             | <b>1,254</b> | <b>4,675</b> | <b>0,008</b> |
| <b>Linfocitos bajos (&lt;1x10<sup>9</sup>/L)</b> | <b>3,080</b>             | <b>1,102</b> | <b>8,613</b> | <b>0,032</b> |
| Procalcitonina (>0,5ng/mL)                       | 1,235                    | 0,616        | 2,477        | 0,553        |
| LDH alta (>150UI/L)                              | 3,125                    | 0,269        | 36,343       | 0,363        |

<sup>1</sup>Modelo ajustado: Ferritina, plaquetas, TP, TTP, Dímero D, creatinina, PCR, NTproBNP, TGO, TGP, Troponina T, Linfocitos, Procalcitonina, LDH.

Por último, quisimos conocer cuál de los parámetros hematológicos y/o bioquímicos analizados mostraba una mayor ABC, es decir, mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica. Para ello construimos varias curvas ROC tal y como se muestra en la **figura 3**. Los biomarcadores que mostraron mejor comportamiento del Área Bajo la Curva (ABC) para determinar mortalidad fueron el Índice Neutrófilos/leucocitos (NLR) (ABC: 0,628; IC95%: 0,504-0,752), NTproBNP (ABC: 0,642; IC95%: 0,523-0,762) y Troponina T (ABC: 0,660; IC95%: 0,542-0,778). Todos ellos mostraron un mejor desempeño diagnóstico que los dos puntos de corte para ferritina analizados (500 y 902.8 ng/mL).



| Variables          | ABC          | IC 95%          |                 | p            |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|
|                    |              | Límite inferior | Límite superior |              |
| Leucocitos         | 0,605        | 0,481           | 0,729           | 0,102        |
| <b>NLR</b>         | <b>0,628</b> | <b>0,504</b>    | <b>0,752</b>    | <b>0,045</b> |
| Linfocitos         | 0,445        | 0,321           | 0,569           | 0,391        |
| Hemoglobina        | 0,523        | 0,395           | 0,651           | 0,721        |
| Plaquetas          | 0,472        | 0,346           | 0,598           | 0,664        |
| TP                 | 0,518        | 0,393           | 0,644           | 0,776        |
| TTP                | 0,451        | 0,326           | 0,575           | 0,440        |
| Dimero D           | 0,599        | 0,477           | 0,721           | 0,121        |
| Creatinina         | 0,534        | 0,410           | 0,657           | 0,600        |
| PCR                | 0,555        | 0,430           | 0,680           | 0,391        |
| <b>NTproBNP</b>    | <b>0,642</b> | <b>0,523</b>    | <b>0,762</b>    | <b>0,026</b> |
| TGO                | 0,492        | 0,362           | 0,621           | 0,896        |
| TGP                | 0,477        | 0,349           | 0,604           | 0,718        |
| LDH                | 0,532        | 0,404           | 0,659           | 0,622        |
| <b>Troponina T</b> | <b>0,660</b> | <b>0,542</b>    | <b>0,778</b>    | <b>0,012</b> |
| Procalcitonina     | 0,625        | 0,504           | 0,745           | 0,051        |
| Ferritina          | 0,559        | 0,434           | 0,685           | 0,354        |

Figura 3. Curvas ROC de biomarcadores para determinar Mortalidad en pacientes con COVID-19.

#### 4. DISCUSIÓN

Desde inicios de la pandemia por la COVID-19, distintos grupos de investigación a nivel mundial se han concentrado en el estudio de las características biológicas del agente etiológico de esta enfermedad, el virus SARS-CoV-2, así como de sus características patogénicas, clínicas y posibles abordajes terapéuticos. Si bien es cierto que actualmente existe un amplio cuerpo teórico sobre este tema, que sigue creciendo día a día, aún es limitada la información disponible sobre el papel que tienen los hallazgos hematológicos y de laboratorio en la predicción de la severidad o mortalidad de los pacientes con COVID-19 (Chen, 2020 et al.,) especialmente sobre algunos biomarcadores de inflamación como la ferritina, la cual ya ha sido asociada a otras infecciones virales (Feng et al., 2020; Lin, 2020). En base a lo anterior, el objetivo de la presente investigación fue evaluar el valor diagnóstico de la ferritina sérica ( $\geq 500$  ng/ml), y otros parámetros hematológicos y bioquímicos, como biomarcadores asociados a la mortalidad, en pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva del HEEE con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR, en el periodo de marzo a septiembre del año 2020.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron del sexo masculino, lo que coincide con estudios como los de Tural y cols. (2020) y Chen y cols. (2020), quienes realizaron estudios observacionales en los que la mayoría de pacientes UCI con COVID-19 fueron hombres. Además, en el presente estudio se reportó que ser del sexo masculino estaba asociado a una mayor mortalidad (**Tabla 2**).

Por otro lado, encontramos que las comorbilidades más frecuentes en orden decreciente fueron hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (**Tabla 1**), lo que también coincide con lo reportado por Tural y cols. (2020). De manera similar, en estudios conducidos en pacientes con COVID-19 severo del hospital de Tongji, China, por Chen y cols. (2020) y por Lin Z y cols. (2020), encontraron que las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial,

la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares.

La tasa de mortalidad de nuestro estudio fue de 53,8% (**Tabla 1**), la cual es una cifra considerablemente más alta que las reportadas por otros autores como son 18.6% y 28.1% (Tural et al. 2020; Feld et al. 2020). Esto podría explicarse por el hecho de que todos los individuos de nuestro estudio fueron pacientes UTI que presentaban un cuadro clínico severo, caracterizado por una alta respuesta inmuno – inflamatoria y fallo multiorgánico y compromiso multisistémico, mientras que en los estudios mencionados la población estuvo conformada por pacientes hospitalizados en los que se evaluaba precisamente la probabilidad de muerte o ingreso a ventilación mecánica (UTI). Es decir, en los trabajos mencionados la gravedad de la enfermedad en la población en estudio fue menor. Por otro lado, nuestro resultado es más comparable al estudio realizado por Bastug y cols. (2020), en el que la mortalidad es del 43% en una población cuyo desenlace consiste en el ingreso o no a UTI.

Con respecto a los niveles séricos de ferritina en nuestro estudio, la mediana general fue de 1302 ng/mL (RIC: 904-1962) en los pacientes que fallecieron y de 1128 ng/mL (RIC: 639-1796) en los pacientes que no, siendo la diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 3**). Esto es similar a los hallazgos observados en el estudio de Felds y cols (2020). En el estudio realizado por Lin y cols. (2020), sin embargo, los valores fueron notablemente menores: 733ng/mL (RIC: 65-2000) en pacientes con un cuadro clínico severo en comparación con los 296 ng/mL (RIC: 9,5-1500) en aquellos con cuadro clínico no severo.

En un meta-análisis conducido por Henry y cols. (2020) que incluyó 21 estudios, se observó que el nivel plasmático de ferritina representaba un parámetro útil para la monitorización del pronóstico de los pacientes con COVID-19 durante la hospitalización ya que los pacientes con cuadro severo o que fallecieron tuvieron valores de ferritina significativamente superiores.

Para los demás parámetros de laboratorio evaluados (**Tabla 4**), se observó una asociación significativa entre la mortalidad y los valores elevados de dímero D, procalcitonina, troponina

T y creatinina lo cual es comparable con lo observado en otros estudios donde evaluaron la asociación entre un aumento de creatinina y mortalidad (Xiang et al. 2020) y el comportamiento diagnóstico de marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como Dímero D y procalcitonina (García et al. 2021). La elevación de los marcadores de inflamación se produce en un contexto de hiperferritinemia, donde se está produciendo una acumulación del grupo hemo y, por tanto, una acumulación dañina de iones de hierro que exacerbaría la inflamación sistémica, contribuyendo aún más a la tormenta de citoquinas. Las células, en este contexto, reaccionan produciendo mayor cantidad todavía de ferritina sérica para unir iones de hierro libres con el fin de reducir el daño (García et al. 2021).

Los valores elevados de leucocitos de nuestro estudio (**Tabla 5**), presentaron asociación significativa con la mortalidad de manera comparable a los hallazgos del meta análisis de Henry y cols. (2020) y del estudio de Bastug y cols. (2020), mientras que la asociación con el tiempo de protrombina se situó al borde de la significancia estadística.

En el análisis de regresión logística multivariante (**Tabla 6**) se encontró que la HTA, la edad superior a 55 y el sexo masculino fueron variables que se asociaban significativamente a la mortalidad independientemente de ajustarlas a la ferritina (>500 ng/ml), datos similares a los encontrados en García y cols (2021) en una población de pacientes ingresados a la UTI. Asimismo, en el estudio de Tural y cols. (2020) la edad y las enfermedades cardiovasculares presentaron OR de 2 y 15 respectivamente. Por su parte, Zhou y cols (2020) vincularon la presencia de diabetes, HTA y enfermedad coronaria con OR de 2, 3 y 21 respectivamente.

Al realizar la regresión logística para los parámetros de laboratorio (**Tabla 10**), las variables que mostraron una asociación significativa con la mortalidad fueron el dímero D alto, la troponina T elevada y los linfocitos bajos, independientemente de ajustarlas a la ferritina (>902,8 ng/ml). Sin embargo, no se encontró asociación entre la mortalidad y la ferritina ajustada al resto de variables, es decir, fue un marcador pobre de mortalidad al asociarlo con el resto de parámetros de laboratorio. En relación a estos parámetros, Bai y cols. (2020), quienes



evaluaron el valor pronóstico de distintos parámetros de laboratorios, encontraron que el dímero D, la troponina I, los linfocitos, leucocitos, PCR, procalcitonina, e inclusive, la ferritina, tuvieron buen rendimiento predictivo de severidad y mortalidad.

La Curva ROC que se realizó para evaluar el desempeño diagnóstico de la ferritina, mostró un ABC de 0,587, siendo 902,8 ng/mL el mejor punto de corte para la misma (**Figura 2**), con una sensibilidad de 75,7% y una especificidad de 40,2% (**Tabla 7**). Este punto de corte de 902,8 ng/mL es comparable con otros estudios revisados (Feld et al. 2020; Galicia García & Vega Sánchez, 2021;), donde se encontró que los individuos con niveles de ferritina superior a 700 ng/ml y 1000 ng/ml, respectivamente, tenían hasta 2 veces más probabilidades de fallecer. Sin embargo, la especificidad en nuestro estudio (40%) fue inferior a la hallada por Galicia García y cols. 2021., (especificidad: 80%) En contraste, Tural y cols. (2020) determinaron que el punto de corte en su muestra fue de 304,3 ng/mL con un 71,4% de sensibilidad y un 70,6% de especificidad, siendo un mejor predictor de mortalidad. Por su parte, Feld y cols. (2020) mostraron que la ferritina era mejor para predecir la mortalidad en cohortes de pacientes cada vez más jóvenes, aunque la prueba seguía siendo deficiente en general. De manera similar, Qeadan y cols. (2021) informaron que el punto de corte óptimo de ferritina para su muestra fue de 714,3 ng/mL, con una ABC de 0,997 y valores de sensibilidad y especificidad superiores al 70%. Asimismo, estos autores reportaron que los pacientes que presentaron niveles de ferritina superiores al punto de corte mencionado, tenían hasta 3,7 veces más de probabilidades de fallecer. Nuestro punto de corte es comparable con el obtenido por Garcia y cols. (2020) en una población de pacientes ingresados en UTI con dos desenlaces: mortalidad o ventilación mecánica, con un punto de corte de 1000 ng/ml con sensibilidad y especificidad de 70 % y 85% respectivamente.

Los demás parámetros que mostraron mejor ABC (**Figura 3**) para determinar mortalidad fueron el Índice Neutrófilos/leucocitos (NLR), NTproBNP y Troponina T, con un resultado similar

para el NLR en el estudio realizado por Arrabal y cols. (2020).

En el estudio de T. Liu et al., (2020) reportaron que los niveles de ferritina en los pacientes recuperados se encontraban significativamente disminuidos, lo cual podría terminar de confirmar que la hiperferritinemia se encuentra asociada al estado inflamatorio presente en los pacientes con COVID-19. Por tanto, se ha propuesto que la ferritina junto con otros marcadores proinflamatorios, como la PCR, LDH o procalcitonina, son biomarcadores útiles para predecir la evolución de los pacientes con COVID-19.

## **CONCLUSIONES**

1. En nuestra población de estudio la ferritina sérica elevada (mayor a 500 ng/mL) no fue un buen predictor diagnóstico de mortalidad por COVID-19 en pacientes UCI
  - Al emplear el punto de corte 902,8 ng/mL mejoró el desempeño diagnóstico, aumentando la especificidad, pero sacrificando sensibilidad. Así y todo, resultó tener peor valor diagnóstico que en otros estudios publicados
  - Nuestra población en estudio tuvo valores de ferritina bastante superiores a los publicados en otros estudios observacionales transversales similares, probablemente porque todos ellos presentaron un cuadro de COVID-19 grave
2. Los marcadores bioquímicos que mostraron el mejor desempeño diagnóstico de mortalidad fueron el NLR, NTproBNP y troponina T, con ABC mayores que ambos puntos de corte para ferritina.
3. Los factores individuales o comorbilidades con mayor asociación a la mortalidad fueron HTA, edad superior a 55 años y pertenecer al sexo masculino.

## **RECOMENDACIONES**

1. Una de las limitaciones del estudio fue una n poblacional no demasiado alta, debido a que se agotaron los reactivos para la determinación de ferritina sérica. Se recomienda, por tanto, aumentar la n para este tipo de estudios

2. Se recomienda el diseño de estudios prospectivos que evalúen el comportamiento de los niveles de ferritina a lo largo de la historia natural de la enfermedad
3. Sería interesante comparar las características de los pacientes pre – vacuna en UCI con los pacientes vacunados en UCI
4. Fomentar la importancia del control de comorbilidades como la hipertensión arterial, DM2, obesidad, ERC y/o la eliminación de hábitos tóxicos, ya que su presencia pudiera aumentarla predisposición a enfermedad grave y/o muerte por COVID-19

### Referencias Bibliográficas

- Abduljalil, J. M., & Abduljalil, B. M. (2020). Epidemiology, genome, and clinical features of the pandemic SARS-CoV-2: a recent view. *New Microbes and New Infections*, 35, 100672. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100672>
- Amawi, H., Abu Deiab, G. I., Aljabali, A. A., Dua, K., & Tambuwala, M. M. (2020). COVID-19 pandemic: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Therapeutic Delivery*, 11(4), 245–268. <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0035>
- Arrabal, F. M. (2020). *Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias*. 1(4), 267–273. <https://doi.org/10.37201/req/060.2020>
- Bai, T., Tu, S., Wei, Y., Xiao, L., Jin, Y., Zhang, L., Song, J., Zhu, Q., Liu, W., Yang, L., Chen, H., & Hou, X. (2020). *The Lancet Respiratory Medicine Clinical and laboratory factors predicting the prognosis of patients with COVID-19 : an analysis of 127 patients in Wuhan , China*. 6.
- Bialek, S., & Boundy, E. (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(12), 343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
- Bolondi, G., Russo, E., Gamberini, E., Circelli, A., Meca, M. C. C., Brogi, E., Viola, L., Bissoni, L., Poletti, V., & Agnoletti, V. (2020). Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: An observational cohort study. *World Journal of Emergency Surgery*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>
- Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., Angelini, C., Voza, A., Omodei, P., Vespa, E., Pugliese, N., Parigi, T. L., Folci, M., Danese, S., &

- Bonovas, S. (2020). Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1–16. <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>
- Chen, N. (2020). IKKE BRUG Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A DescriptNanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Li. *Lancet*, 395(10223), 507–513.
- Colafrancesco, S., Alessandri, C., Conti, F., & Priori, R. (2020). *Autoimmunity Reviews COVID-19 gone bad : A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome ? January*.
- Feld, J., Tremblay, D., Naymagon, L., Thibaud, S., & Kessler, A. (2020). *Ferritin levels in patients with COVID-19 : A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. July*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>
- Feng, J., Yan, S., Guan, Y., Tao, J., & Peng, Z. (2020). *Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan , China : A Two-Center , Retrospective Study*. 1–10. <https://doi.org/10.2337/dc20-0598>
- Galicía 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>
- Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., Salazar-Mather, T. P., Dumenco, L., Savaria, M. C., Aung, S. N., Flanagan, T., & Michelow, I. C. (2021). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
- Grey, I., Arora, T., Thomas, J., Saneh, A., Tohme, P., & Abi-habib, R. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Psychiatry Research*, January, 293.
- Hallo, A., Rojas, A., & Hallo, C. (2020). Perspective from Ecuador, the Second Country with More Confirmed Cases of Coronavirus Disease 2019 in South America: A Review. *Cureus*, 12(3), 10–15. <https://doi.org/10.7759/cureus.7452>
- Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Hua, W., Xiaofeng, L., Zhenqiang, B., Jun, R., Ban, W., & Liming, L. (2020). Consideration on the strategies during epidemic stage changing from emergency response to continuous prevention and control. *Chinese Journal of Endemiology*, 41(2), 297–300. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Huang, Chaolin; Wang, Y. (n.d.). *Huang, Chaolin; Wang, Yeming*.
- Lai, C. K. C., & Lam, W. (2021). Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538(January), 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.069>
- Lillicrap, D. (2020). Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 786–787.

<https://doi.org/10.1111/jth.14781>

- Lin, Z. (2020a). Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.053*.
- Lin, Z. (2020b). Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Journal of Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.053>
- Liu, J., Liao, X., Qian, S., Yuan, J., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., Wang, F. S., Liu, L., & Zhang, Z. (2020). Community transmission of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6), 1320–1323. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200239>
- Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., Cheng, J., Zhang, X., Zhao, Y., Xia, Z., Zhang, L., Wu, G., & Yi, J. (2020). The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Molecular Medicine*, 12(7), 1–12. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>
- Palaodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., & Ognibene, J. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism Clinical and Experimental*, 108(January).
- Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *N. January*.
- 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*. 1–12.
- Salud, orgamizacion mundial de la. (2020). *PRIORIDADES EN EL USO DE VACUNAS CONTRA LA COVID-19 EN UN Índice. 1*, 1–31. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines-es.pdf?sfvrsn=bf227443\\_36&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines-es.pdf?sfvrsn=bf227443_36&download=true)
- Tural, O. (2020). Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *Journal of Medical Virology*, 0–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26543>
- United Nations, D. of E. and S. A. (2019). Worldometer - Estadísticas mundiales en tiempo real. In *Worldometer*. <https://www.worldometers.info/es/>
- Vita, G., & Syambani, Z. (2020). Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc)*, January, 143–151.
- WHO. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. *Interim Guidance*, March, 1–7.
- Xiang, J., Wen, J., Yuan, X., Xiong, S., Zhou, X., Liu, C., & Min, X. (2020). *Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients*. 19, 1–10.

## Anexos