



NIVELES DE FERRITINA COMO SIGNO DE AGRAVAMIENTO EN LOS PACIENTES CON COVID 19.

Autores: Dra. Mailen Mariela Labrada Cruz¹, Dra. Lilianet Rosana Veliz Fernández², Dra. Liannis Martínez Anzardo ³

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Residente de Segundo Año de Bioquímica Clínica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba.

² Especialista de Primer Grado en Estomatología General Integral. Residente de Primer Año de Bioquímica Clínica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba.

³ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Residente de Primer Año de Bioquímica Clínica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba.

e-mail: mailenlabrada35@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La enfermedad COVID-19 es producida por un tipo de coronavirus, el SARS-Cov-2, que provoca primordialmente infección del sistema respiratorio, sus síntomas pueden variar desde una forma leve, hasta un cuadro severo que puede implicar el desarrollo de neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla multiorgánica y muerte. La elevación de la ferritina se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes con COVID-19. **Objetivo:** Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos de ferritina sérica en pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica de doce artículos científicos en formato



digital referentes al estudio de la ferritina en pacientes con COVID- 19. **Resultados:** Se constató que los hallazgos de laboratorio en pacientes con COVID-19 son variables en el tiempo, siendo útil la determinación de marcadores como la ferritina, pues su elevación está identificada como factor de gravedad en pacientes con esta enfermedad. **Conclusiones:** Con la presente revisión bibliográfica se logró entender mejor la relación COVID-19 y ferritina como marcador pronóstico desfavorable.

Palabras claves: ferritina, COVID-19, SARS-Cov-2.

RESUMEN

La ferritina sérica elevada ha sido identificada como un parámetro de mal pronóstico y supervivencia en pacientes con COVID-19. Algunos estudios afirman una supervivencia disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID y cifras de ferritina mayores de 1,000 ng/mL. Esto implica que la hemoglobina está disminuyendo y el grupo hemo está aumentando, por lo tanto el cuerpo acumulará demasiados iones de hierro dañinos, lo que causará inflamación en el cuerpo. Las células reaccionan al estrés debido a la inflamación, produciendo grandes cantidades de ferritina sérica para unir iones de hierro libres con el fin de reducir el daño. Esta elevación de ferritina se relaciona con la aparición de complicaciones e incluso de muerte.

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, China. Desde entonces se ha extendido rápidamente, la Organización Mundial de la Salud designó el término de enfermedad COVID-19, por su sigla en inglés, que se refiere a coronavirus disease es decir, enfermedad por coronavirus 2019, y la declaró como pandemia el 11 de marzo del 2020. 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).^{1, 2}

Algunos pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 tienen pronóstico desfavorable; sin embargo, los factores que determinan la evolución adversa todavía no se conocen con precisión. La información disponible hasta ahora sugiere que la edad y las comorbilidades, especialmente la diabetes y la hipertensión arterial, son factores principales de riesgo de COVID-19 grave. Es posible que diversos factores clínicos y bioquímicos en las primeras etapas de COVID-19 se relacionen con la gravedad de la enfermedad, incluida la evolución fatal. Se ha visto que la respuesta inflamatoria exagerada (tormenta de citoquinas) compromete, de manera directa, la función de distintos órganos, en pacientes con COVID-19 moderada a grave; el resultado final es la disfunción multiorgánica, eventualmente asociada con mortalidad.

³

La ferritina es una proteína asociada a las formas graves de la COVID 19, la principal proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro. Se produce por casi todos los organismos vivos, incluyendo las bacterias, algas, plantas superiores y animales vertebrados. En los animales se encuentra principalmente en el hígado, bazo, mucosa intestinal y médula ósea.

En los humanos, actúa como un amortiguador contra la deficiencia y la sobrecarga de hierro.^{4,5} Se encuentra en la mayoría de los tejidos como una proteína citosólica, pero pequeñas cantidades son secretadas en el suero sanguíneo, donde funciona como un portador de hierro. La ferritina plasmática de la sangre, es también un marcador indirecto de la cantidad total de hierro almacenado en el cuerpo.

La ferritina es un complejo proteínico globular que consta de 24 subunidades proteínicas que forman una nanocaja con múltiples interacciones metal-



proteína. Está constituida por una capa externa de proteína soluble, la apoferritina, y un interior compuesto por hidroxifosfato férrico. La ferritina que no se combina con el hierro se llama apoferritina, y tiene un peso molecular de 430 000 a 480 000 daltons; la molécula con el hierro se denomina ferritina, y tiene un peso molecular de 900 000 daltons. Su vida media es de aproximadamente 50 a 75 horas. En el humano se encuentra presente en grandes concentraciones en el hígado, el bazo, la médula ósea y el músculo esquelético. Pero también ha sido identificada en muchos otros tejidos en casi todas las células corporales, incluyendo los leucocitos, el plasma e incluso tejidos neoplásicos (como marcador tumoral).

Con el desarrollo de estudios de radioinmunoanálisis altamente sensibles se pudo demostrar recientemente la presencia de pequeñas cantidades de ferritina presentes en el plasma de personas normales. Posteriormente se demostró que existe una estrecha relación entre el tamaño de los depósitos de hierro corporales y la concentración de ferritina en el plasma. La ferritina plasmática es secretada por todas las células corporales productoras de ferritina y difiere de la ferritina tisular en que es parcialmente glicosilada y exenta casi totalmente de hierro. De tal manera que la ferritina plasmática no aumenta el hierro sérico a menos que exista una necrosis hepatocelular. En la actualidad es considerada como la principal prueba para detectar estados de deficiencia o de sobrecargas de hierro corporal. Cada microgramo de ferritina plasmática por litro equivale a 8 a 10 mg de hierro de depósito. La ferritina plasmática refleja el tamaño del depósito corporal de hierro. Su principal destino es el hepatocito y no las células eritroides inmaduras. ⁶

La ferritina, como ya se ha planteado, es una proteína que almacena hierro en las células, el hierro es necesario para la producción de glóbulos rojos sanos, los glóbulos rojos transportan oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo. El hierro también es importante para la salud de los músculos y el funcionamiento de la médula ósea y los órganos. El exceso o la insuficiencia de hierro pueden causar problemas de salud graves si no se tratan. Algunos de los síntomas de un exceso de hierro son: piel pálida, debilidad, cansancio,



mareos, dificultad para respirar, taquicardia, son variables, y pueden empeorar, y aparecer otros como dolor abdominal, dolor articular y pérdida de peso.

El valor normal de ferritina en hombres es de 12 a 300 nanogramos por mililitro (ng/mL) y en mujeres, de 12 a 150 ng/mL. Estos rangos son mediciones comunes para los resultados de estos exámenes. Los rangos de los valores normales pueden variar ligeramente entre diferentes laboratorios. Algunos laboratorios utilizan diferentes mediciones o analizan muestras diferentes.^{7,8} También se han descrito valores en el rango de 24 a 336 microgramos por litro para los hombres, y de 11 a 307 microgramos por litro, para las mujeres.⁹

Según investigadores de la Universidad Estatal de San Petersburgo en Rusia, los elevados niveles de ferritina pueden indicar una enfermedad grave por Covid 19. De acuerdo con sus hallazgos, las concentraciones elevadas de esta proteína están asociadas con una mayor producción de moléculas de señalización especiales, lo que puede conducir a complicaciones y a la muerte.¹⁰

El experto líder mundial en investigación, tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes es el científico Yehuda Shoenfeld. El profesor Shoenfeld señaló que el síndrome hiperferritinémico se estudió a fondo hace un tiempo: "Ya hemos publicado los datos sobre esta afección clínica. En el 50% de los casos, los pacientes con niveles de ferritina excepcionalmente altos mueren. De hecho, lo que estamos presenciando en la actualidad con la nueva infección por coronavirus es una reminiscencia de la situación con el síndrome hiperferritinémico".

La ferritina es una importante proteína intracelular de almacenamiento de hierro en todos los organismos como ya se ha descrito. Se une a los iones



libres del oligoelemento, neutralizando sus propiedades tóxicas y aumentando su solubilidad, en su forma soluble, el cuerpo es capaz de gastar hierro según lo necesite, en particular para la regulación del metabolismo del oxígeno celular.

Los niveles de ferritina, si están bajos, dan lugar a menores concentraciones de hierro y a una anemia por carencia de hierro. Los niveles elevados de ferritina, o hiperferritinemia, indican la presencia de virus y bacterias en el cuerpo. La hiperferritinemia también puede ser causada por una mutación genética. En este caso, provoca trastornos neurológicos y problemas de visión.

Estudios recientes de científicos italianos han demostrado que la ferritina es capaz de activar los macrófagos. Estos últimos son un tipo de glóbulos blancos del sistema inmunológico que desempeña un papel fundamental en la inmunidad innata, siendo la primera línea de defensa del cuerpo.

Esto se pone de manifiesto en la hiperferritinemia en pacientes con shock séptico, el síndrome antifosfolípido catastrófico y otras condiciones médicas caracterizadas por la activación de los macrófagos. Científicos de China y Estados Unidos han informado de observaciones similares.

Los macrófagos, una vez activados, comienzan a secretar citoquinas. Estas, son una categoría de moléculas de señalización que median y regulan la inmunidad. En bajas concentraciones son seguras para el cuerpo, y ayudan a protegerlo contra virus y bacterias. A niveles altos se desarrolla la llamada tormenta de citoquinas, que puede ser letal para la mitad de los pacientes, especialmente para los ancianos, también detalló Shoenfeld. Por lo tanto, la hiperferritinemia se ha asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y resultados adversos, incluyendo Covid 19.



Este científico identificó de igual forma, otro indicador importante de la activación de los macrófagos y una alta probabilidad de complicaciones. Este es el marcador CD 163. En el Laboratorio del Mosaico de Autoinmunidad de la Universidad de San Petersburgo, los científicos están buscando una manera de reducir los niveles de ferritina en circulación. Además, están estudiando posibles métodos para inhibir la síntesis de CD 163 y otras moléculas de señalización de macrófagos mediante anticuerpos. Actualmente se está realizando un trabajo similar en todo el mundo. ¹¹

En el Hospital San Ángel Inn Universidad, México, se realizó un estudio y se descubrió que las personas con COVID-19 grave y muy grave exhibieron un aumento en el nivel de ferritina sérica, siendo la ferritina sérica en el grupo COVID-19 muy grave significativamente más alta que en el grupo COVID-19 grave. De acuerdo con esto, otro estudio reveló que en los pacientes que murieron por COVID-19, los niveles de ferritina fueron altos al ingreso hospitalario y durante toda la estadía en el hospital. Los valores medios de los niveles séricos de ferritina después del día 16 de hospitalización excedieron el límite superior de detección en estos pacientes, lo que sugiere que los niveles de ferritina aumentaron sin parar.

La ferritina sérica media es el parámetro bioquímico que se toma para ese estudio, ya que un valor más alto se asocia independientemente a Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), mortalidad y COVID-19 grave. La ferritina parece mostrar no sólo una función inmunomoduladora, sino también una actividad inflamatoria que culmina con la inducción de la expresión de diferentes mediadores inflamatorios, incluida IL-1 β . La Linfocitosis Hemofagocítica Secundaria (SHLH) es una condición de hiperinflamación caracterizada por una tormenta de citoquinas que causa falla fatal de múltiples órganos. Esta condición se desencadena con mayor



frecuencia por infecciones virales, lo que podría conducir a una hipótesis de que el SARS-CoV-2 induce este síndrome hiperinflamatorio.

Semejanzas clínicas, de laboratorio y automáticas se pueden establecer entre COVID-19 y síndromes hiperferritinémicos, donde se aprecia la elevación de ferritina que oscila de 300 a 5,000 ng/mL, asimismo se aprecia hipercitoquinemia, fiebre en la mayoría de los casos, coagulación intravascular diseminada, síndrome de distrés respiratorio agudo y leucopenia en algunos casos como manifestaciones graves de COVID-19. Además de una secreción activa durante la reacción inflamatoria, un componente principal de la ferritina sérica deriva de la muerte celular y, en particular, de la muerte de las células hepáticas. Una vez liberada, la ferritina pierde parte del contenido interno de hierro, dando lugar a niveles séricos extremadamente altos de "hierro libre". Parece que el exceso de circulación de "hierro libre" detectable durante la fase severa en condiciones inflamatorias puede deteriorar la reacción inflamatoria con la capacidad particular de inducir un marcado estado procoagulante. ^{1,12}

En Cuba no se reportan estudios específicos de la asociación de ferritina sérica elevada con el agravamiento de la Covid 19.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos de ferritina sérica en pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica para desarrollar un análisis crítico reflexivo del contenido de documentos. La búsqueda fue realizada en las bases de datos SciELO y Google académico. Tras la identificación de los estudios pre-seleccionados, se llevó a cabo la lectura de doce artículos



científicos teniendo en cuenta los títulos, resumen y palabras clave ferritina, mortalidad y Covid 19.

CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica indicó que los niveles séricos de ferritina por encima de 1,000 ng/ml es un marcador pronóstico desfavorable en los pacientes con Covid 19, que evolucionan a la gravedad siendo internados en las unidades de cuidados intensivos ocasionando la muerte en muchos de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ictvonline.org/ taxonomy, International Committee on taxonomy of viruses (ICTV). [Internet]. [Access 5 February of 2020] Available in: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2018; 24 (6): 490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
3. Almeidaa JR. Universidade Federal Fluminense. Niveles Séricos de Ferritina en el Momento de la Internación en Pacientes con COVID-19 como Predictores de Mortalidad. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 25(2):1-6
4. Casiday, Rachel; Frey, Regina. «Iron Use and Storage in the Body: Ferritin and Molecular Representations». Department of Chemistry, Washington University St. Louis.
5. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta* 1800 (8): 760-9. August.
6. Qué significa tener la ferritina alta y cómo bajarla. *Blog SaludOnNet*. 16 de septiembre de 2018.
7. Brittenham GM. Disorders of iron homeostasis: iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al, eds. *Hematology:*



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



Basic Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: chap 36.

8. Camaschella C. Microcytic and hypochromic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020: chap 150.

9. <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/ferritin-test/about/pac-20384928>.

10. <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-altos-niveles-ferritina-pueden-indicar-complicaciones-covid-19-20200422185532.html>.

11. <https://www.infobioquimica.com/new/2020/05/04/los-altos-niveles-de-ferritina-pueden-indicar-covid-19-grave>.

12. Galicia GC, Santana HGP, Vega S. E. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Med Crit*. 2021; 35(3):121-129. Doi: 10.35366/100000.