



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Relación de los valores séricos de ferritina y dímero-D en la mortalidad de pacientes con COVID-19: una revisión sistematizada y un análisis agrupado

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano**

AUTOR:

Paredes Padilla, Joseph Gabriel (ORCID: 0000-0001-5856-6566)

ASESOR:

Dr. Castro Paniagua, William Gil (ORCID: 0000-0051-964914683)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y transmisibles

TRUJILLO - PERÚ
2021

Dedicatoria.

A mi lugar de nacimiento en el cual pude crecer con la libertad de opinión y fue testigo de lo mucho que me esforzaba para conseguir mis metas.

A Dios por ser el creador universal, el cual ahora me fue mi soporte para concluir satisfactoriamente mi trabajo.

A mi padre Manuel y mi madre Juana que gracias a ellos por el aporte financiero, moral, espiritual para yo cumplir mis sueños y mis metas académicas en toda mi carrera universitaria.

A mis hermanas Yulissa y Mayra las cuales fueron mi ejemplo a seguir durante toda la carrera universitaria.

A Fátima, por estar en el momento preciso para ser mi fortaleza y guía, brindándome paz y tranquilidad emocional.

Agradecimiento

A Dios, por poner en mi camino a las personas correctas y brindarme fuerza para superar las adversidades

A la Universidad Cesar Vallejo, por ser mi casa de estudios la cual, me brindo a los mejores profesionales para nutrir mi conocimiento en el área médica y humanitaria,

A mi asesor Castro Paniagua William Gil, por ser comprensivo todo el tiempo durante la realización de mi estudio y brindarme sus conocimientos para mejorar mi trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	2
Agradecimiento.....	3
I.- INTRODUCCIÓN.....	9
II.- MARCO TEÓRICO.....	12
III.- METODOLOGÍA.....	19
3.1. Tipo y diseño de investigación:.....	19
3.2. Variables:.....	19
3.3. Población, muestra y muestreo.....	19
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	20
3.5. Procedimientos.....	21
3.6. Método de análisis de datos.....	23
3.7. Aspectos éticos.....	23
IV.- RESULTADOS.....	24
V.- DISCUSIÓN:.....	31
VI.- CONCLUSIONES:.....	35
VII.- RECOMENDACIONES:.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS:.....	43
Anexo 1: Tablas de selección de los estudios incluidos.....	43
Anexo 2: Gráfico de embudo de comparación de riesgo de sesgo de informe de estudios de niveles séricos de dímero-D entre los sobrevivientes y no sobrevivientes de los estudios incluidos.....	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1. Características de los estudios en la revisión.....	30
---	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: estudio de diagrama de flujo de revisión sistematizada	28
Figura 2: Gráfico de riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad de los estudios incluidos: los juicios de los revisores sobre cada dominio se presentan como porcentajes en los estudios incluidos	25
Figura 3: Resumen de las preocupaciones sobre el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos: los juicios de los revisores acerca de cada dominio para cada estudio incluido	25
Figura 4: Diagrama de bosque de la diferencia media estándar de los niveles séricos de ferritina entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes en los 6 estudios incluidos (efecto aleatorio). Abreviaturas: SD: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.....	26
Figura 5: Diagrama de bosque de la diferencia media estándar de los niveles séricos de dímero-D entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes en los 6 estudios incluidos (efecto aleatorio). Abreviaturas: SD: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.	27

RESUMEN

La presente tesis tiene como objetivo evaluar la relación de los valores séricos de ferritina y dímero-D en la mortalidad en pacientes con COVID-19. La metodología fue: Tipo aplicada, diseño observacional retrospectivo busca en estudios pasados, secundario ya que no es un estudio primario. 8 estudios de tipo cohorte retrospectivo fueron incluidos en la muestra los cuales fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios de selección y bajo riesgo de sesgo para la realización de la revisión. Los resultados encontrados fueron: un total de 7 estudios originales que inscribieron a 2851 pacientes hospitalizados por COVID-19 (400 en no sobrevivientes y 2451 en sobrevivientes) se consideraron para el análisis de valores séricos de ferritina, al combinar los resultados de los estudios se encontró que los valores séricos de ferritina eran más altos en los no sobrevivientes respecto a los sobrevivientes, la DME fue en los no sobrevivientes y los sobrevivientes fue 727.54 mcg/L (IC del 95%: 542,63-912,45), la puntuación Z para el efecto general fue de 7.71 ($P < 0.00001$); por otro lado, un total de 1244 pacientes hospitalizados por COVID-19 (303 sobrevivientes y 941 no sobrevivientes) se consideraron para analizar los valores séricos de dímero-D, al combinar los resultados de los estudios se encontró que los valores séricos de dímero-D eran más altos en los no sobrevivientes respecto a los sobreviviente, la DME fue en los no sobrevivientes y los sobrevivientes fue 1.76 $\mu\text{g/mL}$ (IC del 95%: 1.11-2.41), la puntuación Z para el efecto general fue de 5.28 ($P < 0.00001$). La conclusión: los niveles séricos ferritina y dímero-D elevados, tomados al inicio del ingreso hospitalario son asociados a un incremento en la mortalidad de pacientes con COVID-19, moderado a grave

Palabras clave: COVID-19, dímero-D, ferritina, mortalidad.

ABSTRACT

The present thesis aims to evaluate the relationship of serum ferritin and D-dimer values in mortality in patients with COVID-19. The methodology was: applied type, retrospective observational design looking in past studies, secondary since it is not a primary study. Eight retrospective cohort-type studies were included in the sample, which were selected taking into account the selection criteria and low risk of bias for conducting the review. The results found were: a total of 7 original studies that enrolled 2851 patients hospitalized for COVID-19 (400 in non-survivors and 2451 in survivors) were considered for the analysis of serum ferritin values, when combining the results of the studies were found that serum ferritin values were higher in non-survivors compared to survivors, SMD was in non-survivors, and survivors were 727.54 mcg / L (95% CI: 542.63-912.45), the Z score for the overall effect was 7.71 (P <0.00001); On the other hand, a total of 1244 patients hospitalized for COVID-19 (303 survivors and 941 non-survivors) were considered to analyze the serum D-dimer values, when combining the results of the studies it was found that the serum values of dimer- D were higher in non-survivors compared to survivors, SMD was in non-survivors and survivors was 1.76 µg / mL (95% CI: 1.11-2.41), the Z score for the overall effect was 5.28 (P <0.00001). The conclusion: elevated serum ferritin and D-dimer levels, taken at the beginning of hospital admission, are associated with an increase in the mortality of patients with COVID-19, moderate to severe

Key words: COVID-19, D-dimer, ferritin, mortality.

I.- INTRODUCCIÓN

Los coronavirus pueden ser agentes patógenos tanto de animales como de humanos; a los cuales se les atribuye enfermedades respiratorias severas entre dependiendo del tipo de virus patógeno.¹

Culminando el año 2019, se reportó un grupo de casos (27 personas) de neumonía en la ciudad de Wuhan a través de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de su ciudad, sin poder identificarse el origen del brote. El 7 de febrero del 2020, autoridades de salud en China hallaron un nuevo agente perteneciente a la familia *Coronaviridae* responsable de la enfermedad, la cual fue nombrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19 y al agente patógeno, antes ya conocido como 2019 – nCoV se denominó síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).²

La situación de COVID-19 al 27 de junio del 2021, es estimada en un total de 180 866 685 casos confirmados y 3 918 840 muertos a nivel mundial mientras que, en América, se reporta un total de 71 244 692 casos confirmados y 1 872 111 muertes. Por otro lado, en Perú se han reportado un total de 2 043 262 casos confirmados y 191 447 fallecidos; teniendo una tasa de letalidad del 9.4%, considerándose como una de las peores tasas de letalidad a nivel mundial según información de la Universidad John Hopkins.³

La tasa de letalidad en la región la Libertad, es de 8.4% según su gobierno regional, reportándose la mayoría de casos en el distrito de Trujillo, con un total de 27 821 casos y 3 333 fallecidos, seguido de La Esperanza y El Porvenir al 26 de junio del 2021.⁴

Existen muchas características asociadas al incremento de mortalidad y gravedad de la COVID-19, entre ellas las de laboratorio, las cuales pueden no estar de acuerdo a sus respectivos valores normales, tal es el caso de los marcadores inflamatorios, destacando entre ellos los niveles incrementados de ferritina. Niveles

de ferritina sobre 500 mcg/L y dímero-D sobre 1 mcg/mL se relacionan con una enfermedad COVID-19 grave.⁵

La ferritina cumple la función de un mediador clave cuando existe una alteración inmunológica, sobre todo si logra estar en el rango de hiperferritinemia extrema, por medio de efectos proinflamatorios e inmunosupresores que secundan a una tormenta de citocinas (eventos finales fisiopatológicos de la COVID-19); es por ello que se tiene en cuenta los valores de este marcador proinflamatorio ya que puede dar información de la gravedad de la enfermedad.⁶

El dímero-D es un componente de una proteína que es producida cuando hay una disolución de un coágulo sanguíneo en el organismo, se relaciona en la COVID-19 ya que al igual que la ferritina se asocia que niveles elevados indica una enfermedad grave, existen estudios realizados en Wuhan que indican que niveles altos se relaciona con un aumento de la mortalidad en paciente que padezcan COVID-19.⁷

El problema de investigación planteado fue: ¿Existe relación entre los valores séricos de ferritina y dímero-D en la mortalidad en pacientes con COVID-19?

La COVID-19 ha alcanzado colapsar distintos sistemas de salud de muchos países, en especial los latinoamericanos, incluyendo al Perú, debido a que en pocos meses desde su inicio se expandió globalmente causando un gran impacto en la economía de distintos países, la tasa de mortalidad puede ser multicausal, entre ellos está la precariedad de atención debido a escasos recursos de los servicios de salud tales como falta de camas UCI, oxígeno medicinal y vacunas.⁸

El uso de exámenes de radiológicos, clínicos y de laboratorio entre ellos los de ferritina y dímero-D, son de gran utilidad ya que permiten tener una noción de la gravedad de la enfermedad, y con ello un correcto manejo terapéutico, estos exámenes de laboratorio son ampliamente usados en el Perú ya que no implica un gran costo y son de fácil accesibilidad. Además, se plantea que estos dos exámenes de laboratorio (ferritina y dímero-D) también podrían brindar un estimado de la mortalidad.⁹

De la misma forma el objetivo general planteado fue: Evaluar la relación de los valores séricos de ferritina y dímero-D en la mortalidad en pacientes con COVID-19. Planteándose como objetivos específicos los cuales fueron: Evaluar la relación existente entre los valores séricos de ferritina y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Evaluar la relación existente entre los valores séricos de dímero-D y la mortalidad en pacientes con COVID-19.

II.- MARCO TEÓRICO

Hay una variedad de estudios que evalúan la influencia de los valores séricos de ferritina y dímero-D en pacientes con COVID-19 durante la actual pandemia, entre ellos; Linio K, et al. en Brasil (2021) encontraron que de un total de 48 pacientes que ingresaron al hospital con diagnóstico de COVID-19, 19 fallecidos tuvieron una media de ferritina sérica de $4207,7 \pm 3530$ ng/ml por otro lado los 29 pacientes que sobrevivieron tenían una media de $1717,7 \pm 2789,8$ ng/ml considerándose $p < 0.05$, además de que indican que niveles sobre 1873,0 ng/ml tendría una sensibilidad de 68,4 % y especificidad 79,3% para predecir la mortalidad intrahospitalaria.¹⁰

Archana, et al. en la India (2021) realizaron un estudio transversal para evaluar los marcadores e índices de respuesta inflamatoria sistémica en el pronóstico de mortalidad en 302 personas con COVID-19, de los cuales 15 sobrevivientes muestran medias y rango de ferritina sérica de 222 ng/ml (5.54 - 3000) y 287 fallecidos 480 ng/ml (310 - 2000) ($p < 0,02$) y para dímero-D reportan 307 ng/ml (32 -1000) en sobrevivientes y 604 ng/ml (395 - 1803) en no sobrevivientes ($p < 0,02$). Concluyen que todos los marcadores fueron capaces de predecir la mortalidad en COVID-19 con una sensibilidad y especificidad del 85% y 65% para dímero-D y 85% y 72% para ferritina sérica, respectivamente.¹¹

Gungor B, et al. en Turquía (2020) mediante su revisión sistemática y metaanálisis, con objetivo de evaluar la relación entre los niveles de dímero-D medidos en la admisión con enfermedad severa y riesgo de muerte en los pacientes afectados por la COVID-19, demostraron que, en los pacientes no sobrevivientes tuvieron niveles más altos de dímero-D, con una diferencia estandarizada de medias respecto a los sobrevivientes de $5.32 \mu\text{g/mL}$ (IC 95%, 3.90–6.73) $p < 0.0001$, concluyendo que los niveles incrementados de dímero-D podrían predecir la mortalidad en los pacientes hospitalizados.¹²

Rajanna, et al. en la India (2021) a través de su estudio observacional transversal buscaron determinar el papel de la ferritina sérica en la evaluación de la gravedad y el resultado de COVID-19 en 1977 pacientes. Resultó que los niveles medios de ferritina sérica entre los pacientes recuperados (1839) y fallecidos (126) fueron 1225 ± 2502 y 285 ± 391 ng / ml, respectivamente ($p < 0.001$). Concluyeron que la ferritina sérica se incrementó notablemente en los pacientes que fallecieron, demostrando ser un marcador útil para evaluar la gravedad de COVID-19.¹³

Masseti, et al. en Italia (2020) en su cohorte incluyeron 229 pacientes, 196 sobrevivieron y 33 murieron, se encontraron niveles de ferritina (ng/mL) y dímero-D determinados en media y desviación estándar (DE) de 577 (545) y 461 (641) en sobrevivientes y 1332 (1675) y 3943 (12 799) en no sobrevivientes, respectivamente. $p < 0.001$ Los niveles más altos de ferritina (> 750 ng / ml) fueron predictores independientes de muerte. Concluyeron que la mortalidad hospitalaria está asociada con la edad avanzada, a la cantidad de plaquetas y los valores séricos altos de ferritina.¹⁴

Zhou F, et al. en China (2020) ejecutaron mediante un estudio tipo cohorte con 191 enfermos de COVID-19, de los cuales 137 sobrevivieron y 54 fallecieron. Se hallaron valores de dímero-D en media y DE de 5,2 ng/ml (1.5–21.1) y 0,6 (0.3–1.0). Y para ferritina sérica de 1435,3 (728.9–2000.0) y 503,2 (264.0–921.5) en sobrevivientes y no sobrevivientes respectivamente ($p < 0.0001$). Concluyen que dímero-D > 1 μ g / ml podría ayudar a identificar el mal pronóstico en una etapa temprana.¹⁵

Sakka M, et al. en Francia (2020) en su una revisión sistemática y un análisis agrupado, el cual tuvo como objetivo revisar la asociación entre los niveles de los niveles séricos de dímero-D y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, encontrando que, los niveles séricos de dímero-D en pacientes no sobrevivientes fueron más elevados respecto a los sobrevivientes, con una diferencia estandarizada de medias 3,59 μ g/mL (IC al 95%, 2.79-4.40) a favor de los no sobrevivientes y $p < 0.00001$, concluyendo que los niveles de dímero-D elevados están significativamente asociados a un incremento de la mortalidad en los pacientes con COVID-19.¹⁶

Simadibrata D, et al. en Indonesia (2020) realizaron un meta-análisis, siendo el objetivo analizar la relación entre los niveles de dímero-D al inicio y el riesgo de mortalidad por COVID-19, demostrando que independientemente de los valores de dímero-D el RR de la mortalidad para COVID-19 de los pacientes con niveles elevados de dímero-D al inicio en comparación al niveles normales fue de 4,77 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con un IC al 95%: 3,02 a 7,54. Concluyéndose que los valores séricos de dímero-D elevados se asocian a un mayor riesgo de mortalidad.¹⁷

Cheng L, et al. en China (2020) mediante su revisión sistemática y meta-análisis, cuyo objetivo fue determinar el rol de la ferritina en COVID-19, demostrando que, los sobrevivientes tenían un nivel de ferritina significativamente más alto respecto a los sobrevivientes con diferencia estandarizada de medias de 677,17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (IC 95%: 391.01-963.33) siendo $p < 0.001$, concluyéndose que la ferritina se asoció con un mal pronóstico.¹⁸

Zhang S, et al realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con la finalidad de explorar los indicadores tempranos de mortalidad hospitalaria en pacientes con covid 19. Resultando que, los valores expresados en media y (DE) de ferritina fueron de 1107.1 (446.45) mcg / L y 507.1 (307.9) mcg / L ($p < 0.0001$) en no sobrevivientes y sobrevivientes, respectivamente. Y de dímero-D 2.2 (5) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 0.6 (0.4) $\mu\text{g}/\text{mL}$, de igual forma ($p = < 0.0001$). Concluyendo que, los valores elevados de ferritina y dímero-D podrían predecir la progresión y muerte intrahospitalaria por Covid-19.¹⁹

Bonetti, et al ejecutaron un estudio de cohorte retrospectivo para describir los datos laboratoriales encontrados en pacientes con COVID-19 y correlacionarlo con la severidad de la misma. Encontraron que, los valores expresados en media y (DE) de ferritina fueron de 701.5 (546.5) mcg/L y 1285 (989) mcg/L ($p < 0.01$) en sobrevivientes y fallecidos, respectivamente. Y de dímero-D 0.91 (0.72) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 2 (1.18) $\mu\text{g}/\text{mL}$, de igual forma ($p = < 0.001$). Concluyeron que las anomalías laboratoriales descritas son altamente predictivas de mortalidad hospitalaria y podrían ser útiles para guiar sobre el riesgo y las decisiones clínicas respectivas.²⁰

Selcuk, et al en su estudio retrospectivo se propusieron como objetivo comparar los valores de dímero-D del tercer día de estancia hospitalaria con los del ingreso para

predecir la mortalidad intrahospitalaria por COVID-19. Hallaron que, los valores de dímero-D expresados en media (DE) en sobrevivientes fueron de 0.54 (\pm 0.52) μ g/ml y de 1.71 (\pm 1.53) μ g/mL en los fallecidos ($p = <0.001$). Concluyeron que, los niveles de dímero-D al tercer día son un predictor altamente sensible de mortalidad por covid 19, sin embargo, son necesarios más estudios para establecer su valor pronóstico exacto.²¹

Tang, et al desarrollaron un estudio retrospectivo con el objetivo de describir las características del perfil de coagulación en pacientes con neumonía por COVID-19. Detectaron que, los valores de dímero-D expresados en media (DE) en sobrevivientes fueron de 0.61 (0.16) μ g/mL y de 2.12 (1.13) μ g/mL en los fallecidos ($p = <0.001$). Finalizan afirmando que, los niveles séricos elevados de dímero-D son muy comunes en pacientes no sobrevivientes de la neumonía por covid 19.²²

Los coronavirus son virus que poseen una cadena de ARN monocatenario, existen 4 subgrupos principales alfa, beta, gamma y delta de entre ellos, se ha comprobado que los subgrupos alfa y beta causan infección en los seres humanos. Los predecesores del SARS-CoV-2 son MERS-CoV (patógeno del síndrome respiratorio de medio oriente con una letalidad de 35%) y SARS-CoV (patógeno del síndrome respiratorio agudo severo con una letalidad del 10%).²³

El virus SARS-CoV-2, tiene una estructura compleja la cual contiene una envoltura y nucleocápside; la envoltura está hecha a base de fosfolípidos la cual contiene proteínas siendo las principales spike, M, E; por otro lado, la nucleocápside está constituida de un ARN monocatenario de polaridad positiva.²⁴

El receptor ECA2 se encuentra expresado en el intestino, riñón, testículos, corazón, hígado, vasos sanguíneos y otras partes en menor cantidad, siendo la fracción S1 de la proteína S la cual se une al receptor ECA2, iniciando así la fusión del SARS-CoV-2 a la célula huésped, originando la patogénesis de la COVID-19.²⁵

Cuando el SARS-CoV-2 ingresa a la célula huésped, expresa su material genético mediante una transcripción mediante los ribosomas, originando proteínas que a su vez sufren un proceso de proteólisis formando un complejo enzimático llama replicasa, el cual se encarga de formar ARN mensajero del virus y realizar

traducción con el fin de formar proteínas estructurales efectuando la replicación del SARS-CoV-2.²⁶

Se han planteado 4 mecanismos fisiopatológicos que ocasionan daño en las células del cuerpo humano por el SARS-CoV-2, tales como el de toxicidad directa, desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, trombo-inflamación (relacionado a cuadros graves), desregulación del sistema inmune (explica tormenta de citoquinas).²⁷

Desde la aparición del primer brote de casos en la ciudad de Wuhan, finalizando el año 2019, se han notificado casos en cada uno de los continentes en la actualidad. La OMS, refiere que la COVID-19 tiene un tiempo de incubación el cual oscila entre 1 y 14 días; por otro lado, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades este tiempo tiene una media de 5.1 días.²⁸

La transmisión respiratoria es la primera causa de transmisión del virus SARS-CoV-2, siendo más probable que las personas infectadas sean contagiosas en las fases iniciales de la COVID-19, siendo los niveles de ARN viral son más altos en las vías respiratorias superiores. Otras vías de transmisión son mediante aerosoles, contacto corporal o superficies contaminadas (virus puede permanecer activado hasta 6 días) y fecal - oral.²⁹

Los síntomas iniciales más comunes son: tos 50%, fiebre 43%, mialgia 36%, dolor de cabeza 34%, disnea 29% entre otros. Se tiene en cuenta que la mayor respuesta inmunitaria y elevación de marcadores inflamatorios ocurre en el día 10 de la enfermedad, ocasionando un cuadro grave, es por eso que se tiene que tener en cuenta la evolución de la respuesta inflamatoria mediante exámenes de laboratorio.³⁰

La COVID-19 puede variar de leve a crítica, en las cuales se han descrito varias complicaciones tales como: cardíacas y cardiovasculares (arritmias, lesión miocárdica, shock, insuficiencia cardíaca, etc.), tromboembólicas (tromboembolia venosa, embolia pulmonar), inflamatorias (marcadores inflamatorios elevados, fiebre persistente, etc.), insuficiencia respiratoria e infecciones secundarias.³¹

En los exámenes de laboratorio que suelen encontrarse alterados por la COVID-19 destacan la linfopenia, aumento de valores de aminotransaminasas, aumento de valores lactato deshidrogenasa, los marcadores inflamatorios con niveles aumentados y anomalías en exámenes de coagulación.³²

Los valores de déficit o depósito de hierro son determinados por la ferritina, pero en pacientes que cursan en una enfermedad infecciosa y/o inflamatoria con niveles de ferritina sobre 500 mcg / L no siempre hay exceso del mineral. Tal es el caso que también se tienen que tener en cuenta otros datos de laboratorio tales como el % de hematíes hipocrómicos para tener un mejor sustento médico de la patología.³³

Se estima que el peso molecular de la ferritina esta sobre los 400,000 dalton, considerándose una proteína de almacenaje de hierro en los tejidos. Está constituida por una capa proteica denominada apoferritina, la cual a su vez está compuesta por 24 sub unidades que contienen un núcleo férrico. En su composición tiene dos subunidades de distinta función, siendo las de desintoxicación de hierro responsable la sub unidad acida del tipo H y la función de nucleación, almacenamiento y mineralización de hierro la sub unidad básica del tipo L.³⁴

La ferritina además del almacenamiento y fijación de hierro, protege a proteínas, lípidos y ADN de la toxicidad del hierro en sus isoformas básicas. Estados de hiperferritinemia se asocian a condiciones entre las cuales encontramos: sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de disfunción multiorgánica, y muchos más; lo cual lo hacen que cumpla la función de reactante de la fase aguda, elevándose por lo menos 25% en presencia de inflamación. Niveles de ferritina mayores a 3000 ng/mL se relacionan con mayor mortalidad.³⁵

La H-ferritina funciona como una molécula de señalización para activar la TIM-2 convirtiéndolo vía independiente, iniciando la fosforilación a través de proteína quinasa y activación de proteínas quinasa activadoras de mitogénesis, que a su vez realiza la activación del factor nuclear kappa Beta cuya vía final es expresar IL-1B, óxido nítrico sintetasa y otros mediadores de la inflamación.³⁶

El dímero-D podría ser de utilidad en el pronóstico de la gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19. No obstante la evidencia científica demuestra que esa relación aun no es muy bien determinada y establece que se requieren de más estudios de investigación con ajuste de factores de confusión los cuales mejoren calidad. Los pacientes con COVID-19, en fases graves suelen cursar con coagulación intravascular diseminada, es por ello los exámenes de hemostasia para así reconocerlos inmediatamente y lograr la disminución de la mortalidad por la enfermedad.³⁷

La degradación del trombo, (compuesto por fibrina) por medio de la plasmina dan como resultado un producto denominado dímero-D. La fibrina proviene del fibrinógeno el cual ha sido catalizado por la trombina, que a su vez al unirse a los fibrinopéptidos A y B, resulta en combinación de los dominios D. La cascada de coagulación tiene como producto final la fibrina. Luego de ello se produce la unión de la terminación C con el factor XIII y la red de fibrina insoluble. En conclusión, la existencia del dímero-D señala la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.³⁸

III.- METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación: Tipo aplicada, diseño observacional retrospectivo busca en estudios pasados, secundario ya que no es un estudio primario.³⁹

3.2. Variables:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Valores séricos de ferritina y dímero-D.

- Valores altos de ferritina > 500 mcg / L

- Valores altos de dímero-D > 1 µg/mL

P: Pacientes hospitalizados por COVID-19.	P: Pacientes hospitalizados por COVID-19.
I: Niveles ferritina altos.	I: Niveles dímero-D altos.
C: Niveles ferritina bajos.	C: Niveles dímero-D bajos.
O: Muerte de pacientes.	O: Muerte de pacientes.
S: Observacional transversal.	S: Observacional transversal.

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Muerte de pacientes con COVID-19.

3.3. Población, muestra y muestreo

-Población: Estudios de investigación extraídas de diferentes motores de búsquedas de libre acceso (Pubmed, Science Direct, Cochrane, Scopus, EBSCOhost, SciELO y The Lancet) sobre valores séricos de ferritina y dímero-D en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Criterios de inclusión:

- Estudios de antigüedad menor de 5 años.
- Estudios de tipo: Análisis retrospectivo, cohorte, revisiones sistemáticas, reporte de casos, ensayo clínico controlado aleatorio.
- Estudios con pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de COVID-19 con prueba RT-PCR.

- Uso de valores séricos de ferritina y dímero-D, al ingreso del servicio hospitalario.

Criterios de exclusión:

- Antigüedad mayor de 5 años.
- Estudios con baja calidad de significancia estadística.
- Estudios realizados en animales he in vitro.
- Estudios con resultados no sistematizados.

-Muestra: Se consideraron los estudios seleccionados que pasaron las etapas de recolección, selección final.³⁹

-Unidad de análisis: Cada estudio de investigación que cumplió con los criterios de selección anteriormente establecidos.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Fue considerados las bases de datos bibliográficos y revistas médicas confiables como: Pubmed, Science Direct, Cochrane, Scopus, EBSCOhost, The Lancet y SciELO.⁴⁰

Se utilizó la técnica de búsqueda y revisión de bibliografía electrónica, para lo cual se usó los descriptores Mesh para terminología en el idioma inglés tales como:

- **Ferritin levels in mortality due to COVID-19.**
“Covid 19 OR COVID 19 Virus Disease OR Coronavirus Disease-19 OR 2019-nCoV Disease OR SARS-CoV-2 Infection” AND “Mortalities OR Case Fatality Rate OR Death Rate OR Mortality, Excess OR Mortality Decline” AND “Ferritin”
- **D dimer levels in mortality due to COVID-19.**
“Covid 19 OR COVID 19 Virus Disease OR Coronavirus Disease-19 OR 2019-nCoV Disease OR SARS-CoV-2 Infection” AND “Mortalities OR Case Fatality Rate OR Death Rate OR Mortality, Excess OR Mortality Decline” AND “D-dimer”

DeCS para los términos en el idioma español tales como:

“COVID-19” Y “muerte O supervivencia O tasa de mortalidad” Y “ferritina”
“COVID-19” Y “muerte O supervivencia O tasa de mortalidad” Y “dímero-D”

La recolección de datos se llevó a cabo en una ficha de recolección (Anexo 1) de elaborada por el autor analizándose los datos más importantes, los cuales estuvieron acorde con los objetivos de la investigación, esto fue supervisado por un docente, especialista en metodología de la investigación.⁴¹

3.5. Procedimientos

Las recomendaciones de “Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones” fueron tomadas en cuenta para la elaboración de la revisión sistematizada.³⁷

Como primer paso se realizó el registro del protocolo de investigación en PRÓSPERO de acuerdo de la verificación Prisma.⁴²

Se utilizó el software Review Manager versión 5.4.1 para el desarrollo de esta revisión sistematizada.

Paralelo a ello se inició, la recolección de estudios en las bases de datos bibliográficas electrónicas, usando los descriptores ya definidos anteriormente, llevado a cabo por el autor.

Se empleó la estrategia de búsqueda siguiente:

#1 MeSH descriptor Covid 19 explode all trees

#2 (Covid 19* OR COVID 19 Virus Disease* OR Coronavirus Disease-19* OR 2019-nCoV Disease* OR SARS-CoV-2 Infection*):ti,ab,kw

#3 MeSH descriptor ferritin and D-dimer explode all trees

#4 (Ferritin* and D-dimer*):ti,ab,kw

#5 (mortality* NEXT (survival* or no survival *)):ti,ab,kw

#6 MeSH descriptor mortality explode all trees

(mortalities* or case fatality rate* or death rate* or mortality, excess* or mortality decline*): ti,ab,kw

Se tomo en cuenta el flujograma de fases de una revisión sistematizada. Luego cada título de los estudios fue analizado con su respectivo resumen, en donde se obtuvo cada estudio, añadiéndose cada uno en una hoja de cálculo para, analizarlo mejor.

Consiguiente a ello, se agrupo cada estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, teniendo en cuenta: año de publicación, tipo de estudio, presencia de grupo control y experimental, resultados; será llevado a cabo por el autor y un docente de la UCV, mediante hojas de cálculo.

Posterior a ello, los estudios que fueron seleccionados, fueron ingresados en una ficha que contenía las principales características de los estudios incluidos, aunado a ello en otra hoja de cálculo se realizó, la evaluación de los datos en función a las recomendaciones del manual Cochrane, con la respectiva extracción de la información PICOS de cada estudio, plasmándose en tablas de selección de los estudios incluidos (Anexo 1).

Se empleo el software RevMan V. 5.4.1 que ofrece Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios (selección de paciente, prueba índice, referencia estándar, flujo y sincronización) y problemas de aplicabilidad (selección de paciente, prueba índice y referencia estándar), teniendo como producto el gráfico y resumen de riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad, tanto el autor como el docente lo realizaran de forma individual

Se determinó la heterogeneidad de los estudios, para valorar si la información estadística pudiese ser meta-analizada, por medio de I^2 obtenido de la diferencia de medias de valores séricos de ferritina y dímero D en pacientes fallecidos y sobrevivientes.

Luego de ello se recaudaron tablas realizadas por el software RevMan V. 5.4.1 de los resultados que estén en relación con los objetivos y variables correspondientes a los valores séricos de ferritina y dímero D, fue ejecutado por el autor con asesoría de un docente de la UCV que domina el tema.

El análisis de datos se empezó de la siguiente manera.

Se llevó a cabo la interpretación, describiendo los hallazgos más relevantes, incluyendo el riesgo de sesgo y preocupaciones sobre la aplicabilidad aunando la diferencia de medias estandarizadas de los estudios incluidos.

Consiguiente a ello se continuó con la discusión y análisis agrupado de estos datos, para poder realizar las conclusiones más relevantes finalizando con recomendaciones para trabajos posteriores.

3.6. Método de análisis de datos

Los resultados extraídos fueron ingresados en una hoja de cálculo de Excel 2021, y posteriormente serán sistematizados en RevMan V 5.4.1 de acuerdo a los objetivos.

Los valores séricos de ferritina y dímero-D son variables continuas, las cuales fueron expresados en media y desviación estándar, dividiéndolos en dos subgrupos de pacientes sobrevivientes y pacientes no sobrevivientes, para determinar la diferencia de medias con su respectiva desviación estándar, lo cual se analizó mediante un diagrama de bosque con un IC del 95%; para su posterior análisis de datos agrupados.⁴²

Luego se extrajeron los gráficos de embudo, del RevMan V 5.4.1.

3.7. Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistematizada, no se necesita recopilar información de terceros, ni solicitudes para el recaudo de información a instituciones, mucho menos establecer comunicación con personas. No obstante, se tendrán en cuenta los principios bioéticos como: justicia, no maleficencia, beneficencia y autonomía. Se respetará los derechos de autor citando correctamente los artículos a trabajar en la investigación. No declarándose conflictos de intereses. Ya para culminar, se tomará en cuenta el código de ética de investigación que brinda la UCV asimismo como la aceptación de la misma universidad.

IV.- RESULTADOS

Se concretó la búsqueda inicial de estudios de las siguientes bases de datos y revistas médicas: Pubmed, Science Direct, Cochrane, Scopus, EBSCOhost, SciELO y The Lancet; siendo en su gran mayoría extraídos de esta última con un total de 70 estudios. De todas las fuentes de información se identificaron 190 artículos, excluyendo los registros duplicados los cuales fueron 100 estudios quedando un total de 90 registros únicos de los cuales 25 fueron registros sin acceso, excluyéndose 35 estudios por descriptores en el título y/o resumen, por lo cual se analizaron un total de 30 estudios. De los 30 estudios analizados se excluyeron un total de 22 estudios debido a que los resultados no estaban disponibles, los estudios no fueron acordes con los objetivos o no compatibles; después del proceso descrito en el flujograma (Figura 1) se incluyeron un total de 8 estudios en la revisión sistematizada.

Los 8 estudios incluidos se muestran a modo resumen en una tabla de datos (Tabla 1) fueron de tipo de cohorte retrospectivo, debido a que se evalúa la mortalidad en tiempo pasado, todos los estudios cuentan con media y desviación estándar de los valores séricos de ferritina y dímero D; por otro lado 3 de los estudios fueron desarrollados en China, 2 en Turquía, y el resto en otros países. Además 6 de ellos fueron realizados en el año 2020 y los otros dos restantes en el año 2021, teniendo un periodo de duración máxima de 3 meses y una mínima de 3 días en el recaudo de pacientes para su estudio. El número máximo de pacientes fueron del estudio realizado por Rajnna et al.¹³ en la India con un total de 1977 pacientes y el mínimo número de pacientes fueron del estudio realizado por Linio et al.¹⁰ en Brasil con un total de 48 pacientes. El promedio de menor edad fue del estudio de Rajnna et al.¹³ con una media 43.89 años y el de mayor edad fue de Bonetti et al.²⁰ con una media 70.05 años. Los participantes de todos los estudios en su gran mayoría son varones.

Con respecto a la evaluación del riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad (Figura 2 y 3) del tipo prueba diagnóstica se encontró que hay mayor riesgo de sesgo no claro en la categoría de prueba Índice, siendo de alto riesgo de sesgo para esta categoría en el estudio realizado por Masseti et al.¹⁴ por otro lado, se encuentra que en la referencia estándar el riesgo de sesgo tiene dos casilleros se

sesgo no claro, el riesgo de sesgo para la selección de pacientes en todos los estudios es bajo.

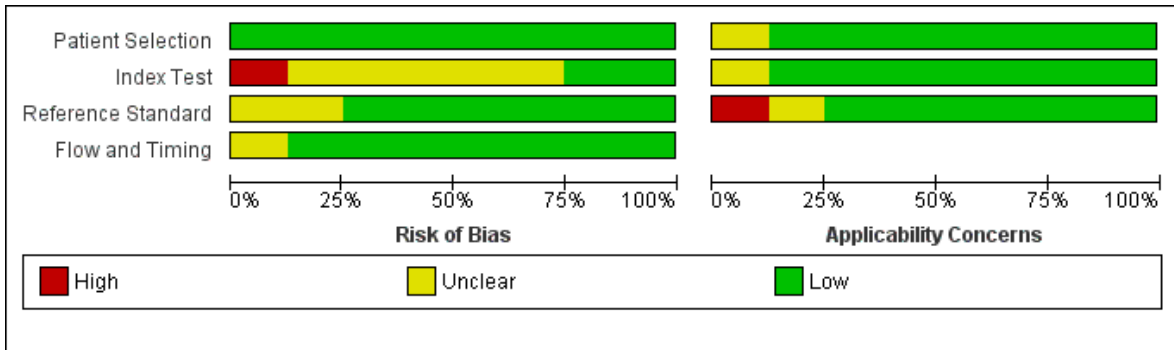


Figura 2: Gráfico de riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad de los estudios incluidos: los juicios de los revisores sobre cada dominio se presentan como porcentajes en los estudios incluidos.

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Bonneti G, 2020	+	?	?	+	+	+	+
Linio K, 2021	+	+	+	+	+	+	+
Masetti C, 2020	+	-	+	+	+	?	+
Rajanna A, 2021	+	+	+	?	+	+	+
Selcuk M, 2021	+	?	+	+	?	+	+
Tang N, 2020	+	?	+	+	+	+	-
Zhang F, 2020	+	?	+	+	+	+	?
Zhou F, 2020	+	?	?	+	+	+	+

Figura 3: Resumen de las preocupaciones sobre el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios incluidos: los juicios de los revisores acerca de cada dominio para cada estudio incluido.

Los estudios de Masseti et al.¹⁴ es el estudio con mayor riesgo de sesgo y un casillero desconocido en problemas de aplicabilidad, por otro lado, Tang et al.²² es el estudio con mayores problemas de aplicabilidad al tener casillero de alto riesgo en la prueba índice por otro lado consta con un casillero de desconocido en para su riesgo de sesgo. Los trabajos de investigación realizados por Bonetti et al.²⁰, Zhou et al.¹⁵ tienen dos casilleros de riesgo no claro, los estudios realizados por Rajanna et al.¹³; Selcuk et al.²¹; Zhang et al.¹⁹ tienen un riesgo de sesgo bajo ya que tiene un solo casillero de riesgo no claro, sin embargo, tienen un casillero de riesgo desconocido en problemas de aplicabilidad. El artículo original realizado por Linio et al.¹⁰ es el estudio con menor riesgo de sesgo, al contar con todos los casilleros con un sesgo bajo.

En cuanto a los objetivos específicos se encontraron los siguientes resultados:

Objetivo específico N° 1: Evaluar la relación existente entre los valores séricos de ferritina y la mortalidad en pacientes con COVID-19.

La heterogeneidad de estudios fue del 45% por lo cual no es factible realizar un metaanálisis, la diferencia de medias ajustada a un intervalo de confianza al 95% fue de un 727.54 mcg/L (542,63-912,45) a favor del grupo experimental siendo estadísticamente significativo. El valor de $P < 0.00001$ indica que los resultados del diagrama de árbol son altamente significativos, el efecto global es de 7.71 demostrando asociación al grupo de no sobrevivientes. (Figura 4)

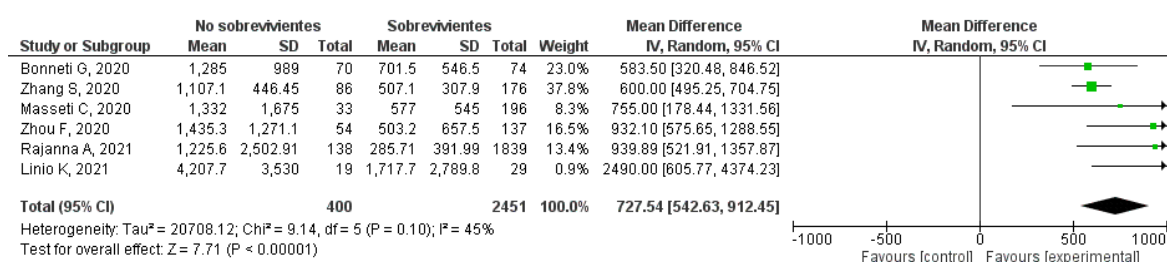


Figura 4: Diagrama de bosque de la diferencia media estándar de los niveles séricos de ferritina entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes en los 6 estudios incluidos (efecto aleatorio).

Objetivo específico N° 2: Evaluar la relación existente entre los valores séricos de dímero-D y la mortalidad en pacientes con COVID-19.

La heterogeneidad de los estudios fue de un 81%, lo que no hace factible el realizar un metaanálisis, la diferencia de medias ajustada a un intervalo de confianza al 95% fue de un 1.76 µg/mL (1.11-2.41) a favor del grupo experimental, siendo estadísticamente significativo. El valor de $P < 0.00001$ indica que los resultados del diagrama de árbol son altamente significativos, el efecto global es de 5.28 demostrando asociación al grupo de no sobrevivientes (Figura 5).

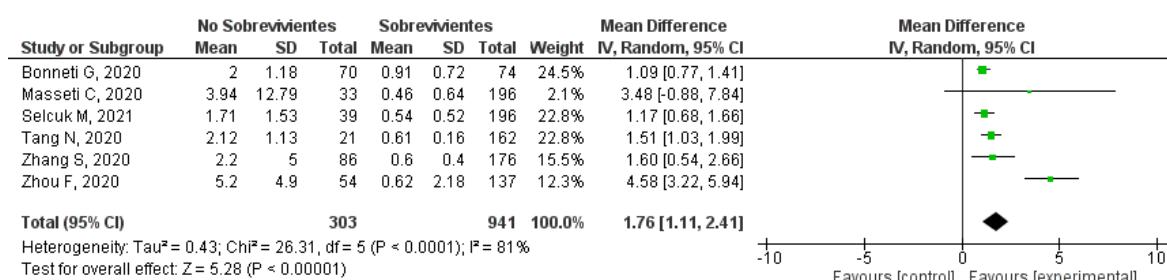


Figura 5: Diagrama de bosque de la diferencia media estándar de los niveles séricos de dímero-D entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes en los 6 estudios incluidos (efecto aleatorio).

En relación al diagrama de embudo no se observa un sesgo de publicación evidente, ya que hay simetría respecto a los lados de los estudios a favor y en contra de los resultados esperados, además, los estudios que se encuentran en la parte superior del diagrama determinan un menor sesgo de publicación (Anexo 2).

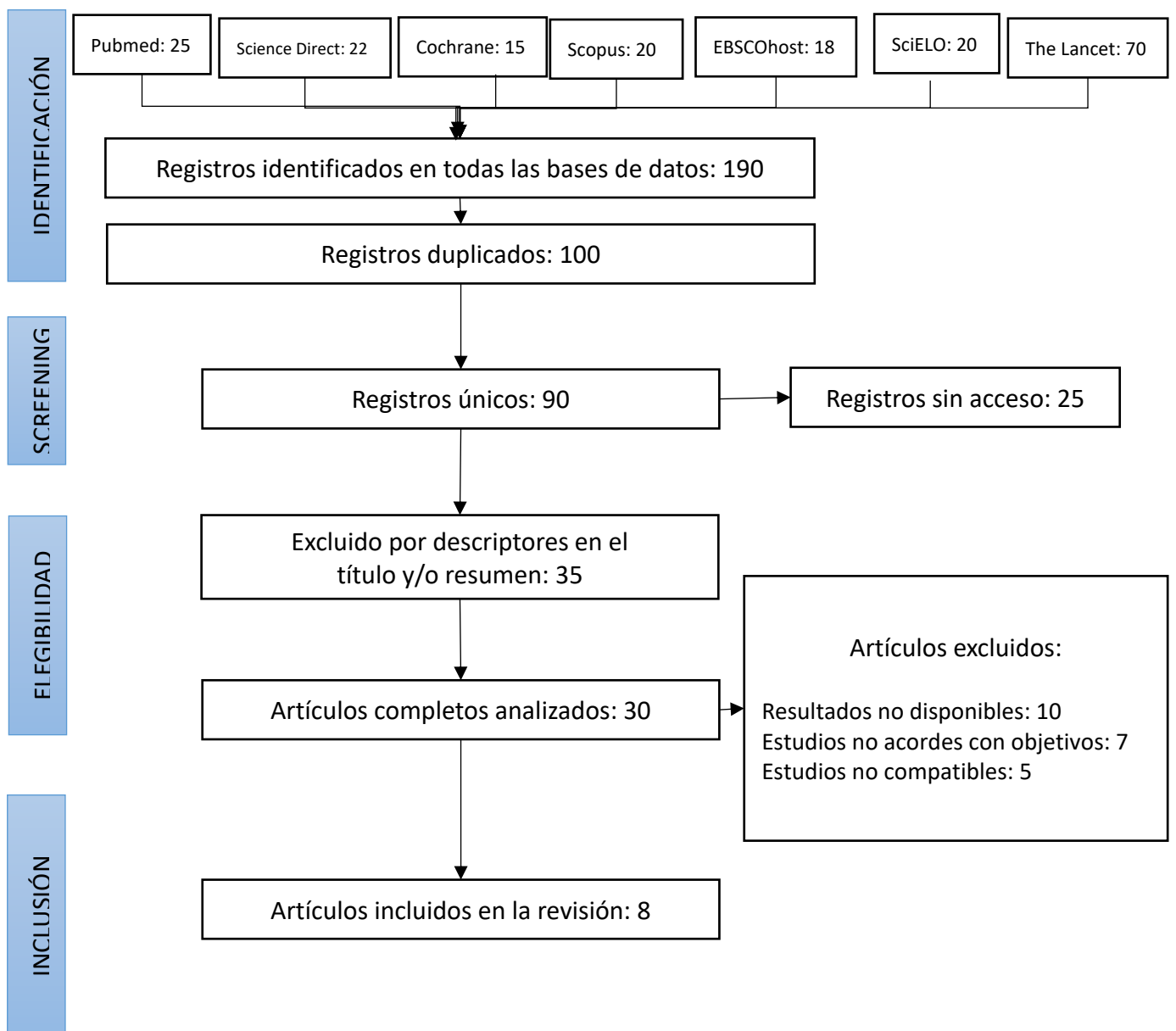


Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Tabla 1: Características de los estudios en la revisión.

Autor	Año	Diseño de estudio	País	Población de estudio	Periodo de estudio	Pacientes, n	Genero varones/mujeres	Edad, mediana (IQR) o media, en años	Prueba diagnóstica	Tasa de mortalidad (%)
Linio et al. ¹⁰	2021	estudio de cohorte retrospectivo	Brasil	Pacientes con casos moderados a graves con COVID-19 confirmado	Mayo 2020 - Julio del 2020	48 (29 sobrevivientes y 19 fallecidos)	57/40	59.9 ± 16.3 (97)	Ferritina	39.58 %.
Rajanna et al. ¹³	2021	estudio de cohorte retrospectivo	India	Pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado ingresados en un solo centro	Marzo 2020 - Mayo del 2020	1997 (1839 sobrevivientes y 138 fallecidos)	1217/ 760	43.89±15.58	Ferritina	6.9 %
Masetti et al. ¹⁴	2020	estudio de cohorte retrospectivo	Italia	Pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado ingresados en un solo centro	28 de Febrero del 2020 - 10 de Abril 2020	229 (196 sobrevivientes y 33 fallecidos)	148/ 81	60.7 (14.2)	Ferritina y dímero-D	14.41 %
Zhou F et al. ¹⁵	2020	estudio de cohorte retrospectivo	China	Pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado ingresados en dos centros	29 de Diciembre del 2019 - 31 de Enero del 2020	191 (137 sobrevivientes y 54 fallecidos)	119/72	56.0 (46.0–67.0)	Ferritina y dímero-D	28.27 %

Tang N et al. ²²	2020	estudio de cohorte retrospectivo	China	Pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado ingresados en un solo centro	1 de Enero del 2020 – 13 de Febrero del 2020	183 (162 sobrevivientes y 21 fallecidos)	98/85	54.1 ± 16.2	Dímero-D	11.5 %
Bonetti G et al. ²⁰	2020	estudio de cohorte retrospectivo	Italia	Pacientes con casos moderados a graves con COVID-19 confirmado	1 al 30 de Marzo del 2020	144 (74 sobrevivientes y 70 fallecidos)	96/49	70.05(NR)	Ferritina y dímero-D	51.38 %
Zhang S et al. ¹⁹	2020	estudio de cohorte retrospectivo	China	Pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado ingresados en un solo centro	29 de Diciembre del 2019 - 17 de febrero 2020	262 (176 sobrevivientes y 86 fallecidos)	158/104	55.3 (14.4)	Ferritina y dímero-D	32.82 %
Selcuk M et al. ²¹	2020	estudio de cohorte retrospectivo	Turquía	Pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado ingresados en un solo centro	NR	231 (192 sobrevivientes y 39 fallecidos)	129/ 192	60 (NR)	Dímero-D	16.88 %

V.- DISCUSIÓN:

Los niveles séricos ferritina elevados mostraron relación con el incremento de la mortalidad en pacientes con COVID-19, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.00001$). Por otro lado, los niveles séricos de dímero-D elevados se relacionaron con el incremento de la mortalidad en paciente con COVID-19, siendo estadísticamente significativo ($p < 0.00001$).

Los resultados de la revisión, están acorde a lo previsto, al constatarse estudios con datos similares.

Los niveles séricos de ferritina elevados se asocian con un mal pronóstico en pacientes afectados de COVID-19, según Cheng et al.¹⁸ teniendo una diferencia de medias de 677,17 mcg/L (IC 95%: 391.01-963.33), a favor de los no sobrevivientes ($p < 0.001$), lo cual concuerda con la presente revisión, en la cual se obtuvo una diferencia de medias estandarizada de 727.54 mcg/L (IC 95%: 542,63-912,45) el cual fue a favor de los no sobrevivientes ($p < 0.00001$).

La ferritina, fija y almacena el hierro, también, protege a las proteínas y ADN de sus isoformas más básicas. En el caso de los pacientes afectados por COVID-19, los niveles elevados en este tipo de pacientes, se explicaría, debido a la respuesta inflamatoria sistémica, al ser un reactante de fase aguda, por lo cual, al obtener valores elevados de ferritina, se relacionaría con un mayor riesgo de mortalidad.³⁵

La tormenta inflamatoria es común en los pacientes afectados por COVID-19, si este estado se logra detectar en un inicio podría ayudar a estimar la mortalidad de los pacientes, así mismo el actuar temprano al encontrar valores alterados de IL-6, ferritina y dímero-D puede ayudar a instaurar un tratamiento que ayude a disminuir la tormenta inflamatoria de estos pacientes y así disminuir la mortalidad.³⁶

Los niveles incrementados de dímero-D podrían predecir la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19, de acuerdo a Gungor et al.¹² en la cual se obtuvo una diferencia de medias estandarizada de 5.32 $\mu\text{g/mL}$ (IC 95%: 3.90-6.73) de los pacientes no sobrevivientes respecto a los sobrevivientes ($p < 0.0001$), demostrando asociación los datos de esta revisión, en la cual se obtuvo una diferencia de medias estandarizada de 1.76 $\mu\text{g/mL}$ (IC 95: 1.11-2.41) de los pacientes no sobrevivientes respecto a los sobrevivientes.

Niveles de dímero-D elevados, están significativamente asociados a un incremento de la mortalidad en los pacientes con COVID-19, según Sakka et al.¹⁶ obteniéndose una diferencia de medias estandarizada de 3,59 µg/mL (IC 95%: 2.79-4.40) a favor de los no sobrevivientes ($p < 0.00001$), esta información concuerda con los datos de esta revisión y con el estudio realizado por Simadibrata et al.¹⁷ en la cual los valores séricos de dímero-D elevados se asocian a un mayor riesgo de mortalidad.

En distintos estudios, realizados en pacientes con COVID-19, los valores séricos de dímero-D elevados han demostrado peor pronóstico respecto a los pacientes con niveles séricos menores a 1 µg/mL, siendo este el punto de corte para estimar la probabilidad de mortalidad.⁴³

Los pacientes con enfermedad grave por COVID-19, quienes poseen más altas tasas de mortalidad son asociados a factores de riesgo tales como: pacientes con edad mayor a 70 años se asocian a un riesgo 20 veces mayor de no sobrevivir, comorbilidades (cáncer, enfermedad cerebro vascular, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, etc.) y otros más.³⁷

La edad avanzada como factor de riesgo se ve reflejado en el perfil demográfico de los participantes de los estudios incluidos, tal es el caso de Bonetti et al.²⁰ siendo el estudio que tiene la media más alta de edad en los participantes (70.05 años), con una mortalidad del 51.38 %, siendo el estudio con mayor mortalidad, por otro lado, Rajanna et al.¹³ es el estudio con pacientes menor edad (43.89 ± 15.58 años), el cual tuvo la tasa mortalidad de 6.9 % siendo la más baja.

En los pacientes con COVID-19 moderado, se evidencia clínica radiológica en parénquima pulmonar, acompañado de una $SpO_2 \geq 94\%$ a FiO_2 ambiental, por otro lado, en enfermedad grave se altera la frecuencia respiratoria >30 rpm, $SpO_2 < 94\%$ a FiO_2 ambiental, o infiltrados en parénquima pulmonar $> 50\%$. En los estudios seleccionados en esta revisión, se incluyeron participantes con enfermedad de COVID-19 moderada a grave, por lo que se evidencian tasas de mortalidad relativamente altas en algunos estudios.³¹

Respecto a los resultados sobre los niveles de ferritina asociados con la mortalidad, se encontró que, de los 6 estudios seleccionados en la revisión, todos están a favor del grupo experimental (no sobrevivientes), sin embargo, solo dos estudios poseen un peso alto de 23% y 37.8%, siendo estos Bonetti et al.²⁰ y Zhang et al.¹⁹ respectivamente, lo cual supone un intervalo de confianza estrecho (320.48, 846.42 y 495.25, 704.75 respectivamente) y una muestra poblacional amplia (144 y 262 respectivamente).

Por otro lado, los resultados en función a los niveles de dímero-D en asociados con la mortalidad por COVID-19, mostraron que, de los 6 estudios incluidos en la revisión, todos están a favor del grupo experimental (no sobrevivientes), siendo Bonetti et al. el estudio con mayor peso (24.5%) con un intervalo de confianza al 95% (0.77, 1.41), siendo estadísticamente significativo. También, se encontró que el estudio de Masseti et al.¹⁴ posee un intervalo de confianza al 95% demasiado alto (-0.88, 7.84), lo cual le resta peso y por ende significancia, a pesar de tener una muestra poblacional alta (229 participantes).

Respecto al gráfico de embudo de los valores séricos de dímero-D, al encontrar un estudio fuera del embudo, se debe de tener en cuenta, la relación del resto de estudios, estos datos deben de ser tomados con bastante cautela ya que no hay la cantidad mínima requerida para un completo análisis del diagrama de embudo.

Generalmente en la mayoría de estudios se procura, tener similar número de participantes para cada grupo de estudio y de tal forma no afectar la evaluación del efecto. Sin embargo, por la naturaleza de este estudio, al ser de tipo cohorte retrospectivo, el número de participantes para cada grupo no es posible de controlar, ya que depende del desenlace de cada paciente.

El efecto global del diagrama de los niveles de séricos ferritina y dímero-D fueron de 7.71 y 5.28 ($P < 0.00001$) a favor de los no sobrevivientes, demostrando que los valores séricos de ferritina sérica elevados, tuvieron mayor asociación al incremento de mortalidad por COVID-19, respecto los valores séricos de dímero-D elevados.

La fortaleza principal de este estudio, es que un tema poco abordado a nivel nacional, con acuerdo con otras revisiones, el número de registros es una cantidad amplia (190), discriminando a los mejores estudios para realizar el análisis.

Respecto a las limitaciones de esta revisión, el idioma fue una de ellas, al solo encontrarse un estudio en el idioma español, el resto de estudios fueron en el idioma inglés, la búsqueda fue limitada al ser un tema nuevo, hay poca información útil la cual sea compatible con esta revisión, al ser un tema relativamente nuevo, el acceso a estudios es de difícil acceso.

Una de las limitaciones, la cual fue la más relevante fue el no poder contar con los datos de valores séricos de ferritina o dímero-D expresados en media y desviación estándar, ya que la gran mayoría de autores, lo expresa en función de media y rango intercuartílico.

Se encontraron un total de 190 estudios, haciendo posible discriminar los estudios más compatibles con la revisión, de los estudios incluidos se encontró un valor de $P < 0.00001$, siendo esto estadísticamente significativo.

Al tratarse de un tema nuevo y en constante investigación va a contribuir a la información con las demás revisiones en las cuales se necesitan más estudios. Al inicio se analizaron estudios de los cuales no se tenía acceso al texto completo, solo el resumen lo cual reduce al sesgo de publicación

Implicancia clínica, de esta revisión se resumen en tener en cuenta los niveles séricos de ferritina y dímero-D elevados son asociados a un incremento de mortalidad según los estudios incluidos, lo cual permitiría instaurar un tratamiento oportuno en pacientes afectados por COVID-19, de tal forma disminuir la mortalidad que ha causado la pandemia actual, así mismo, disminuir el impacto negativo en la economía mundial que ha causado esta enfermedad.

VI.- CONCLUSIONES:

Los niveles séricos ferritina elevados, tomados al inicio del ingreso hospitalario son asociados a un incremento en la mortalidad de pacientes con COVID-19, moderado a grave con una DME en los no sobrevivientes y los sobrevivientes de 727.54 mcg/L (IC del 95%: 542,63-912,45), la puntuación Z para el efecto general fue de 7.71 ($P < 0.00001$). Esto concuerda con los 7 estudios analizados revisión para el análisis de ferritina.

Los niveles séricos dímero-D elevados, tomados al inicio del ingreso hospitalario son asociados a un incremento en la mortalidad de pacientes con COVID-19, moderado a grave con una DME de en los pacientes no sobrevivientes y los sobrevivientes fue 1.76 $\mu\text{g/mL}$ (IC del 95%: 1.11-2.41), la puntuación Z para el efecto general fue de 5.28 ($P < 0.00001$). Esto concuerda con los 7 estudios analizados revisión para el análisis de dímero-D.

Los valores séricos de ferritina elevados tienen mayor asociación al incremento de mortalidad de pacientes con COVID-19, en comparación de los valores séricos elevados de dímero-D.

Esta revisión en comparación con la de otros estudios, denota datos estadísticamente similares concluyentes y con un alto nivel de significancia.

VII.- RECOMENDACIONES:

Se requieren de más estudios, con datos de valores séricos de ferritina y dímero-D expresados en media y desviación estándar, con relación a mortalidad por COVID-19, para así tener un análisis más completo.

Se recomienda revisiones, con una heterogeneidad menor a 30% para así poder realizar metaanálisis de niveles séricos de dímero-D y su asociación a mortalidad por COVID-19

Desarrollo de revisiones en función a mortalidad por COVID-19 y niveles séricos de ferritina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Observaciones del Director General en la rueda de prensa sobre 2019-nCoV el 11 de febrero de 2020.
Disponible en: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
(Consultado el 12 de febrero de 2020).
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.
3. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center.
Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/region/peru>
4. Gobierno regional de la libertad. Sala situacional covid. Citado: 27 de junio del 2021. Disponible en:
<https://www.regionlalibertad.gob.pe/?fbclid=IwAR2CjhCkmPb0qm6yMPQb-6W7XuGWHJqkU0lyAMns9saJ9pAjc8VwapQz1Rs&fbclid=IwAR2CjhCkmPb0qm6yMPQb-6W7XuGWHJqkU0lyAMns9saJ9pAjc8VwapQz1Rs>
5. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
6. Vargas-Vargas M and Cortés-Rojo C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Pública.* 2020;44:e72.
Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>
7. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Acosta LD. Capacidad de respuesta frente a la pandemia de COVID-19 en América Latina y el Caribe [Response capacity to the COVID-19 pandemic

- in Latin America and the Caribbean]. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Sep 16;44:e109. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2020.109. PMID: 32952533; PMCID: PMC7491860.
9. Wang D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
 10. Lino K et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality, *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Volume 25, Issue 2, 2021, 101569, ISSN 1413-8670.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101569>.
 11. Archana B, Shylaja S, Rinki D. Validity of markers and indexes of systemic inflammation in predicting mortality in COVID 19 infection : A hospital based cross sectional study medRxiv 2021.03.30.21254635; doi:
Disponibile en: <https://doi.org/10.1101/2021.03.30.21254635>
 12. Gungor B, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:173-179. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.018. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33069541; PMCID: PMC7489326.
 13. Rajanna A, Krishnegowda R, Govindaiah R. To Correlate Serum Ferritin Levels with Clinical Outcome in Covid-19 Patients. *AJMS [Internet]*. 1May2021 [cited 29Jun.2021]; 12(5):25-9.
Disponibile en: <https://www.nepjol.info/index.php/AJMS/article/view/34371>
 14. Masetti C, Generali E, Colapietro F, et al; the for the Humanitas Covid-19 Task Force. High mortality in COVID-19 patients with mild respiratory disease. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50:e13314.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1111/eci.13314>
 15. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, Volume 395, Issue 10229, 1054 – 1062
 16. Sakka M, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled

- analysis. *J Med Vasc.* 2020 Sep;45(5):268-274. doi: 10.1016/j.jdmv.2020.05.003. Epub 2020 May 27. PMID: 32862984; PMCID: PMC7250752.
17. Simadibrata D, Lubis A. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020 Sep 7;148:e202. doi: 10.1017/S0950268820002022. PMID: 32892787; PMCID: PMC7487805.
 18. Cheng L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23618. doi: 10.1002/jcla.23618. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33078400; PMCID: PMC7595919.
 19. Zhang, et al. Potential Predictors for Disease Progression and Medication Evaluation of 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China (3/7/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3551399> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551399>
 20. Bonetti G, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1100-1105. doi: 10.1515/cclm-2020-0459. PMID: 32573995.
 21. Selcuk M, et al. Comparison of D-dimer Level Measured on the Third Day of Hospitalization with Admission D-dimer Level in Predicting In-hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Medeni Med J.* 2021;36(1):1-6. doi: 10.5222/MMJ.2021.07348. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33828883; PMCID: PMC8020183.
 22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
 23. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020

- Apr;5(4):536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32123347; PMCID: PMC7095448.
24. Zhu N, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31978945; PMCID: PMC7092803.
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells, *Molecular Cell*, Volume 78, Issue 4, 2020, Pages 779-784.e5, ISSN 1097-2765, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>.
26. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. Fisiopatología de COVID-19: una revisión. *Clin Immunol.* Junio de 2020; 215: 108427. doi: 10.1016 / j.clim.2020.108427. Publicación electrónica del 20 de abril de 2020. PMID: 32325252; PMCID: PMC7169933.
27. Gupta A, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651579.
28. Zou L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074444; PMCID: PMC7121626.
29. Stokes EK, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2. PMID: 32555134; PMCID: PMC7302472.
30. Wang D et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
31. Goyal P, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302078; PMCID: PMC7182018.

32. Langa L, et al. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. FMC. 2021 Mar;28(3):167-173. Spanish. doi: 10.1016/j.fmc.2021.01.005. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33776411; PMCID: PMC7984870.
33. Daru J, et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? Am J Clin Nutr. 2017 Dec;106(Suppl 6):1634S-1639S. doi: 10.3945/ajcn.117.155960. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070560; PMCID: PMC5701723.
34. Carrillo Esper, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. Medigraphic. Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Vol. XXIX, Núm. 3 / Jul.-Sep. 2015 pp 157-166.
35. Koperdanova M, Cullis JO. Interpreting raised serum ferritin levels. BMJ. 2015 Aug 3;351:h3692. doi: 10.1136/bmj.h3692. PMID: 26239322.
36. Vargas M, Cortés C. Ferritin levels and COVID-19. Rev Panam Salud Publica. 2020 Jun 1;44:e72. doi: 10.26633/RPSP.2020.72. PMID: 32547616; PMCID: PMC7286435.
37. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. Med Intensiva (Engl Ed). 2021 Jan-Feb;45(1):42-55. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32646669; PMCID: PMC7298463.
38. López Y, et al. Dímero D: papel en patología trombótica. Medigraphic. Departamento Clínico de Hematología. Abril 2018. Volumen 13, Número 1. p. 12-22.
39. Schemelkes C y Elizondo N. Manual para la presentación de anteproyectos e informes de investigación. OXFORD, 3ra edición. 2012.
40. Parra E. Las Fases del Proyecto de Investigación. INGES. 2018. ISBN 978-958-48-4078-3.
41. Higgins JPT, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
Disponibile en: www.cochrane-handbook.org.

42. Urrutia G y Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Elsevier. 2011; 135 (11): 507-511.

Disponible en:

https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf

43. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

ANEXOS:

Anexo 1: Tablas de selección de los estudios incluidos

Linio, et al. ¹⁰ en Brasil (2021)	
Diseño	Artículo original
Participantes	48 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de ferritina.
Resultados	niveles séricos de ferritina en función de sobrevivientes y fallecidos.

Rajanna, et al. ¹³ en la India (2021)	
Diseño	Artículo original
Participantes	1977 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de ferritina.
Resultados	niveles séricos de ferritina en función de sobrevivientes y fallecidos.

Maseti, et al. ¹⁴ en Italia (2020)	
Diseño	Artículo original
Participantes	229 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de ferritina y dímero D
Resultados	niveles séricos de ferritina en función de sobrevivientes y fallecidos.

Zhou F, et al. ¹⁵ en China (2020)	
Diseño	Artículo original
Participantes	191 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de ferritina y dímero D
Resultados	Niveles séricos de ferritina y dímero D en función de sobrevivientes y fallecidos.

Tang N, et al. ²² en China (2020)	
Diseño	Reporte breve
Participantes	183 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de dímero D
Resultados	Niveles séricos de dímero D en función de sobrevivientes y fallecidos.

Bonetti G, et al. ²⁰ en Italia (2020)	
Diseño	Artículo de investigación
Participantes	144 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de ferritina y dímero D
Resultados	Niveles séricos de ferritina y dímero D en función de sobrevivientes y fallecidos.

Zhang S, et al. ¹⁹ en China (2020)	
Diseño	Artículo original
Participantes	262 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de ferritina y dímero D
Resultados	Niveles séricos de ferritina y dímero D en función de sobrevivientes y fallecidos.

Selcuk M, et al. ²¹ en China (2020)	
Diseño	Artículo original
Participantes	231 pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Valores séricos de dímero D
Resultados	Niveles séricos de dímero D en función de sobrevivientes y fallecidos.

Anexo 2: Gráfico de embudo de comparación de riesgo de sesgo de informe de estudios de niveles séricos de dímero-D entre los sobrevivientes y no sobrevivientes de los estudios incluidos.

