



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i5.2244>

Ciencias de la Salud
Artículo de investigación

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

Sensitivity and specificity of dimer D and ferritin as an indicator of severity in covid-19

Sensibilidade e especificidade do dímero D e ferritina como um indicador de gravidade em covid-19

Yury Lisseth González-Quiroz ^I
yuryliss@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9028-5032>

María José Demera-Santos ^{II}
demera-maria6272@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6460-6955>

María Luisa Freire-Pincay ^{III}
freire-maria5406@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-6443-325X>

Cindy Lisbeth Mecías-Zambrano ^{IV}
mecias-cindy5227@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-5964-0377>

Correspondencia: yuryliss@hotmail.com

***Recibido:** 23 de julio 2021 ***Aceptado:** 20 de agosto de 2021 * **Publicado:** 09 de septiembre de 2021

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- III. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- IV. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

El mundo se enfrenta actualmente a un nuevo patógeno para el ser humano, un coronavirus denominado SARS-CoV-2, de posible origen animal y que ha generado una pandemia, que tiene como precedente a otros coronavirus, el SARS y el MERS. Este virus se transmite a través de gotas y fómites, donde una persona contagiada puede infectar en promedio de 2 a 3 personas más. La patología generada se le ha denominado Covid-19 que se manifiesta con sintomatología muy variable. Es una enfermedad respiratoria con un espectro amplio de severidad, desde una infección respiratoria superior sin complicaciones hasta un distress respiratorio agudo. Los síntomas preponderantes serán: fiebre, tos, disgeusia, hiposmia, disnea y fatiga. Los hallazgos de laboratorio son variables en el tiempo, siendo útil el uso combinado y seriado de marcadores de ferritina, dímero d, como factor de gravedad en pacientes covid-19. En las últimas décadas, la ferritina, una proteína ubicua clave en el metabolismo del hierro, se ha demostrado que presenta una paradoja. Se reconoce ampliamente como reactante de fase aguda inespecífico y marcador inflamatorio, pero sigue siendo incierto y es discutible si en sí misma es un elemento responsable de la inflamación. Es importante detectar la infección del covid-19 del virus mediante los análisis de laboratorio para poder dar un diagnóstico que tenga la probabilidad de clasificar a un paciente enfermo y poder salvar la vida.

Palabras claves: Sensibilidad; especificidad; dímero D; ferritina; Covid 19.

Abstract

The world is currently facing a new pathogen for humans, a coronavirus called SARS-CoV-2, of possible animal origin and which has generated a pandemic, which has as a precedent to other coronaviruses, SARS and MERS. This virus is transmitted through drops and fomites, where an infected person can infect an average of 2 to 3 more people. The pathology generated has been called Covid-19, which manifests itself with highly variable symptoms. It is a respiratory disease with a wide spectrum of severity, from an uncomplicated upper respiratory infection to acute respiratory distress. The predominant symptoms will be: fever, cough, dysgeusia, hyposmia, dyspnea and fatigue. Laboratory findings are variable over time, being useful the combined and serial use of ferritin markers, d-dimer, as a severity factor in covid-19 patients. In recent decades, ferritin, a ubiquitous protein key in iron metabolism, has been shown to present a paradox. It is widely recognized as a nonspecific acute phase reactant and inflammatory marker, but it remains uncertain and it is debatable

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

whether it is itself an element responsible for inflammation. It is important to detect the virus covid-19 infection through laboratory tests to be able to give a diagnosis that has the probability of classifying a sick patient and being able to save life.

Keywords: Sensitivity; specificity; D-dimer; ferritin; Covid 19.

Resumo

O mundo enfrenta atualmente um novo patógeno para o homem, um coronavírus denominado SARS-CoV-2, de possível origem animal e que gerou uma pandemia, que tem como precedente outros coronavírus, o SARS e o MERS. Este vírus é transmitido por meio de gotas e fômites, onde uma pessoa infectada pode infectar em média 2 a 3 outras pessoas. A patologia gerada foi denominada Covid-19, que se manifesta com sintomas altamente variáveis. É uma doença respiratória com amplo espectro de gravidade, desde uma infecção respiratória superior não complicada até dificuldade respiratória aguda. Os sintomas predominantes serão: febre, tosse, disgeusia, hiposmia, dispneia e fadiga. Os achados laboratoriais são variáveis ao longo do tempo, sendo útil o uso combinado e em série de marcadores de ferritina, dímero-d, como fator de gravidade em pacientes covid-19. Nas últimas décadas, a ferritina, uma proteína chave onipresente no metabolismo do ferro, demonstrou apresentar um paradoxo. É amplamente reconhecido como um reagente de fase aguda inespecífico e marcador inflamatório, mas permanece incerto e é discutível se ele próprio é um elemento responsável pela inflamação. É importante detectar a infecção pelo vírus covid-19 por meio de exames laboratoriais para poder dar um diagnóstico que tenha a probabilidade de classificar um paciente doente e poder salvar uma vida.

Palavras-chave: Sensibilidade; especificidade; dinheiro; ferritina; Covit. 19.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud declaró como pandemia el 11 de marzo del 2020, a la presente fecha en China existieron 81.181 casos con 3.277 fallecidos con una tasa de mortalidad de 4,04%. Al momento Italia y España son los países de Europa que colapsaron sus sistemas de salud, incluso Italia superó a China en el número de fallecidos. (Santilan. A, Palacios, E., 2020).

El primer caso en América Latina se registró en Brasil el 26 de febrero y la primera muerte se anunció el 7 de marzo en Argentina (9) Sin embargo, debido a que la pandemia se extendió más tardíamente

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

en los países de la región, en comparación con los países de Asia y Europa, los gobiernos de las naciones latinoamericanas adoptaron medidas enérgicas tempranas que evitaron el avance de la pandemia.

El primer caso reportado en Ecuador de Covid-19 fue el 29 de febrero del 2020 una mujer de 71 años compatriota que regreso de España el 14 de febrero al país; el 13 de marzo del 2020 se notificó el deceso de la paciente 0. Los casos desde finales del segundo mes del año se han ido incrementado en el territorio nacional. (1)

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en la medición de los dímero- D, el tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas en todos los pacientes con infección por COVID-19 (2) Los pacientes que han aumentado notablemente el dímero- D (3-4 veces más), deben ser admitidos en el hospital incluso en ausencia de otros síntomas de gravedad. Además, la ISTH sugiere que la medición del fibrinógeno sérico puede ser valiosa para el diagnóstico de DIC (3)

La ferritina se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad (4) y la hospitalización (5) en los pacientes de COVID-19. Los pacientes con enfermedades graves y mortales han aumentado significativamente el recuento de glóbulos blancos (GB) y han disminuido el recuento de linfocitos y plaquetas en comparación con los que no tienen enfermedades graves y los supervivientes (6).

Significativamente estos hechos pueden cambiar en el pronóstico ya que puede aumentar las complicaciones en los pacientes covid-19 y por otra parte dificultar el pronóstico.

El presente trabajo investigativo pretende aportar con el análisis de la relación entre dímero-d y ferritina en pacientes covid-19 y las complicaciones graves asociadas al contagio, de esta manera con las diferentes investigaciones iniciales que se han publicado desde la aparición del virus contribuir a la definición y entendimiento de la enfermedad, por otra parte, diseñar estrategias de cuidado en pacientes que presentan estas afecciones.

El objetivo general de esta investigación es “Realizar una revisión bibliográfica sobre “Sensibilidad y especificidad del dímero d y ferritina como indicador de gravedad en covid-19”. Como posibles causas de complicaciones graves, para ellos se ejecutan tres lineamientos específicos que son: Extractar información sobre la característica de la enfermedad covid-19 y su relación con dímero d y ferritina: Analizar los criterios de diagnóstico, tratamientos y prevención y revisar la relación entre la Sensibilidad y especificidad del dímero d y ferritina como indicador de gravedad en covid-19.

Metodología

Se realizó la revisión bibliográfica de artículos científicos en idioma castellano, inglés, en revistas indexadas en Scielo, Google Académico, PubMed, Scopus y publicaciones de sociedades científicas, con las dificultades inmanentes de la superabundancia de información: a fecha de 23 de junio de 2021, relacionada con el SARS-CoV-2 o COVID-19. La selección se ha realizado en base a criterios de calidad y de adecuación a los objetivos de la revisión. Se ha recurrido también a otras fuentes de información, como libros, publicaciones de organismos oficiales y de sociedades científicas, sitios web comerciales, etc. Gran parte del material utilizado está solo en soporte electrónico previo a su publicación. Los autores son conscientes de que, en un breve margen de tiempo, nuevas investigaciones y una visión retrospectiva matizarán e incluso modificarán algunos de los conceptos, datos e interpretaciones vertidos el presente trabajo.

Desarrollo

Sensibilidad y especificidad del dímero d y ferritina, covid-19

El mundo se enfrenta actualmente a un nuevo patógeno para el ser humano, un coronavirus denominado SARS-CoV-2, de posible origen animal y que ha generado una pandemia, que tiene como precedente a otros coronavirus, el SARS y el MERS. En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente, que se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3% (7)

La enfermedad COVID-19 es producida por un virus de tipo ARN, perteneciente a la familia de los coronavirus que provoca primordialmente infección del sistema respiratorio, cuyos síntomas pueden variar desde un cuadro leve, a uno severo que puede implicar el desarrollo de neumonía, síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA), falla multiorgánica y muerte (8).

La ferritina se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad (4) y la hospitalización (5) en los pacientes de COVID-19. Los pacientes con enfermedades graves y mortales han aumentado significativamente el recuento de glóbulos blancos (GB) y han disminuido el recuento de linfocitos y plaquetas en comparación con los que no tienen enfermedades graves y los supervivientes (6)

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

Los niveles de CRP son notablemente elevados en todos los pacientes, pero significativamente más altos en los casos severos que en los no severos. Los niveles elevados de glóbulos blancos y de CRP en los pacientes graves con COVID-19 pueden reflejar una infección bacteriana concomitante.

Una comparación retrospectiva de los parámetros hematológicos entre los casos leves y los graves mostró que la IL-6 y el dímero- D estaban estrechamente relacionados con la aparición de COVID-19 grave en adultos, y su detección combinada tenía la mayor especificidad y sensibilidad para la predicción precoz de la gravedad de COVID-19 (9).

Los niveles elevados de ALT, AST y creatinina observados en casos graves sugieren que COVID-19 conlleva un mayor riesgo de deterioro de la función hepática y renal. Los biomarcadores de inflamación como la IL-6 y la IL-10, de lesión cardíaca, de función hepática y renal, y de medidas de coagulación también están significativamente elevados en pacientes con COVID-19 tanto graves como mortales. Un reciente meta-análisis de datos de 21 estudios concluyó que el recuento de glóbulos blancos, el recuento de linfocitos, el recuento de plaquetas, la IL-6 y la ferritina sérica deben ser monitoreados de cerca como marcadores de la posible progresión a una enfermedad crítica (6)

En las últimas décadas, la ferritina, una proteína ubicua clave en el metabolismo del hierro, se ha demostrado que presenta una paradoja. Se reconoce ampliamente como reactante de fase aguda inespecífico y marcador inflamatorio, pero sigue siendo incierto y es discutible si en sí misma es un elemento responsable de la inflamación

Definición del caso

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos (10)

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en la medición de los dímero- D, el tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas en todos los pacientes con infección por COVID-19 (2) Los pacientes que han aumentado notablemente el dímero- D (3-4 veces más), deben ser admitidos en el hospital incluso en ausencia de otros síntomas de gravedad. Además, la ISTH sugiere que la medición del fibrinógeno sérico puede ser valiosa para el diagnóstico de DIC (3)

Se ha observado que un subgrupo de pacientes con SARS-CoV-2 grave podría desarrollar “síndrome de tormenta de citoquinas” (SRC), cuyas manifestaciones clínicas pueden variar de leves, síntomas gripales a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave (SIRS)., potencialmente mortal Los

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

hallazgos de laboratorio reflejan la respuesta inflamatoria sistémica, pero las anomalías son muy variables y están influenciadas por el tipo o la cantidad de citoquinas activadas.

En general, el grado de elevación de las citocinas y los marcadores de inflamación se correlacionan con la gravedad del síndrome clínico. La elevación dramática de IL-6 es un hallazgo de apoyo para el diagnóstico de “síndrome de tormenta de citoquinas” Es importante en cuanto al incremento en los valores de ferritina considerar valores de < 2000 ng/ml, entre 2000 y 6000 ng/ml y > 6000 ng/ml. La afectación pulmonar, incluido el SDRA, ocurre aproximadamente en el 50% de los casos. Según estudios recientes hallaron valores de ferritina con una media de 1.297,6 ng/ml en no sobrevivientes frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes. Otros autores obtuvieron valores de 800,4 ng/ml en pacientes severos versus 523,7 ng/ml en pacientes no severos; 1.435,3 ng/ml en no sobrevivientes versus 503,2 ng/ml en sobrevivientes ambos con (ambos con $p < 0,001$). Es importante recordar que el incremento de ferritina es como se ha explicado, secundario al síndrome de tormenta de citoquinas, por lo que no tiene ninguna relación ni se ha asociado a sobrecarga de hierro, esto se verifica solicitando valores de hierro sérico, los cuales siempre son Normales, por lo que es importante destacar que no es necesario el tratamiento con quelantes de hierro bajo ninguna circunstancia. (11)

COVID-19

Los coronavirus humanos (HCoV), por sus siglas en inglés) han sido considerados siempre patógenos irrelevantes para una amenaza de carácter mundial. Sin embargo, este escenario se modificó en el presente siglo, donde cepas altamente patogénicas emergieron de reservorios de animales para causar grandes epidemias. (12)

El 31 de diciembre de 2019, China informó un grupo de casos de neumonía de causa desconocida, identificada como síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud reconoció la transmisión mundial generalizada de la COVID-19 y la declaró como pandemia. (12) (13) El virus que causa COVID-19 se denomina coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La mayor morbilidad y mortalidad por COVID-19 se debe en gran parte a la neumonitis viral aguda que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Los coronavirus humanos a través de su proteína espiga se unen a uno de los receptores, éstos pueden ser: la enzima convertidora de angiotensina, dipeptidil peptidasa 4, aminopeptidasa N y O-ácido

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

acetilsalicílico, e ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica; una vez ingresados, se liberan la nucleocápside y el ARN en el citoplasma, se sintetizan las enzimas que participan en la transcripción y replicación del virus, se producen copias ARN de sentido negativo, por medio del ARN subgenómico se producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas y se libera el virión a través de exocitosis al espacio extracelular. (14)

El Plan Estratégico de Preparación y Respuesta de la OMS para la COVID-19, insta a los países a prepararse en gestión de la pandemia de acuerdo a las orientaciones técnicas; para ello deben realizar adecuaciones a cada escenario para disminuir sus implicaciones en la población, la sociedad y la economía. (15)

Epidemiología

La epidemia por SARS COV-2, Como se mencionó anteriormente, se ha expandido desde Wuhan a todo China y ahora esta ha sido exportada a diferentes partes del mundo. (12) A finales de marzo, la mayor tasa de infectados (16) A finales de marzo, la mayor tasa de infectados por millón de habitantes la lidera España con 1549 casos/millón de habitantes con un total 72 248 casos, seguido de Italia con 1529 casos/millón de habitantes (total de 92 472 casos) y Francia con 493 casos/millón de habitantes (total de 39 964 casos) (17)

La mortalidad varía dependiendo de la región. Al finalizar marzo, Italia presenta el mayor número de muertos, con más de 10 000 fallecidos y reporta una letalidad cercana al 10%. Por lo tanto, Corea del Sur presenta una tasa de letalidad del 1,5% y China una del 2,3. (18). Sin embargo, la mortalidad varía en función de la edad, siendo el 0% en menores de 0% en menores de 9 años y llegando a ser hasta el 14% en mayores de 80 años (19)

Datos publicados recientemente por la Organización Panamericana de la Salud, señaló sobre la situación de COVID-19 en la Región de América donde se notificaron 181,173 casos y 3,388 muertes adicionales en las últimas 24 horas, lo que representa un aumento relativo del 0.24% en los casos y un aumento relativo del 0.17% en las muertes, en comparación con el día anterior. (20) En Estados Unidos de América publicó Cambios en la actividad de la influenza y otros virus respiratorios durante la pandemia de COVID-19. La pandemia de COVID-19 y la posterior implementación de intervenciones no farmacéuticas (por ejemplo, el cese de los viajes globales, el uso de mascarillas, el distanciamiento físico y la permanencia en casa) redujeron la transmisión de algunos patógenos respiratorios virales. En los Estados Unidos, la actividad de influenza en marzo del 2020 fue

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

históricamente baja durante el verano de ese año y se mantuvo baja durante el periodo de octubre del 2020 a mayo del 2021, con <0.4% de muestras respiratorias con resultados positivos en las pruebas para cada semana de la temporada. (20)

Siendo el SARS-CoV-2, uno de los riesgos de transmisión destacable entre los seres humanos, aun cuando las personas tienen síntomas y están infectadas, hay que tener en cuenta que en la fase presintomática también existe contagio. Por esta razón, siendo fundamental las medidas de aislamiento frente a un caso asistemático, la recomendación hay que generalizarla en los dos casos ya que estos síntomas en ambos son iguales, y más así en el transcurso de dos semanas después de la curación.

Diagnóstico

Las pruebas para la detección del virus se reservan, bajo recomendación de la OMS, para casos sospechosos de COVID-19: personas con antecedente de exposición a la enfermedad, viajes recientes y sintomatología descrita (21). La evidencia científica indica que la principal característica de la infección por SARS-CoV-2, es una alteración de la coagulación al interior de las estructuras pulmonares, renales y cardiacas. Para analizar el estado de afectación de estos órganos que además actúan en conjunto con el sistema inmune-, se pueden realizar pruebas de coagulación básicas y especializadas, conocidas como biomarcadores, según recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasis (SETH) y el grupo Latinoamericano de Trombosis y Hemostasis (CLATH). (22)

Las pruebas de biomarcadores que evidencian el desempeño de la coagulación en los pacientes con COVID-19, son test de diagnóstico, seguimiento y control de la enfermedad y tienen la capacidad de mostrar los resultados verdaderamente positivos y negativos de la patología en estudio. Además, logran medir la alteración de la coagulación o el intercambio gaseoso en niveles muy bajos y muy altos con resultados veraces. (22)

El biomarcador más importante es el Dímero-D el cual es usado como un factor de pronóstico de criticidad o deterioro del paciente con COVID-19 y según sus valores, se definen conductas como la hospitalización y los tratamientos para la anticoagulación. (22)

En el contexto epidemiológico tan particular que se ha vivido, la radiografía y, particularmente, la tomografía computarizada de tórax ha resultado de gran utilidad en el diagnóstico de la afectación pulmonar de la COVID-19, al ser muy sensible en detectar alteraciones a este nivel en fases muy

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

tempranas de la infección. Los hallazgos radiológicos más habituales son la presencia de un patrón en vidrio deslustrado con afectación bilateral y multilobar, sobre todo en fases tempranas, y la aparición de áreas de consolidación en fases más tardías. (23) La afectación unilateral es muy poco frecuente, así como la presencia de derrame pleural o la afectación adenopática. (24)

Manifestaciones clínicas

Covid-19 demuestra una amplia variabilidad en los síntomas, en la presentación inicial de los casos y en la severidad de la patología. Se ha descrito que 80% de los infectados presentan enfermedad leve, 14% severa y 5% se presentan con un cuadro crítico. (25)

Se ha demostrado con estudios clínicos que la patogénesis de la COVID-19 está asociada con la coagulopatía; sin embargo, difiere de la CISD asociada con sepsis, con niveles relativamente normales de PT, fibrinógeno y plaquetas, a pesar de niveles de dímero-D marcadamente elevado.

Un estudio retrospectivo realizado en China que incluyó a 449 pacientes ingresados en el hospital con infección grave por COVID-19 mostró una menor mortalidad en pacientes con coagulopatía asociada a COVID-19 que recibieron heparina profiláctica que en pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante (40 [40%] de 99 pacientes vs. 224 [64%] de 350 pacientes, $p = 0.029$) en el subgrupo de pacientes con una puntuación alta de coagulopatía inducida por sepsis. En particular, en pacientes con concentraciones elevadas de dímero D (6 veces el límite superior de la normalidad), la mortalidad fue menor en los pacientes tratados con heparina que en los no tratados con heparina. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el tratamiento con heparina no fue aleatorio y las conclusiones se extrajeron de múltiples análisis de subgrupos post-hoc. Se justifica un ensayo controlado aleatorio prospectivo que pruebe la eficacia de la heparina profiláctica para la prevención de la coagulopatía asociada a COVID-19 para confirmar estos resultados. (26)

Asimismo, se han descrito un amplio rango de manifestaciones neurológicas (hasta un 57 % según las series) que incluyen desde síntomas inespecíficos como cefalea o mareos hasta cuadros más graves como disminución del nivel de consciencia, bradipsiquia o delirium en los casos severos de COVID-19 (27).

A nivel analítico se han descrito distintas alteraciones, como la presencia mayoritaria de linfopenia¹⁶ y el aumento de los valores de transaminasas (20-50 % de casos) y del lactato deshidrogenasa (28). Asimismo, tal como se ha comentado, pueden aumentar los valores de parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva, ferritina, dímero-D y determinadas interleuquinas (especialmente IL-6)³¹, o

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

los de marcadores cardíacos como la troponina ultrasensible y el pro-péptido natriurético cerebral (29).

Medición de los marcadores inflamatorios

Los investigadores del Reino Unido entre todos los pacientes con COVID-19 graves se han examinados para detectar hiperinflamación utilizando las tendencias de laboratorio (por ejemplo, aumento de la ferritina, disminución del recuento de plaquetas o de la tasa de sedimentación de eritrocitos) para identificar a los pacientes que pueden ser tratados con terapias inmunosupresoras como los esteroides, la inmunoglobulina intravenosa, el bloqueo selectivo de citoquinas o la inhibición del JAK. Basándose en un estudio de 4.000 pacientes hospitalizados en la ciudad de Nueva York, en los que el dímero -D, la ferritina y la PCR estaban fuertemente asociados con enfermedades críticas, los investigadores de la Escuela de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York recomiendan la medición rutinaria de los marcadores inflamatorios durante la hospitalización de COVID-19 (30)

Tratamiento

Se ha demostrado que la coagulopatía en la infección por virus SARS-CoV-2 (COVID-19) severa está asociada con una alta mortalidad que se evidencia principalmente por el incremento de los niveles de dímero-D en estos pacientes, que es un marcador particularmente importante para este tipo especial de coagulopatía.

Thachil et al. (31) sugirieron que el uso de la terapia de tromboprofilaxis y anticoagulante ante evidencia de dímero-D aumentado o trombosis arterial o venosa documentada con heparina también disminuye la mortalidad. Se debe resaltar que el principal medicamento utilizado en este estudio fue la HBPM y a dosis que consideramos profilácticas (40-60mg subcutánea día).

Esto es especialmente cierto en pacientes: *a*) que han cumplido los criterios de $CIS \geq 4$ (40,0% vs. 64,2%, $p=0.029$) en comparación con aquellos con puntaje $CIS < 4$ (29,0% vs. 22,6%, $p=0.419$), o *b*) con dímero-D notablemente elevado (más de 6 veces en el límite superior de lo normal). En aquellos con una elevación tan marcada del dímero-D, se encontró una reducción de aproximadamente el 20% en la mortalidad con heparina (32,8% vs. 52,4%, $p=0.017$)².

La heparina es un producto natural cuyos efectos no están totalmente descritos ya que, a medida que se investiga, se le siguen adjudicando nuevas propiedades. En los últimos 10 años creció el interés en las propiedades «no anticoagulantes» de las heparinas. Varios estudios muestran que la heparina

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

posee características pleiotrópicas dado que se le agregan efectos antiinflamatorios, anticomplementémicos, antifibróticos y antiangiogénicos, lo cual puede estar relacionado también con efectos antimetastásicos, todo esto al parecer debido a que es capaz de interactuar con un amplio rango de proteínas que inducen actividades biológicas asociadas. Los mecanismos de la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora de la heparina son aún bastante discutidos, aunque se considera que podrían estar relacionados con la unión a mediadores de la respuesta inmunitaria, como citocinas y proteínas de fase aguda, y neutralizándolas directamente en el sitio de la inflamación, disminuyendo los niveles de IL-6 y 8, TNF y PCR. También las heparinas se unen a la selectina P e inhiben la adhesión de leucocitos y neutrófilos a las células endoteliales, y de esa manera previenen la liberación de radicales de oxígeno y enzimas proteolíticas. Otro mecanismo propuesto es la inhibición del factor nuclear B (NF-B) y la inducción de apoptosis por modulación de la actividad de TNF- y NF-B. (32)

DIMERO-D

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina y su formación está mediada principalmente por 3enzimas: la trombina, el factor xiiia y la plasmina; normalmente los productos de degradación de la fibrina (complejo E-dímero-D) no son detectados en la circulación; sin embargo, fragmentos moleculares solubles de alto peso molecular que contienen dímero-D están presentes en la CID y otras alteraciones trombóticas. Así mismo, es importante resaltar que los valores de dímero-D se incrementan con la edad y en adultos mayores de 60 años basalmente sus valores superan los 500 ng/ml y después de los 80 años menos del 5% tiene un valor de dímero-D negativo. El dímero-D generalmente se encontró elevado en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2, con valores mayores de 1,5 µg/ml y se asoció a mayor riesgo de presentar fenómenos trombóticos con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 88,5%, un valor predictivo positivo del 70,5% y un valor predictivo negativo del 94,7%. El dímero-D resalta como un marcador independiente de mal pronóstico, con mayor peso entre los anteriores, encontrándose valores > 1 µg/ml en el 81% de los no sobrevivientes en una cohorte de pacientes con una odds ratio de 18,42 con una p=0,0033 para riesgo de mortalidad intrahospitalaria. (26) (33)

Los hallazgos más típicos en pacientes con infección por COVID-19 severa y coagulopatía son:

- Aumento constante de la concentración de dímero-D.
- Disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas.

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

- Prolongación leve de los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina (PT) (se debe aclarar que estos cambios sutiles pueden pasar desapercibidos cuando se expresa como relación internacional normalizada [INR]) y tiempo parcial de tromboplastina activado (PTTa) (26)

Ferritina

En las últimas décadas, la ferritina, una proteína ubicua clave en el metabolismo del hierro, se ha demostrado que presenta una paradoja. Se reconoce ampliamente como reactante de fase aguda inespecífico y marcador inflamatorio, pero sigue siendo incierto y es discutible si en sí misma es un elemento responsable de la inflamación. La ferritina es una molécula transportadora que almacena hierro en forma biodisponible. La apoferritina (ferritina sin hierro) está compuesta por 24 subunidades que están dispuestas por su peso molecular en subunidades pesadas (H) y ligeras (L). La proporción entre las subunidades H y L varía dependiendo ampliamente del tipo de tejido y el estado fisiológico de la célula. Se sabe que la producción de ferritina se regula bajo un preciso control a varios niveles y por diversos factores, entre los que se encuentran las citoquinas, el estrés oxidativo, los factores de crecimiento, la hipoxia-isquemia y otros (34).

La ferritina está destacando por su papel como molécula de señalización y mediador directo del sistema inmunológico. La hiperferritinemia está asociada con multitud de situaciones clínicas y supone un peor pronóstico en pacientes críticos. La ferritina es un mediador que induce expresión de moléculas pro-inflamatorias, pero tiene también una acción ambivalente como inmunosupresor. Estos efectos contrapuestos probablemente dependen de la activación de diferentes vías, a través de diferentes receptores, posiblemente empleando diferentes efectores (es decir, L- vs H-ferritina), y tal vez en diferentes contextos. Las cifras elevadas de ferritina sérica constituyen un marcador inespecífico de numerosos procesos clínicos. En determinadas enfermedades inflamatorias, como la infección por SARS-CoV-2, puede ser un importante factor orientador de su pronóstico. Se ha propuesto que los niveles excepcionalmente altos de ferritina observados en pacientes COVID-19 no son sólo el producto de la inflamación, sino que pueden contribuir al desarrollo de la tormenta de citoquinas. (35)

Cada vez hay más pruebas de que la ferritina circulante puede no sólo reflejar una respuesta de fase aguda, sino también puede jugar un papel crítico en la inflamación. Aunque en general se desconoce la explicación de por qué y cómo se eleva la ferritina sérica, sí es sabido que los hepatocitos, macrófagos y las células de Kupffer la secretan. La hiperferritinemia está asociada con varias

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

enfermedades inflamatorias como la sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) y SAM. En pacientes críticos, la hiperferritinemia está asociada con la gravedad de la enfermedad subyacente. El SAM, como otras formas de linfocitosis hemofagocítica, se caracteriza por una fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenias, altos niveles de ferritina, triglicéridos, transaminasas y bilirrubina, y fibrinógeno bajo. Es un prototipo de una activación importante del sistema inmunológico caracterizado por enormes niveles de ferritina e hipercitocinemia grave: IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-6, IL-18, IL-2 y IL-12. TNF- α , IL10, IL-6, IL-18, IL-2 y IL-12. (35)

Así se postula que los altos niveles de ferritina en estas condiciones clínicas no son sólo el producto de la inflamación, sino que pueden suponer un papel patógeno. Posiblemente, en el ambiente inflamatorio de estas enfermedades, los enormes niveles de ferritina pueden estar involucrados en algún tipo de mecanismo de retroalimentación donde las propiedades inflamatorias de la ferritina se exacerbaban, lo que conlleva a la expresión extrema de los mediadores inflamatorios adicionales característicos en la tormenta de citoquinas (36)

En la última década, la investigación ha aportado una gran cantidad de conocimientos sobre el papel de la ferritina en el sistema inmunológico. Se ha descrito el papel de la ferritina tanto como una molécula de señalización como de mediadora directa del sistema inmunológico. Se ha demostrado que la inflamación y el estrés oxidativo aumentan la síntesis de ferritina en múltiples células, incluyendo macrófagos. Otro concepto establecido es su papel inmunosupresor. El mecanismo de inmunosupresión requiere más aclaraciones, pero se cree que probablemente se produce a través del inhibidor de estimulación de los linfocitos (CD2) o bloqueo de receptores de quimiocina involucrados en la proliferación celular (34). Una desregulación en estos procesos probablemente contrarrestaría el papel inmunosupresor de la ferritina. Tal suposición llevó a Recalcati et al. a formular la hipótesis del intrincado papel de la ferritina para inducir autoinmunidad (36)

Resultados y discusión

A nivel mundial el número de casos infectados por esta enfermedad se incrementan a la par que las casas de salud se saturan, por lo que es indispensable el diagnóstico etiológico sin dejar de menos el análisis bioquímico para evaluar la gravedad y pronóstico de los pacientes infectados por el SARS-Cov-2; así como para vigilar la efectividad de la intervención terapéutica.

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

Los descubrimientos de laboratorio en pacientes con Covid-19, son variables en el tiempo, siendo útil el uso combinado y seriado de marcadores de ferritina, dímero d, como factor de gravedad en pacientes covid-19.

El Hospital en su publicación de 2020 hace referencia a que el biomarcador más importante es el Dímero-D el cual es usado como un factor de pronóstico de criticidad o deterioro del paciente con COVID-19 y según sus valores, se definen conductas como la hospitalización y los tratamientos para la anticoagulación. (22)

Los autores Raun Q y Tan C, (Ruan Q, Yang K, Wang W, 2020). (Ruan Q, Yang K, Wang W,) En el año 2020, indican que la ferritina se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad (4) y la hospitalización (5) en los pacientes de COVID-19. Por otra parte (Henry B, Lippi G, Plebani M, 2020) dice que los pacientes con enfermedades graves y mortales han aumentado significativamente el recuento de glóbulos blancos (GB) y han disminuido el recuento de linfocitos y plaquetas en comparación con los que no tienen enfermedades graves y los supervivientes (6)

Como lo menciona (Scazzio, A.2020), en el año 2020 que según varios estudios muestran que la heparina posee características pleiotrópicas dado que se le agregan efectos antiinflamatorios, anticomplementémicos, antifibróticos y antiangiogénicos, lo cual puede estar relacionado también con efectos antimetastásicos, todo esto al parecer debido a que es capaz de interactuar con un amplio rango de proteínas que inducen actividades biológicas asociadas. (32)

Asi también Thachil J, (Thachil. J, 2020 (31) en el año 2020 sugiriere que el uso de la terapia de trombo profilaxis y anticoagulante ante evidencia de dímero-D aumentado o trombosis arterial o venosa documentada con heparina también disminuye la mortalidad. Se debe resaltar que el principal medicamento utilizado en este estudio fue la HBPM y a dosis que consideramos profilácticas (40-60mg subcutánea día).

De la misma manera, como lo expresa Romero C. (Romero C, 2020) en el año 2020, que se han descrito un amplio rango de manifestaciones neurológicas (hasta un 57 % según las series) que incluyen desde síntomas inespecíficos como cefalea o mareos hasta cuadros más graves como disminución del nivel de consciencia, bradipsiquia o delirium en los casos severos de COVID-19 (27)

Conclusión

De acuerdo a la revisión bibliográfica se logró conocer la presentación clínica específicas de la enfermedad tratada, también el impacto que ocasiona y el riesgo que la población que está expuesta, lo que permite entender la relación covid-19, dímero d- y ferritina en caso de contagio, y sus similitudes con infecciones relacionadas al tema.

Siento la principal hipótesis la pandemia del covid-19, y gracias a la prueba del dímero d y ferritina, se puede conocer con mayor seguridad la gravedad de la enfermedad de una persona contagiada. Es necesario realizar más estudios para comprender el posible papel patogénico de la ferritina en estas condiciones. Hay muchas preguntas sin resolver en este tema, como por qué y cómo se eleva la ferritina del suero, cuál es la composición de ferritina en las diferentes enfermedades y si hay más receptores para la ferritina y cómo interactúa con ellos.

Se ha demostrado que el Dímero D es un marcador de activación de la coagulación y de la fibrinólisis muy sensible pero que no es específico para COVID-19, ya que aumenta en numerosas condiciones como por ejemplo el síndrome de distrés respiratorio, neumonías No COVID y diversos cuadros inflamatorios, entre otras. constituye un índice pronóstico relevante de mortalidad

La pandemia generada por la infección del virus SARS-CoV-2, ha causado gran impacto social y económico, impulsando varios cambios en los protocolos de atención en salud a nivel mundial, los cuales incluyen análisis de diversos casos para entender la conducta del virus que genera múltiples fallas orgánicas y que requieren tratamiento farmacológico, además pruebas rigurosas de los laboratorios, en lo referente a pruebas a la d-dímero para saber si se tiene un trastorno de coágulo en la sangre a diferencia de la q ferritina que permite comprender cuanto hierro almacena el cuerpo.

Finalmente, un aspecto destacable del SARS-CoV-2 es que existe riesgo de transmisión entre humanos, no solo cuando la persona infectada tiene síntomas, sino también en la fase presintomática y tras su curación. Por este motivo, además de las medidas de aislamiento frente a un caso sintomático, se ha recomendado también mantenerlas de forma generalizada entre individuos sin síntomas en el momento de máxima expansión de la epidemia, y hasta unas dos semanas más tras la curación y resolución de los síntomas en los casos confirmados de infección.

Recomendación

Estudiar futuros casos con la finalidad de sistematizar el análisis de sangre en todos los pacientes independientemente de su grado de afectación clínica, así como efectuar un análisis comparativo entre los exámenes de sangre iniciales versus exámenes de seguimiento durante la hospitalización de los casos que evolucionaron de forma grave, para determinar su incidencia en el pronóstico.

Motivar al estudio de la enfermedad relacionadas con pacientes varones, ya se podría ampliar en los estudios futuros observar su relación con las presentaciones clínicas más graves asociadas con el dímero.

Impulsar a los profesionales de salud a realizar las pruebas de laboratorio a los pacientes que presenten el virus con la finalidad de dar con un diagnóstico que permita salvar la vida del ser humano.

Referencias

1. E. SAP. Caracterización epidemiológica de Covid-19 en Ecuador Epidemiological. InterAm J Med Health. 2020; 3.
2. Thachil J TNGS. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Published online. 2020.
3. Wada H TJDNM. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. Published online. 2013.
4. Ruan Q YKWW. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020.
5. Tan C HYSF. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020.
6. Henry B LGPM. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med. 2019.
7. Wu Z MJ. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Pre. [Online].; 2020. Acceso 2021 de julio de 25. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

8. Yang WCQaQLea. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of infection*. 2020.
9. Cao W SLCL. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei. *medRxiv*. 2020.
10. Adhanom G. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Online].; 2020. Acceso 2021 de julio de 25. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
11. Espinoza GGMHMLC. Consenso de recomendaciones de hematología sobre el tratamiento covid-19. [Online].; 2020. Acceso 2021 de julio de 24. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/2.0-Conseso-de-recomendaciones-de-Hematolog%C3%ADa-sobre-el-tratamiento-de-COVID-19-1.pdf>.
12. Díaz M GR. Observatorio Métrico de Coronavirus de la Universidad de Pinar del Río, Cuba. *Rev Cubana Inf Cienc Salud*. Scielo. 2020; 31(3).
13. Auza C, Dorta A. La COVID-19 y los desafíos que impone para el profesional de la salud en Cuba. *Scielo*. 2020; 39(3).
14. Galicia C, Santana G, Vega A. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Med Crit*. 2021; 35(3).
15. S. GAF. Espuestas desde la salud pública a la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2. *Subana Salud Pública*. 2021; 46(1).
16. Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins. Coronavirus Resource. 22; (<https://coronavirus.jhu.edu/>).
17. The Coronavirus App. <https://coronavirus.app/>. [Online].; 2021. Acceso 20 de julio de 2021.
18. KCDC. The updates on COVID-19 in Korea as of 29 March. <http://www.cdc.go.kr/>. [Online].; 2021. Acceso 24 de 07 de 2021.
19. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020.
20. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid->

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

- 19?gclid=Cj0KCQjw0emHBhC1ARIsAL1QGNcDEd597Td1iFpy8OfBptwoPDhiGHGiXE
1D. [Online].; 2021. Acceso 2021 de JULIO de 23.
21. H. T. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. *Infectio*. 2020; 24(3).
22. El Hospital. <https://www.elhospital.com/temas/Uso-de-pruebas-especiales-para-tratar-el-COVID-19+134992>. [Online].; 2020. Acceso 25 de julio de 2021.
23. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 92.
24. Zhu J, Zhong Z, Li H, Ji P, Pang J, Li B. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(891-902).
25. Yang, X. Yuan T,. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5).
26. Levi, M. Thachil, J, Iba, T, Levy h. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020; 7(6).
27. Romero C, Díaz I, Fernández, E, Sánchez, A, Layos, A, García J. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The AL BACOVID registry. *Neurology*. 2020; 95.
28. Mao R QYHJTJLXLJe. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(667).
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, e. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study China: *Lancet*; 2020.
30. Petrilli CM JSYJ. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *medRxiv*. 2020.
31. J. T. The versatile heparin in COVID-19. *Jth JOural*. 2020.
32. Scazziota A. Heparin effects beyond antithrombotic activity. *Hematologia*. 2018;(166-167).
33. Tang NLWxSA. Los parámetros de coagulación anormales se asocian con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus nuevo. [Online].; 2020. Acceso 2021 de Julio de 26. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768>.
-

Sensibilidad y especificidad del dímero D y ferritina como indicador de gravedad en covid-19

34. Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y.. Eppur Si Muove: ferritin is essential in modulating inflammation. Clin Exp Immunol. 2018; 191(2).
35. Callejón, G, Caballero, J, Bobillo, J, Díaz J. CONTRIBUCIONES ANALÍTICAS PARA EL ESTUDIO DE PACIENTES CON INFECCIÓN COVID-19. Sanac. 2020.
36. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. J Autoimmun. 2008; 30.

©2021 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).