



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MÉDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD**

**“ASOCIACIÓN DE FERRITINA DE INGRESO Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD POR COVID – 19, INGRESADOS EN TERAPIA INTENSIVA EN
HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD”**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

P R E S E N T A :

CESAR GALICIA GARCIA

ASESOR DE TESIS

**DRA. GABRIELA PATRICIA SANTANA HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA
HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD.**

Ciudad de México, Julio de 2020.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

1. ANTECEDENTES.....	0
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. HIPÓTESIS	21
5. METODOLOGÍA	21
5.1. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	21
5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	21
5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	22
5.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES.	23
5.5. PROCEDIMIENTO.....	24
5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
5.7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	25
5.8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	25
6. RESULTADOS	26
7. DISCUSIÓN.	33
8. CONCLUSIÓN.....	39
BIBLIOGRAFÍA	40

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México por cobijar y respaldar mi camino en el ámbito de la enseñanza y el aprender durante mi formación como especialista.

Al Hospital San Ángel Inn Universidad por incluirme en el núcleo selecto de médicos residentes y futuros especialistas del país, por darme la oportunidad de aprender cada uno de los conocimientos, destrezas y habilidades adquiridas durante mi formación a través de su enseñanza.

A la Dra. Gabriela Patricia Santana Hernández por su apoyo incondicional y constante. Por su orientación, comprensión y paciencia durante la elaboración de este trabajo de tesis. Sobre todo, agradezco por su amistad y confianza brindada durante este gran camino de mi formación como especialista, quien me enseñó que la residencia no se trata solo de aprender si no de disfrutar lo que se aprende.

A mis padres y hermanos por ser siempre mi motor de vida. Por darme el apoyo, confianza e impulso para seguir adelante y jamás desistir de mi sueño. Por estar siempre pendiente de mi persona y estado de ánimo. Por ser el eslabón más importante en mi vida y enseñarme que cada día se aprende algo nuevo, que la vida no es fácil y lo realmente difícil es lo que nosotros queremos que así lo sea.

A mis amigos por estar siempre a mi lado, por siempre creer en mí e incentivarme a salir adelante. Por siempre estar pendiente y por permitir no desistir de mi objetivo final, por ser un apoyo incondicional y sincero.

DEDICATORIA

Dedico ese logro al ser mas divino del universo a Dios por ser mi guía espiritual y de salvación.

A mis Padres Rosa María y Raúl, así como a mis hermanos por ser mi motor de vida y por estar eternamente en todos mis proyectos.

A mis amigos por apoyarme en tomar el reto de hacer lo que realmente me gusta y así lograr mi objetivo profesional, por demostrarme que la distancia no termina con las relaciones, si no las fortalece y por creer, confiar y admirar mi trabajo y labor como ser humano y profesionista.

Al paciente crítico por ser mi fuente inagotable de conocimiento, experiencia y enseñanza, por aceptar el reto de ser atendido y mejorar su estado de salud, anímico y mental.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Se ha estudiado la asociación de ferritina sérica como parámetro de mal pronóstico y sobrevida en pacientes con COVID -19.

Estudios afirman una sobrevida disminuida y mal pronóstico en pacientes con COVID y cifras de ferritina mayores de 1000ng/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 y aumentará la proteína C-reactiva y la albúmina.

Las células reaccionan al estrés debido a la inflamación, produciendo grandes cantidades de ferritina sérica para unir iones de hierro libres para reducir el daño.

JUSTIFICACIÓN: Realizar este trabajo va a permitir apreciar la asociación entre el valor de ferritina y la mortalidad en pacientes con enfermedad por Covid – 19 y así poder predecir e incidir de ser posible, en el tratamiento y evolución de estos pacientes, como objetivo primordial. En un futuro, de ser posible, con la identificación temprana de los pacientes graves, las maniobras y tratamiento instaurados, se logrará disminuir los días de estancia en terapia intensiva, estancia intrahospitalaria, días asociados a ventilador, y en conclusión todo lo relacionado con los gastos en salud que esto pudiera generar.

OBJETIVOS: Determinar la magnitud de la asociación de los valores de ferritina sérica de ingreso y la mortalidad de pacientes con enfermedad por COVID - 19.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio de corte transversal, retrospectivo y descriptivo. Incluyó a 48 pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva, diagnosticados con enfermedad por COVID-19, en el Hospital San Ángel Inn Universidad; en los cuales, una vez seleccionados los pacientes se llevo a cabo la recolección de la base de datos, estableciendo parámetros demográficos y determinando variables estadísticas como su distribución en la curva de normalidad, determinándose la media y desviación estándar, en variables continuas, posterior a lo cual se llevó a cabo como medida de asociación, un análisis de dispersión mediante la prueba de Shapiro Wilk, y una prueba de hipótesis U de Man Whitney para reducir los errores estadísticos.

RESULTADOS:

Análisis de dispersión y prueba de hipótesis por mortalidad

Para realizar un análisis comparativo de las variables continuas entre grupos se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva donde se obtuvieron los valores de la media por mortalidad para ferritina. De manera general, se observa diferencias entre grupos; por ejemplo, los valores de ferritina son en promedio mucho mayor para los pacientes que presentaron mortalidad, que la mortalidad observada con valores menores. De manera observacional los valores promedio

en las otras variables son similares; no obstante, para corroborar esto se consideró un análisis de dispersión mediante la prueba de Shapiro Wilk. Esto último se realizó debido a que el grupo de pacientes con mortalidad era menor a 20 pacientes. De manera global, se observó una distribución no paramétrica en las variables con relación a la mortalidad. Por lo tanto, se llevó a cabo una prueba de hipótesis U de Man Whitney para reducir los errores estadísticos; además, esto considera también la cantidad de muestra trabajada. No obstante, sí se presentan diferencias significativas en los valores de ferritina y la mortalidad.

CONCLUSIÓN: Mediante los criterios de los estudios realizados se puede apreciar que los pacientes incluidos en este estudio cumplen con la característica de asociación de mayor mortalidad con valores de ferritina mayores de 1000 ng/ml. siendo estos pacientes los que ameritaron mayor soporte vital y ventilatorio, debido a lo obtenido en este estudio se puede inferir que aquellos pacientes con niveles de ferritina sérica ≥ 1000 ng/ml, pueden catalogarse como aquellos pacientes que requerirán mayor vigilancia durante su estancia hospitalaria por el alto riesgo de complicaciones que pudieran desarrollar, contando con la ferritina al ingreso como un posible indicador de gravedad asociada, para así mantener una vigilancia estrecha y rápida identificación de las posibles complicaciones conforme a su aparición, todo esto con el objetivo de intentar disminuirlas en lo posible, y así disminuir la mortalidad en estos pacientes

1. Antecedentes

Introducción.

A finales de 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, lo que resulta en una pandemia. La Organización Mundial de la Salud designó el término de enfermedad COVID-19 (es decir, enfermedad por coronavirus 2019) 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].

Los coronavirus se encuentran ampliamente distribuidos e infectan humanos, mamíferos y aves, pueden ocasionar enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. De acuerdo con el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, pertenecen al orden Nidovirales, familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae, esta última consta de cuatro géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Se denominan coronavirus por la apariencia que dan bajo el microscopio electrónico parecido a una corona. Son virus envueltos, con un diámetro aproximado de 125 nm, genoma ARN de cadena simple, sentido positivo. Se considera el genoma más grande de los virus ARN con un tamaño de 26-32 kilobases, codifica cuatro proteínas estructurales que incluyen glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y

nucleocápside (N) y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral como es la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN. Sobre la base de secuencias genéticas se sabe que todos los coronavirus humanos probablemente tienen un ancestro común, usan reservorios naturales o intermediarios en animales y tienen la capacidad de cruzar la barrera entre especies [1,2,3, 4].

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-acidoacetil siálico, e ingresan a la célula a través de una vía endosómica y/o no endosómica; una vez ingresado, se libera 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 de ARN subgenómicos se producen las proteínas estructurales que posteriormente serán ensambladas y se libera el virión a través de exocitosis al espacio extracelular.

La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmune, especialmente bajo hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos que contribuyen a la tormenta de citoquinas. Se ha informado que los resultados fatales por COVID-19 están acompañados por el síndrome de tormenta de citoquinas, por lo tanto, se ha sugerido que la gravedad de la enfermedad depende del síndrome de tormenta de citoquinas.

Muchas personas con diabetes presentan niveles elevados de ferritina sérica y se sabe que enfrentan una mayor probabilidad de experimentar complicaciones graves por COVID-19 sobre esta base, revisamos brevemente la evidencia que respalda la hipótesis de que los niveles de ferritina podrían ser un factor crucial que influye en la gravedad y mortalidad de COVID-19 [1,36].

En un estudio con 20 pacientes con COVID-19, 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 COVID19 muy grave significativamente más alta que en el grupo COVID-19 grave (1006.16 ng / ml [RIC: 408.265-1988.25] vs 291.13 ng / ml [RIC: 102.1-648.42], respectivamente) 7) 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.

Además, Chen et al. analizó las características clínicas de 99 pacientes, de los cuales 63 tenían ferritina sérica muy por encima del rango normal. Se encontraron niveles elevados de ferritina también en autopsias de 12 pacientes cuya causa de muerte fue infección por SARS-CoV-2. Un análisis de la sangre periférica de 69 pacientes con COVID-19 grave reveló niveles elevados de ferritina en comparación

con pacientes con enfermedad no grave. Por lo tanto, se concluyó que los niveles de ferritina sérica estaban estrechamente relacionados con la gravedad de COVID-19. [6].

Finalmente, hallazgos de laboratorio en pacientes con enfermedad severa. COVID-19 mostró datos consistentes con la tormenta de citoquinas que implica marcadores inflamatorios elevados, incluida la ferritina, que se ha asociado con enfermedades críticas y potencialmente mortales.

Una posible estrategia para disminuir los niveles de ferritina podría ser el tratamiento con quelantes de hierro. La deferoxamina puede ser un buen candidato, ya que es un quelante de hierro no tóxico clínicamente aprobado por la FDA y es eficaz para la terapia de quelación de hierro a largo plazo en la beta-talasemia y otras enfermedades relacionadas con la sobrecarga de hierro [8].

Las manipulaciones que disminuyen el hierro en la dieta también deben considerarse, ya que se ha demostrado que modifican los niveles séricos de ferritina. Por lo tanto, pensamos que esto podría reducir la exacerbación de COVID-19, especialmente en individuos con morbilidades que maldicen con niveles elevados de ferritina como la diabetes [16].

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa emergente que ha sido declarada una emergencia de salud pública mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde su inicio en Wuhan, China, se han

registrado más de 12,206,524 casos y 549,429 muertes en todo el mundo. Siendo en México 370,712 casos y 41,908 muertes hasta la segunda semana de julio del 2020. Aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 tiene una enfermedad leve similar a la gripe o puede ser asintomática, una pequeña proporción de pacientes desarrolla neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla multiorgánica e incluso puede morir. La razón por la cual algunas personas se enferman gravemente, mientras que otras no, sigue siendo un enigma sin resolver. Se han propuesto comorbilidades y marcadores de laboratorio para el riesgo [1].

El espectro clínico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es amplio, incluye desde casos asintomáticos hasta neumonías graves e incluso la muerte. Las características clínicas de los primeros 425 casos confirmados tenían una mediana de edad de 59 años, con rangos en 15 a 89 años, 56% eran hombres, y en un inicio no se reportó ningún menor de 15 años. Antes del primero de enero 69% de los pacientes que presentaron neumonía tuvieron exposición a los mercados húmedos de Wuhan; sin embargo, en el transcurso de los días la asociación fue disminuyendo e incrementaron el número de casos con antecedentes de contactos con enfermos e incluso con personas asintomáticas, de igual forma se reportó un incremento de casos en personal de salud.

Se demostró la transmisión de una persona a otra y se sabe que el mecanismo de transmisión es mediante gotas respiratorias y contacto cercano, la transmisión fecal-

oral también se ha sugerido y recientemente se ha propuesto un mecanismo de transmisión vertical.

Se estima un número básico de reproducción R_0 de 2.2 (95% IC, 1.4 a 3.9), lo que nos indica que por cada persona infectada habrá transmisión a otras 2.2 personas (número similar al de la influenza). El periodo de incubación varía de dos a 21 días, con mayor frecuencia entre tres y siete días.

Los síntomas que se han reportado en particular son fiebre, tos seca, disnea, mialgias y fatiga, menos frecuente confusión, cefalea, dolor faríngeo, rinorrea, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Con respecto a estudios de laboratorio se observan leucocitos en valores normales o bajos, linfopenia, elevación de enzimas hepáticas, y elevación de enzimas musculares. Las radiografías de tórax muestran afectación intersticial, más notable en el pulmón periférico. En el caso de las tomografías se define mejor la afectación pulmonar con imágenes en vidrio despulido y áreas de consolidación segmentarias en ambos pulmones, aunque un estudio de imagen normal no descarta la infección y hasta el momento se desconocen las secuelas imagenológicas a largo plazo.[14,16,17].

Los informes sugieren que entre las personas infectadas con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), hasta el 20 % desarrolla una enfermedad grave que requiere hospitalización Aunque las tasas varían, entre los que están hospitalizados, hasta una cuarta parte necesita admisión en la unidad de

cuidados intensivos (UCI), lo que representa aproximadamente del 5 al 8 % de la población infectada total [6,13].

Factores de riesgo para la progresión.

La edad parece ser el principal factor de riesgo que predice la progresión a SDRA. Las comorbilidades, fiebre alta (≥ 39 ° C), antecedentes de tabaquismo y características de laboratorio seleccionadas también predicen la progresión y la muerte por COVID-19. Es importante destacar que los adultos de cualquier edad pueden desarrollar enfermedades graves y experimentar resultados adversos, especialmente aquellos con comorbilidades. Se proporcionan detalles adicionales sobre el riesgo de progresión de la enfermedad por separado. [10,17,18,23].

Los hallazgos de laboratorio en pacientes críticos (por ejemplo, leucopenia, linfopenia, leucocitosis, dímero D elevado, lactato deshidrogenasa y ferritina, procalcitonina normal o baja) son inicialmente modestos y similares a aquellos con enfermedad más leve, aunque el nivel de procalcitonina puede ser más elevado y linfopenia más profunda en pacientes críticos [6,8,24].

Algunos pacientes con COVID-19 grave tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exuberante, similar al síndrome de liberación de citocinas (SRC), con fiebres persistentes, marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., Dímero D, ferritina, interleucina-6) y citocinas proinflamatorias elevadas. ; estas anomalías de laboratorio se han asociado con mal pronóstico [27].

Hay cada vez más pruebas de que en pacientes críticos, hay características de hiperinflamación, que consisten en proteína C reactiva en suero (PCR) elevada, procalcitonina (PCT), dímero D e hiperferritinemia. Estos hallazgos sugieren un papel posiblemente crucial de una tormenta de citoquinas en la fisiopatología de COVID-19.

Los biomarcadores de laboratorio para pronosticar la gravedad de COVID-19 son esenciales en una pandemia, porque la asignación de recursos debe planificarse cuidadosamente, especialmente en el contexto de la preparación del soporte respiratorio.

Los marcadores inespecíficos de inflamación (p. Ej., Proteína C reactiva [PCR], ferritina) están universalmente elevados en el SARS COV-19 cuando se miden, las citocinas inflamatorias (p. ej., interferón gamma, interleucina [IL] -6, IL-10, IL-2R alfa soluble) también están elevadas. 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 SARS COV-19 [24,25,27,29,34,37].

Los niveles elevados de PCR sérica, PCT, dímero D y ferritina sérica se asociaron con un resultado pobre compuesto aumentado que comprende mortalidad, en pacientes con COVID-19, ARDS y la necesidad de atención en la unidad de cuidados intensivos. La estimación del efecto no se modificó significativamente por sexo, edad, enfermedad cardiovascular, diabetes y EPOC.

En la fase de hiperinflamación sistémica de COVID-19 propuesta por Siddiqi y Mehra. Hay una elevación significativa de las citocinas y biomarcadores inflamatorios, como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), PCR, ferritina, PCT y dímero D Esta etapa consiste en la manifestación más severa de la tormenta de citoquinas, en la cual la hiperinflamación excesiva puede conducir al colapso cardiopulmonar y la falla multiorgánica. (35,36).

Dentro de los marcadores descritos la PCR, una proteína inflamatoria de fase aguda producida por el hígado, ha mostrado elevación en los procesos inflamatorios durante la enfermedad de COVID-19 grave y la necesidad de atención en la UCI, pero no se ha relacionado con mortalidad. (37)

Otro marcador propuesto, un precursor peptídico de la hormona calcitonina, es la procalcitonina (PCT) sin embargo en estudios anteriores, se ha observado que las infecciones virales dificultan la producción de PCT debido a la producción de interferón, esto explica por qué las concentraciones séricas de PCT siguen siendo normales en casos no complicados de COVID-19,

y los valores elevados pueden indicar coinfección bacteriana en casos severos. Motivo por el cual se asocia una PCT sérica elevada con mortalidad en COVID-19 grave. Nuestro análisis SROC mostró el valor diagnóstico del suero PCT \bullet 0.5 mg /

L para un mal resultado compuesto en COVID-19 (88% de sensibilidad, 68% de especificidad, LR + 2.7 y LR- 0.2). (45 - 48).

En un estudio, también encontramos que un dímero D elevado se asoció con un aumento del mal resultado, especialmente la mortalidad y el COVID-19 grave. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) podría inducir la disfunción del sistema hemostático, lo que lleva a un estado hipercoagulable, una condición que comúnmente encontramos en la sepsis. (49,50)

La evidencia reciente de disección de patología pulmonar ha mostrado oclusión y formación de microtrombosis en pequeños vasos pulmonares de pacientes críticamente enfermos con COVID-19. 51 Sin embargo, la etiología del nivel elevado de dímero D en suero es multifactorial y queda por establecer el valor de corte óptimo del dímero D elevado en pacientes con COVID-19. Está claro que la coagulopatía asociada a COVID-19 merece un énfasis distinto y un tratamiento especial. De acuerdo con la directriz de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Los pacientes con COVID-19 con niveles marcadamente elevados de dímero D pueden requerir hospitalización, a pesar de la gravedad de la presentación clínica. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda una dosis profiláctica de un anticoagulante para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19.

En este estudio se toma la ferritina sérica ya que un valor más alto es asociado independientemente con SDRA, mortalidad y COVID-19 grave.

La ferritina es una proteína de almacenamiento de hierro intracelular importante y la relación entre sus dos subunidades, H y L, puede variar dependiendo del tipo de tejido y el estado fisiológico de la célula [13].

La ferritina H parece mostrar no solo una función inmunomoduladora [14 , 15] pero también una actividad inflamatoria que culmina con la inducción de la expresión de diferentes mediadores inflamatorios, incluida IL-1 β .

Lo anterior debido a que se desarrolla un “síndrome de tormenta de citoquinas”, esto puede conducir a la noción de la presencia de linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) en COVID-19.

La linfocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco conocido que se caracteriza por una elevadísima y mortal concentración de citoquinas plasmáticas. La SHLH se caracteriza por fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. El score utilizado para SHLH considera 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 $p < 0,001$)

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 SARS-CoV-2 que induce este síndrome hiperinflamatorio.

El término general " síndromes hiperferritinémicos " abarca cuatro afecciones clínicas, que incluyen el síndrome de activación de macrófagos (MAS), la enfermedad de Still de inicio en adultos (AOSD), el síndrome catastrófico antifosfolípido (CAPS) y el shock séptico, todos caracterizados por una ferritina sérica alta y una hiperinserción potencialmente mortal sostenida por una tormenta inflamatoria de citoquinas que eventualmente conduce a la falla de múltiples órganos. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró COVID-19, la enfermedad asociada al nuevo coronavirus denominado brote de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), una pandemia. [1]

Actualmente, una cantidad considerable de pacientes con COVID-19 está experimentando neumonía intersticial severa, posiblemente terminando con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y sistémica en Síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS). Esta forma grave de COVID-19 comparte varias características clínicas y de laboratorio con las cuatro entidades mencionadas anteriormente y actualmente incluidas en la definición de "síndromes

hiperferritínicos ". Este concepto puede guiar y apoyar las opciones terapéuticas ya que todas estas entidades responden a un enfoque similar que consiste en agentes inflamatorios e inmunomoduladores como glucocorticoides, Ig IV, ciclosporina, inhibición de IL-1 e IL-6 [1 , 2] La plasmaféresis o el bloqueo de IL-18 también pueden considerarse [1,2,3].

Algunos resultados preliminares son el beneficio de los efectos de tocilizumab en COVID-19 [4 4] y recomendaciones actuales [5 5] abogan por su uso en aquellos pacientes que evolucionan hacia la etapa más grave de la enfermedad caracterizada por un hiperinsumo sistémico extrapulmonar inflamatorio. [66]

La idea de una tercera etapa posterior de COVID-19 como el resultado dramático de una abrumadora tormenta de citoquinas [7 7] se ve reforzado por la observación del aumento del nivel de diferentes moléculas que incluyen IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor de crecimiento de broblastos (FGF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IFN γ , factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interferón γ - proteína inducible (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1), macrófagos en proteína aminaria 1 alfa (MIP1A), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral (TNF α) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) [8 , 9]

Especialmente en casos severos, IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α parece ser extremadamente y signi fi no se ha descrito la elevación de IL-6 en pacientes sin supervivencia [8,9,10].

Similitudes clínicas, de laboratorio y automáticas: COVID-19 vs síndromes hiperferritinémicos

Las principales características clínicas y de laboratorio que caracterizan a los pacientes con síndromes hiperferritinémicos se describen tabla 1. En la cual se aprecia la elevación de ferritina que oscila de 300 a 5000 ng/ml, así mismo se aprecia hipercitoquinemia, fiebre en la mayoría de los casos, coagulación intravascular diseminada, síndrome de disestres respiratorio agudo y leucopenia en algunos casos, como manifestaciones graves de COVID-19. Como ya se mencionó, además, otras características hacen que COVID-19 sea similar a los miembros de los síndromes hiperferritinémicos, al menos en algunas de sus etapas: linfopenia, número reducido de NK y actividad anormal de pruebas de función hepática, coagulopatía y, por supuesto, hiperferritinemia [1,11].

tabla 1.

Anormalidades clínicas y de laboratorio de los «síndromes hiperferritinémicos» y pacientes con infección grave por COVID-19 (modi fi ed. de Rosario C. et al. [1]).

	COVID 19 SEVERO	SHOCK SEPTICO	AOSD	MAS	CPAS
HIPERFERRITINEMIA	++	++	+++	+++	++
RANGO DE FERRITINA ng/ml.	> 300 (300 - 5000)	> 300 (300 - 5000)	> 300 (incluso > 5000)	> 300 (incluso > 10,000)	> 300 (300 - 5000)
HIERCITOQUINEMIA	+++	+++	+++	+++	+++
INFECCION COMO DESENCADENATE	+++	+++	++	++	++
FIEBRE	+++	+++	+++	+++	++
FALLA ORGANICA MULTIPLE	+++	+++	+++	+++	+++
SDRA	+++	+	+	+	+
HEPATOMEGALIA	NR	raro	+++	++	NR
ESPLENOMEGALIA	NR	raro	+++	++	NR

HEMOFAGOCITOSIS	NR	+	+	+++	NR
TROMBOCITOPENIA	+/-	+	-	+	+
ANEMIA	+	+	+	+	+
LEUCOPENIA	++	+	-	++	NR
ANK BAJA/AUSENTE	+	+	+	+	NR
IL2R> 2400 U/ml	+	+	+	+	NR
HIPER TG	NR	+	-	++	NR
FUNCION HEPATIA NORMAL	++	++	++	++	++
COAGULOPATIA	++	++	+	++	+++
ESR/CRP (↓↑)	+++ (↑ESR↑CRP)	+++ (↑ESR↑CRP)	+++ (↑ESR↑CRP)	+++ (↑ESR↑CRP)	+++ (↑ESR↑CRP)

MAS: Síndrome de activación de macrófagos, AOSD: Enfermedad de Still de inicio en adultos, CPAS; Síndrome catastrófico antifosfolípido, SDRA; Síndrome de dificultad respiratoria aguda; NK; Asesino natural, Sol IL-1R; Receptor de interleucina-2 soluble, TG; Triglicéridos, VSG; Velocidad de sedimentación globular, CRP; Proteína C reactiva.

La hiperferritinemia es el sello distintivo de los "síndromes hiperferritínemicos" y a lo largo de la última década, cada vez más pruebas respaldan la idea de que la ferritina de alta circulación puede no solo reflejar una respuesta de fase aguda pero también juega un papel crítico en la inflamación [12].

La hiperferritinemia caracteriza varias enfermedades autoinmunes donde puede desempeñar un papel patogénico debido a sus propiedades inmunomoduladoras. El origen de la ferritina sérica circulante durante las condiciones inflamatorias aún se debaten. In vitro Los experimentos demostraron que la ferritina podría ser secretada activamente por los hepatocitos así como por macrófagos a través de una vía no clásica. Por lo tanto, es probable que en "síndromes hiperferritínemicos" la activación de macrófagos podría contribuir activamente a la producción de ferritina.

En un estudio previo, demostramos que en los niveles séricos de ferritina no solo están correlacionados con la actividad de la enfermedad, sino también con la activación de los macrófagos.

Curiosamente, en un estudio muy reciente que describe una cohorte de 39 pacientes hospitalizados con COVID-19, se encontraron niveles séricos de ferritina significativa correlacionada con la gravedad de la enfermedad.

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 "hierro libre" detectable durante la fase severa en condiciones inflamatorias, pueden deteriorar la reacción inflamatoria con la capacidad particular de inducir un marcado estado procoagulante[22].

Esta capacidad está relacionada con cambios en la morfología de los glóbulos rojos e inducida por "hierro libre" capaz de favorecer la producción de radicales hidroxilo. El estrés oxidativo en los glóbulos rojos puede inducir la producción de coágulos densos responsables del desarrollo del accidente cerebrovascular debido a la capacidad de quelación de hierro para reducir la respuesta inflamatoria a través de una reducción de la producción y para promover una actividad antiviral, la utilidad de este enfoque terapéutico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se ha abordado recientemente en un ensayo clínico sobre el uso de Desferal

(Deferoxamina, un medicamento capaz de unir hierro en caso de "sobredosis de hierro") actualmente está en curso en IRÁN en pacientes con infección leve a severa por COVID-19.

De manera interesante, la DIC (coagulopatía intravascular diseminada) también es una complicación importante de los otros síndromes hiperferritinémicos, incluido el la enfermedad de Still de inicio en adultos, el síndrome de activación de macrófagos, el síndrome catastrófico antifosfolípido y el shock séptico, los cuales en la inflamación induce una mayor coagulación por los diferentes efectos. Activando el sistema de coagulación en cascada y regulando a la baja los mecanismos anticoagulantes [29].

Otras similitudes entre " síndromes hiperferritinémicos " y la infección grave por SARS-CoV-2 se revelan a partir de las pocas autopsias en pacientes con COVID-19 informados hasta ahora. Las características macroscópicas en las autopsias incluyen pleuresía, pericarditis, consolidación pulmonar, edema pulmonar, hallazgos microscópicos incluyen daño alveolar con infiltrados compuestos principalmente por monocitos y macrófagos, pero linfocitos mínimos en infiltración y células gigantes multinucleadas junto con grandes neumocitos atípicos.

La afectación cardíaca en forma de miocarditis también se ha descrito del mismo modo, la pleuresía, la pericarditis y la miocarditis se han descrito en gran medida en pacientes con la enfermedad de Still de inicio en adultos y

el síndrome de activación de macrófagos. Se han publicado algunas recomendaciones y pautas para realizar autopsias de forma segura en pacientes con COVID-19, pero la literatura sobre este aspecto sigue siendo pobre incluso si los aspectos patológicos son de suma importancia para comprender mejor la extensión y el tipo de daño asociado con esta infección y su posible patogénesis.

Factores moleculares y epigenéticos implicados en COVID-19 induciendo inflamación sistémica.

¿Por qué algunos pacientes con infección por SARS-CoV-2 evolucionan a hiperferritinemia?

Todavía se desconoce el estado de asociación con un curso tan dramático mientras que otros parecen responder al tratamiento. La gravedad de su evolución no parece atribuirse exclusivamente a factores virales, sino probablemente a características del huésped que incluyen factores epidemiológicos y moleculares diferentes (Figura 1). Entre ellos, la presencia de una preferencia de edad y sexo es evidente con una mayor incidencia de inflamación grave especialmente en ancianos y hombres [40].

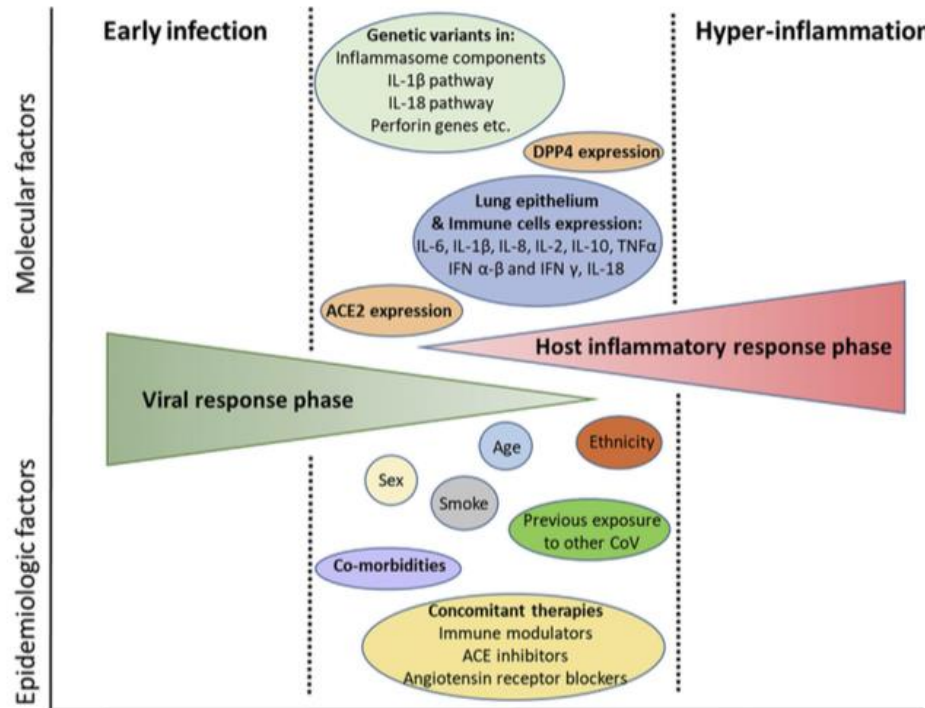


Figura 1. Factores moleculares y epigenéticos posiblemente capaces de contribuir a la evolución de la infección por COVID-19 hacia una exageración en la respuesta inflamatoria. Figura modificada de Siddiqi HK et al. [77]

Debido a las similitudes entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 (82% de homología de secuencia de nucleótidos), es probable que el SARS-CoV-2 muestre la misma capacidad para inducir una IL-1 β respuesta exagerada mediada. Por lo tanto, el vínculo entre COVID-19 inducido en la reacción inflamatoria y síndromes hiperferritínicos, como el síndrome de activación de macrófagos (MAS), la enfermedad de Still de inicio en adultos (AOSD), es inmediatamente evidente siendo ambos relacionados con una IL-1 masiva β liberación sistémica. Durante el síndrome de activación de macrófagos también es importante recordar el papel del

interferón tipo II (IFN), que es un mediador crucial de la respuesta inflamatoria y cuya neutralización parece prometedora.

A este respecto, aunque se sabe que el IFN tipo I representa la principal vía antiviral, los estudios sobre SARS-CoV revelaron que tanto el IFN tipo I como el tipo II (alfa-beta y gamma) se sinergizan para inhibir la replicación del virus con un intento de virus activo concomitante para reducir esa producción de IFN [53].

Los datos preliminares de pacientes con COVID-19 sugieren cómo un IFN suprimido y la producción de células T CD4 + se asocia con una enfermedad más grave. Sin embargo, en las etapas avanzadas de la enfermedad, puede ocurrir una sobreexpresión de esta molécula, debido a una segunda "ola" de reacción inflamatoria sistémica similar al síndrome de activación de macrófagos [33].

Finalmente, con respecto a otros factores epidemiológicos posiblemente capaces como resultado de la enfermedad, el uso de terapias inmunomoduladoras / inmunosupresoras concomitantes es ciertamente crítico. [59,60,60].

2. Planteamiento del problema

La enfermedad por infección por virus SARS COV-2 se han relacionado con la elevación de múltiples factores inflamatorios, dentro de ellos podemos destacar el valor de la ferritina como marcador sérico la cual se ha asociado con mayor mortalidad en este tipo de pacientes, ante su ausencia, sería de utilidad contar con un marcador de gravedad al ingreso en estos pacientes, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la asociación de las cifras de ferritina sérica de ingreso y la mortalidad de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos en el HSAIU?

3. Justificación

Realizar este trabajo va a permitir apreciar la asociación entre el valor de ferritina y la mortalidad en pacientes con enfermedad por Covid – 19 y así poder predecir e incidir en el tratamiento y evolución de estos pacientes. teniendo mayor vigilancia de los mismos, y como objetivo primordial y en caso de ser posible con las maniobras y tratamiento instaurados, disminuir los días de estancia en terapia intensiva, estancia intrahospitalaria, días asociados a ventilador, y en conclusión todo lo relacionado con los gastos en salud que esto pudiera generarse.

4. Hipótesis

Los niveles de ferritina serica al ingreso mayores de 1000 ng/dL son predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Hipótesis nula (H0)

Los niveles de ferritina serica al ingreso mayores de 1000 ng/Dl no son predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19.

5. Metodología

5.1. Población y tamaño de la muestra

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad por COVID – 19 ingresados en la terapia intensiva del Hospital San Angel Inn Universidad siendo un total de 48 pacientes. Se realizó reclutamiento consecutivo dentro del periodo de marzo 15 a mayo 31 de 2020.

5.2. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonia por COVID-19 que ingresen a terapia intensiva de esta unidad hospitalaria.

5.3. Criterios de exclusión:

Todos lo pacientes menores de 18 años y aquellos sin diagnóstico serológico confirmado de neumonía por COVID-19.

5.4. Definición de Variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIA
SEXO	Condición orgánica que distingue a los hombres y mujeres	Cualitativo	Nominal	Masculino / Femenino
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Cualitativo	Discreta	Números absolutos
FERRITINA	Proteína dentro de las células que almacena hierro.	Cuantitativa	Continua	ng/mL.
HIPERFERRITINEMIA	Concentración de ferritina sérica >500ng/dl en hombres y >200ng/dl en mujeres	Cuantitativa	Dicotómica	Si / no
Muerte	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático de un ser vivo y con ello el fin de la vida.	cualitativa	Dicotomica	Si / no
Enfermedad por COVID-19	enfermedad infecciosa emergente que ha sido declarada una emergencia de salud pública mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Cualitativa	Dicotomica	Si / No

5.5. Procedimiento.

Se identificarán a todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico clínico, serológico de COVID-19 que ingresen a esta unidad hospitalaria.

Se procesará batería de laboratorios, incluyendo niveles de ferritina sérica al ingreso a Terapia Intensiva.

5.6. Análisis estadístico.

Se trata de un estudio de corte transversal, retrospectivo y descriptivo. Incluyó a 48 pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva, diagnosticados con enfermedad por COVID-19, en el Hospital San Ángel Inn Universidad; en los cuales, una vez seleccionados los pacientes se llevo a cabo la recolección de la base de datos, estableciendo parámetros demográficos y determinando variables estadísticas como su distribución en la curva de normalidad, determinándose la media, y desviación estándar, en variables continuas, posterior a lo cual se llevó a cabo como medida de asociación, un análisis de dispersión mediante la prueba de Shapiro Wilk, y una prueba de hipótesis U de Man Whitney para reducir los errores estadísticos.

5.7. Aspectos éticos y de bioseguridad.

- Consentimiento informado.
- Aprobación por el comité de ética del Hospital San Angel Inn Universidad.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Títulos: 6º, 7º, 8º, 10º , 11º, 12º, 13º y 14º.
- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17.

5.8. Relevancia y expectativas.

Contar con un marcador de gravedad al ingreso y aportar mayor vigilancia a estos paciente con el objetivo de disminuir la mortalidad y costos hospitalarios

6. Resultados

Análisis de dispersión y prueba de hipótesis por mortalidad.

Para realizar un análisis comparativo de las variables continuas entre grupos se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva donde se obtuvieron los valores de la media por mortalidad para ferritina. De manera general, se observa diferencias entre grupos; por ejemplo, los valores de ferritina son en promedio mucho mayor para los pacientes que presentaron mortalidad, que la mortalidad observada con valores menores. De manera observacional los valores promedio en las otras variables son similares; no obstante, para corroborar esto se consideró un análisis de dispersión mediante la prueba de Shapiro Wilk. Esto último se realizó debido a que el grupo de pacientes con mortalidad era menor a 20 pacientes. De manera global, se observó una distribución no paramétrica en las variables en relación a la mortalidad. Por lo tanto, se llevó a cabo una prueba de hipótesis U de Man Whitney para reducir los errores estadísticos; además, esto considera también la cantidad de muestra trabajada. No obstante, sí se presenta diferencias significativas en los valores de Ferritina y la mortalidad. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Análisis descriptivo y prueba de hipótesis para variables continuas

Variable	Grupo	Media	Valor mínimo/Valor máximo	DS	Prueba Shapiro Wilk	P Shapiro W	P Prueba U de Man Whitney
Ferritina	1	2576.5	517/5000	1699.19	0.886	0.106	0.02
	2	1126.6	64.1/4304.4	1161.7	0.793	0.001	
Dímero D	1	1982.7	115/5000	1816.1	0.839	0.027	0.747
	2	1764.7	120/5000	1766.7	0.788	0.001	
Procalcitonina	1	3.3	0.2/13.5	4.6	0.733	0.002	0.167
	2	0.963	0.2/6.8	1.46	0.574	0.001	
Proteína C reactiva	1	18.91	4.3/42.10	12.72	0.913	0.232	0.353
	2	28.89	0.20/490	80.3	0.292	0.001	
DHL	1	655.5	230/1163	316.1	0.891	0.122	0.028
	2	894.8	146/17424	2842.05	0.214	0.001	

1 representa el grupo de pacientes con mortalidad

2 representa el grupo de pacientes sin mortalidad

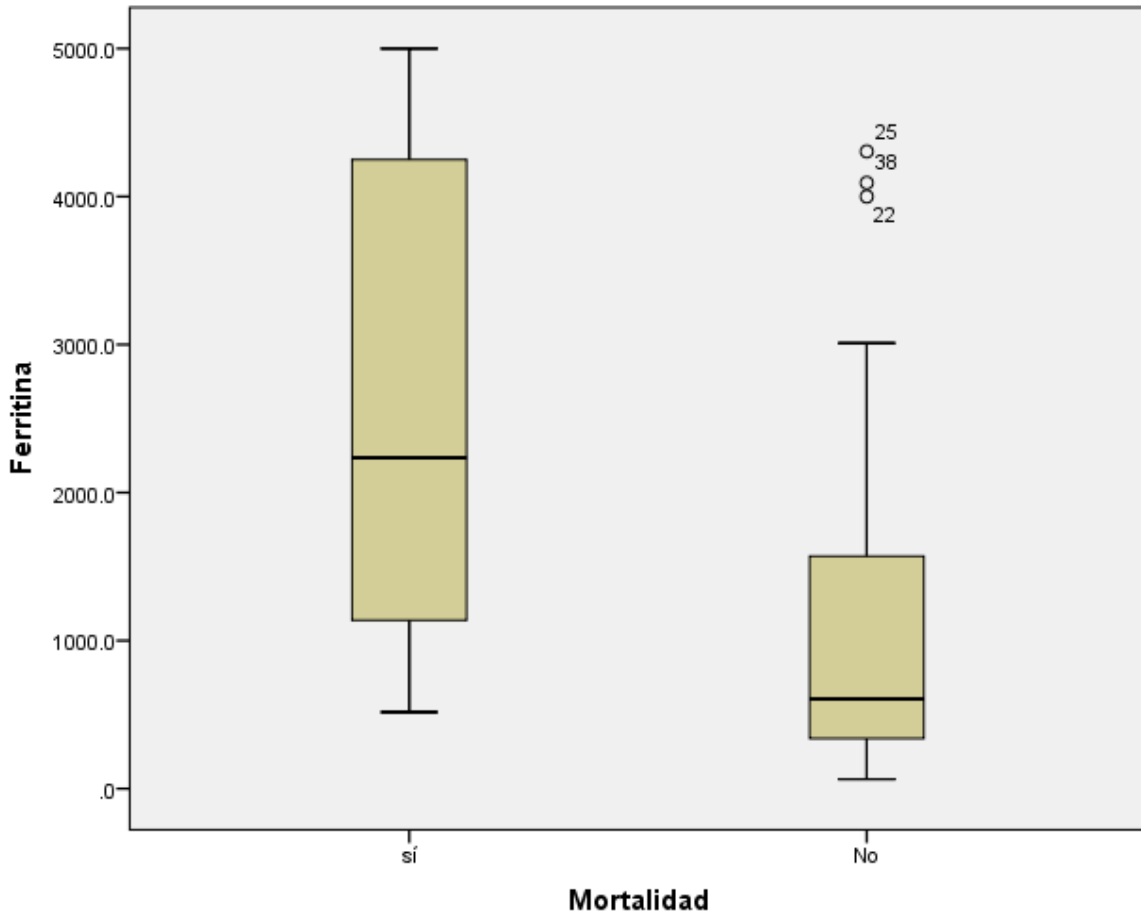


Figura 1. Análisis de dispersión para los valores de ferritina por grupo

Aunque no es el objetivo de estudio durante la recolección de datos se encontraron niveles séricos de otros biomarcadores, tomados dentro del protocolo de estudio y diagnóstico de los pacientes en esta Unidad de Terapia Intensiva, mostrando a grandes rasgos los siguientes resultados.

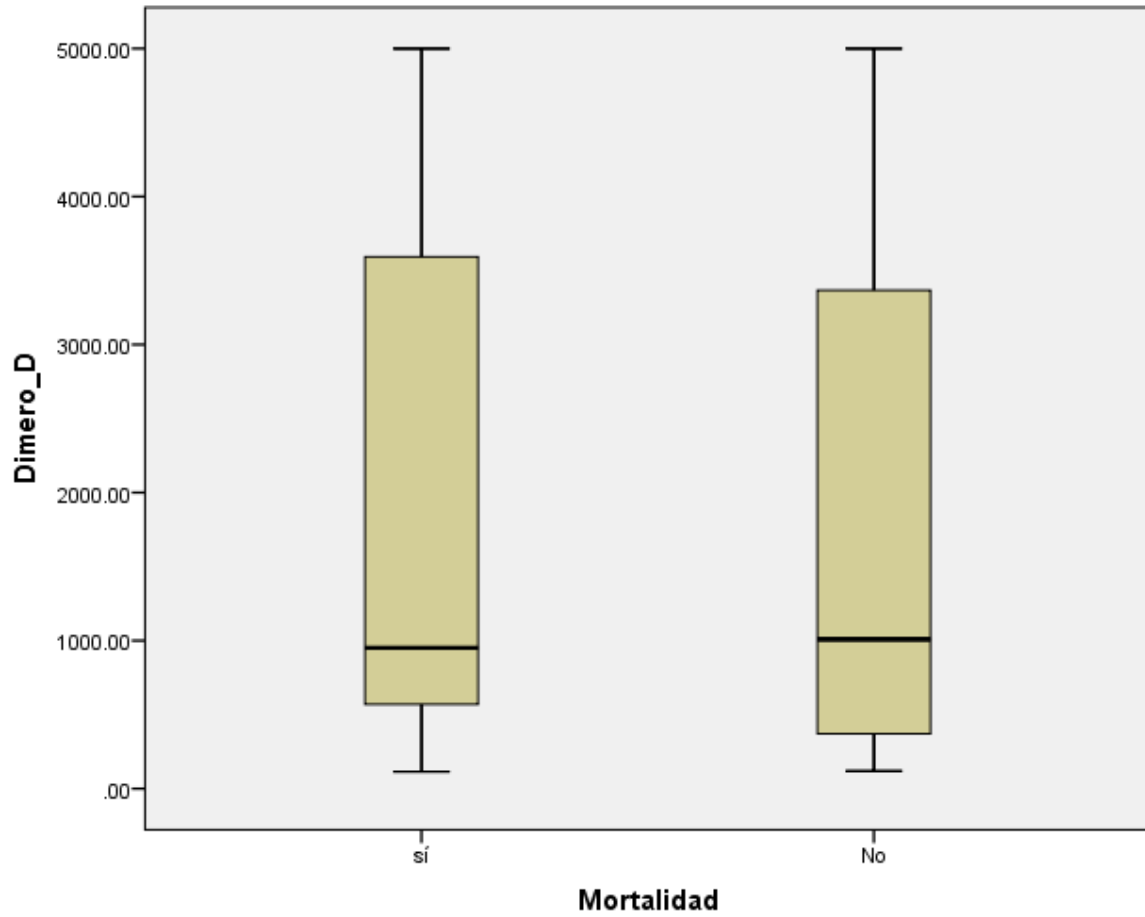


Figura 2. Análisis de dispersión para los valores de dímero D por grupo

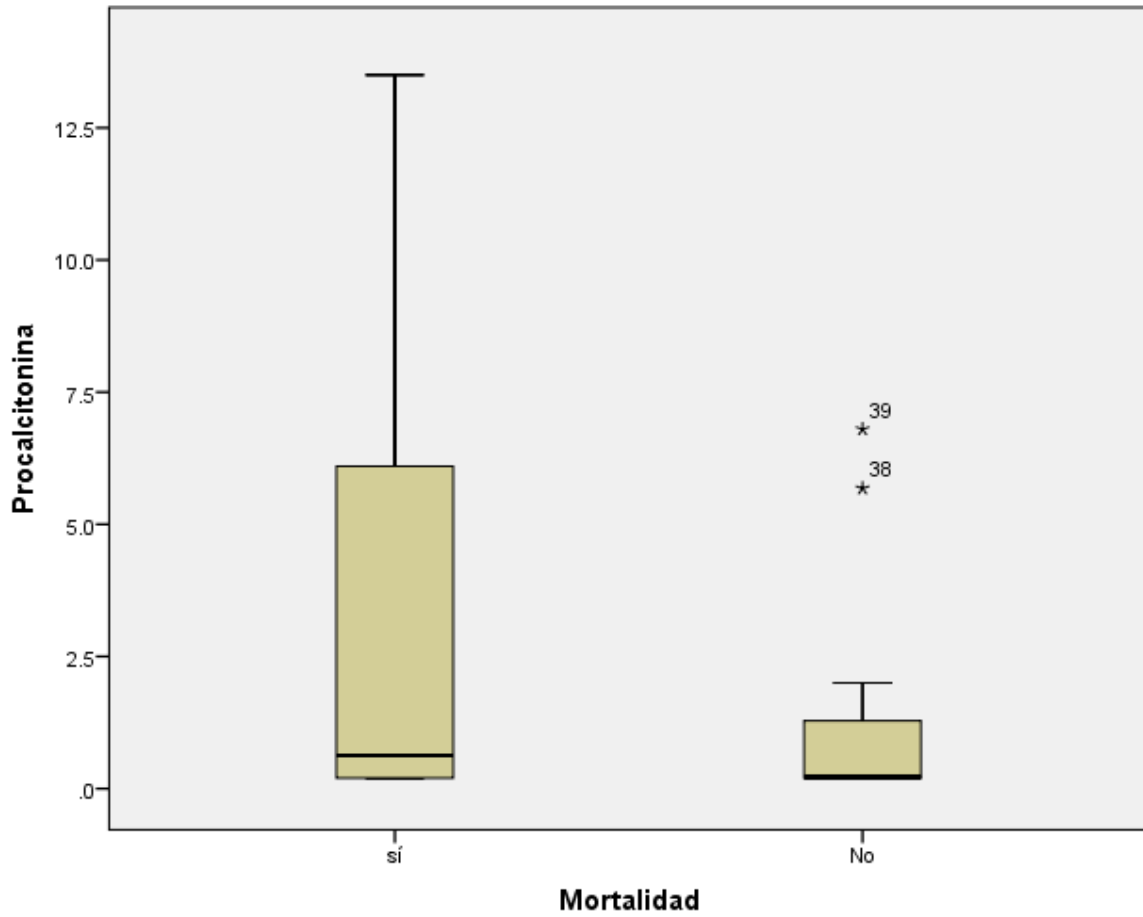


Figura 3. Análisis de dispersión para los valores de procalcitonina por grupo

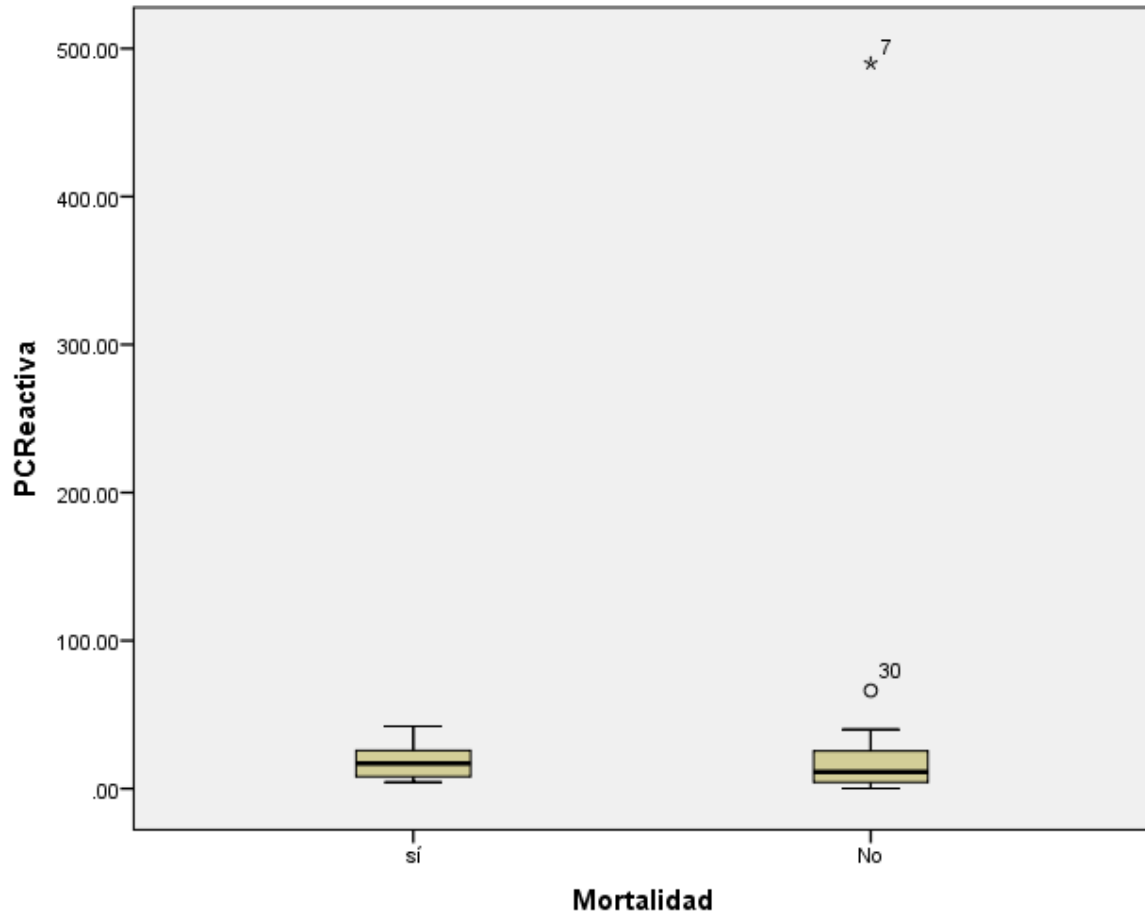


Figura 4. Análisis de dispersión para los valores de Proteína C reactiva por grupo

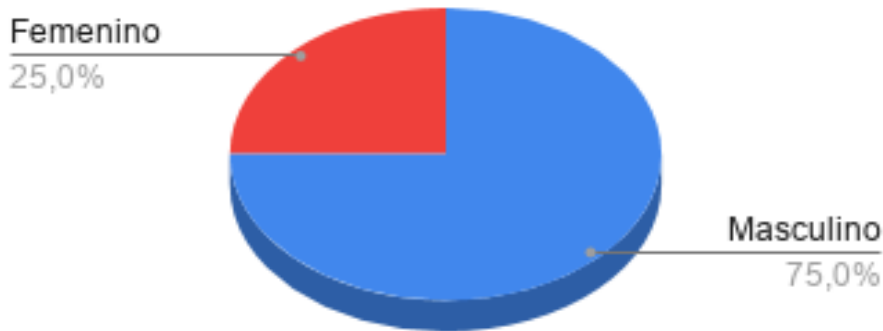
Casos de mortalidad y pacientes intubados dentro del estudio

De los 38 pacientes totales de la muestra. Se presentaron 13 defunciones, de las cuales 10 pacientes habían sido intubados. Solamente se presentaron tres casos de pacientes sin mortalidad dentro de los que recibieron intubación mecánica y a pesar de que la mayoría de los pacientes no requieren de esta estrategia los valores de las tablas de contingencia estadística nos indican que se presentan más casos de pacientes intubados y con mortalidad que lo esperado bajo condiciones de equilibrio estadístico. La prueba Chi cuadrada indica una relación entre estos casos ($p=0.003$) al igual que el estadístico F de Fisher diseñado para muestras pequeñas ($p=0.006$).

7. Discusión.

De acuerdo con los resultados obtenidos mediante el análisis de este estudio, se puede apreciar que al obtener una población que cumpliera con los criterios de inclusión establecidos, se obtuvieron 48 pacientes, de los cuales 12 eran mujeres y 36 hombres, con una media de edad de la población de 58.5 años, y una desviación estándar de 17 años, siendo la mínima de 31 años y la máxima de 95 años. De estos 48 pacientes 22 pacientes requirieron de manejo avanzado de vía aérea y 26 no, siendo 35 sobrevivientes y 13 fallecimientos de los cuales 10 fueron hombres y 3 mujeres. Aunque no es el tema de análisis principal de este estudio, es importante retomar que la mayoría de los pacientes que se complicaron y fallecieron cumplían con los factores de riesgo ya conocidos (Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, edad mayor de 65 años, enfermedades pulmonares tanto restrictivas como obstructivas crónicas). Es por eso que se realiza el análisis mediante la interpretación de estas tablas de dispersión.

Sexo (%)



Gráfica 1.

En esta grafica se aprecia que el predominio de estos pacientes fueron del sexo masculino en un 75% y femenino en 25%.

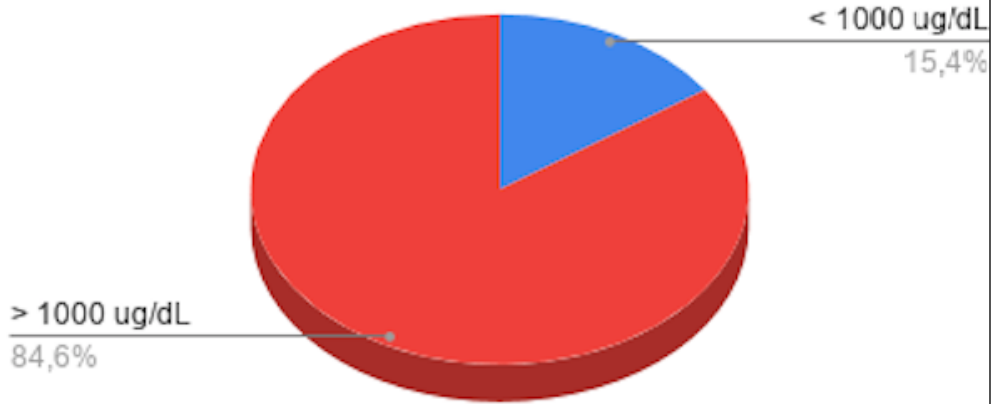
Intubado (%)



Gráfica 2.

En esta grafica se aprecia el total de los pacientes ingresados en la terapia intensiva que requirieron manejo de vía aérea avanzada. De los cuales el 45.8%, lo requirio.

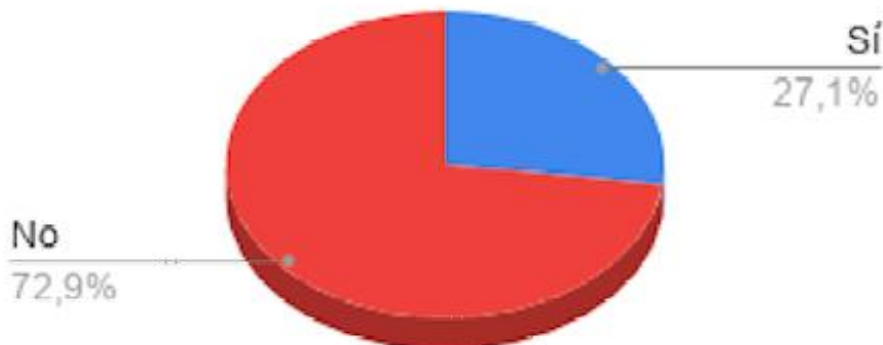
Ferritina e intubados (%)



Gráfica 3.

En esta grafica se puede apreciar la relación que existe entre el valor de ferritina de ingreso > 1000ug/dL. se correlaciona con mayor riesgo de complicaciones, incluyendo ventilación mecánica.

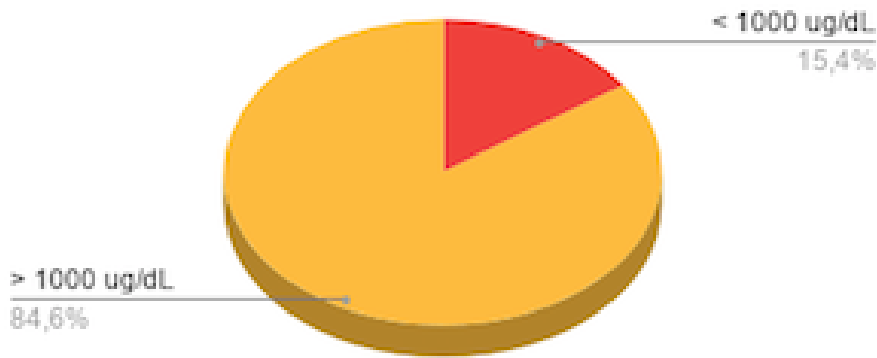
Falleció (%)



Gráfica 4.

En esta grafica se aprecia el porcentaje de fallecimientos del total de nuestro estudio, siendo una tasa de mortalidad baja para la patología y la distribución poblacional.

Ferritina y muerte (%)



Gráfica 5.

En esta grafica se puede apreciar la relación que existe entre el valor de ferritina de ingreso > 1000ug/dL y la mortalidad que existió en este estudio, con una asociación del 84.6% de mortalidad en pacientes con ferritina > 1000ug/dL.

Ferritina y edad en pacientes femeninos fallecidos

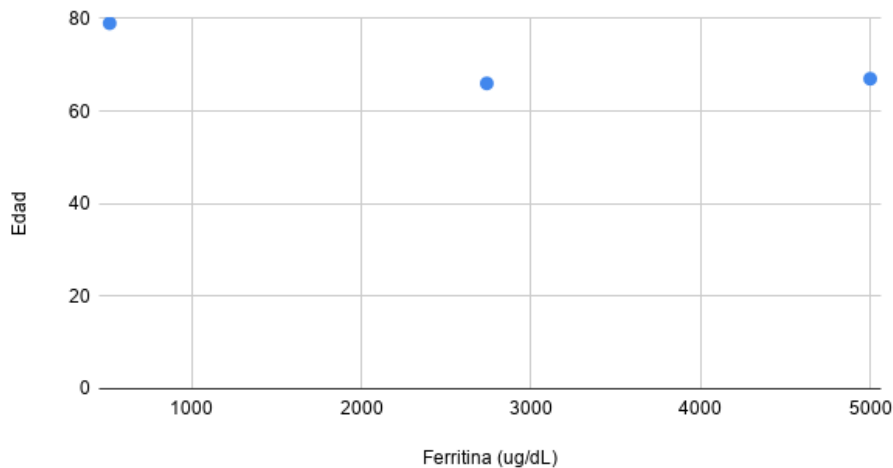


Tabla de dispersión 1
 En esta tabla de dispersión se aprecia la mortalidad en el sexo femenino, con mayor frecuencia en pacientes con cifras de ferritina de ingreso > 1000ug/dL (2 pacientes), en las cuales, el rango de edad fue mayor de 65 años de edad.

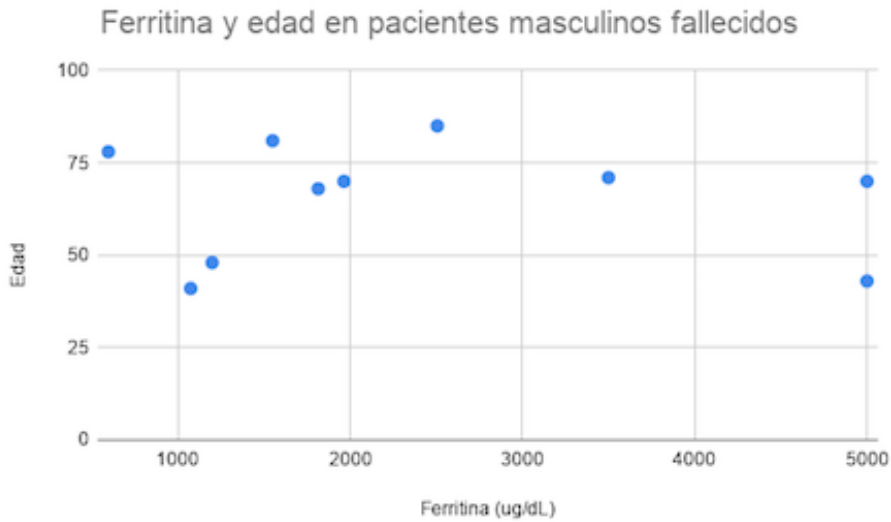


Tabla de dispersión 2
En esta tabla de dispersión se aprecia mayor mortalidad en el sexo masculino, observándose una mayor frecuencia en pacientes con cifras de ferritina de ingreso > 1000ug/dL (9 pacientes) de los cuales las edades oscilaron entre los 45 y 95 años de edad.

Ferritina y edad en pacientes fallecidos e intubados

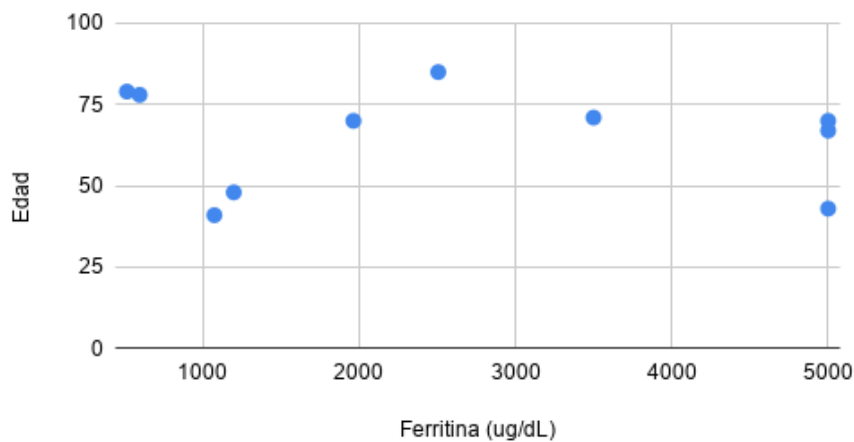


Tabla de dispersión 3. En esta tabla de dispersión se aprecia la mortalidad general en los pacientes ingresados, los cuales fueron en total 10 pacientes con edades que oscilaron entre los 45 y 95 años de edad. Los pacientes con cifras de ferritina de ingreso >1000ug/dL que requirieron manejo de la vía área avanzada con mayor frecuencia fallecieron.

		EDAD	FERRITINA
	MEDIA	58,5 AÑOS	1489,1
	DESV. ESTANDAR	17,0 AÑOS	1443,4
	MÁX	95 EDAD	5000
	MÍN	31 EDAD	64,08
PERCENTILES	90%	78,3	4027,90
	95%	81	4756,54
	99%	90,3	5000,00

En cuanto a los percentiles.

De acuerdo con la distribución de los datos obtenidos, el 90% de la muestra estudiada cuenta con una edad por debajo de 78.3 años y 10 % por arriba, los cuales se distribuyen de la siguiente manera:

En la distribución, al 95% de la muestra estudiada contaba con 81 años, lo cual esta calculado de forma independiente para mis variables edad y ferritina, con lo cual el valor de ferritina se encuentra por debajo de 4756,54 ug/dl..

En la distribución de la muestra al 99%, la población contaba con 90.3 años, con un valor de ferritina de 5000 ug/dl.

8. Conclusión.

De acuerdo a los resultados y desarrollo de este trabajo de tesis se puede concluir que existe una fuerte asociación entre los valores de ferritina de ingreso > 1000 ug/dL y la mortalidad en los pacientes con enfermedad de COVID – 19. Aunque no fue nuestro objetivo de análisis, no se observó asociación significativa entre otros reactantes inflamatorios de fase aguda propios de la enfermedad y la mortalidad. Debido a lo anterior, concluimos que el objetivo e hipótesis propuestas en este estudio, pudieran considerarse como ciertas ya que se puede inferir asociación entre las variables mencionadas, ya que en su mayoría el 90% de nuestros pacientes que fallecieron obtuvieron una ferritina $>$ de 1000ug/dL. al ingreso a Terapia Intensiva, con edades mayores de 65 años, obesidad, diabetes mellitus , hipertension y tabaquismo crónico. Pudiendo con los anterior considerarse la ferritina como un posible factor predictor de mortalidad, en pacientes con enfermedad de COVID – 19, lo cual podrá ser demostrado en estudios con mayor población de estudio para aumentar la validez estadística.

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 Z.-W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6): 490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
3. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, 3.-Yu P, Qu Y et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019; 11(1): 59. doi: 10.3390/v11010059.
4. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
5. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen KY. Coronaviruses drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(5): 327-347. doi: 10.1038/nrd.2015.37.
6. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
7. *Transfusion.* 2019 Jul;59(7):2184-2186. doi: 10.1111/trf.15282. Epub 2019 Mar 29.
8. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* 2020.
9. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. 2020; 17:E020.
10. www.cdc.gov. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html> (Accessed on February 14, 2020).
11. www.who.int, World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Accessed on February 14, 2020).
12. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; (in press).
13. covid19treatmentguidelines.nih.gov, NIH COVID-19 Treatment Guidelines <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/> (Accessed on April 22, 2020).

14. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48:e440.
15. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med.* 2020 [Internet]. [Access 8 February of 2019] Available in: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.20>.
16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)30211-7.
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
18. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020.
19. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133:1025.
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
21. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020.
22. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
23. Fuk-Woo J, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang T, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395(10223): 514-523. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)30154-9.
24. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7
25. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
26. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ* 2020; 368:m1201.
27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.

28. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020.
29. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020.
30. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D’Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med* 2013;11:185.
31. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev* 2020;102538.
32. Gabay C, Fautrel B, Rech J, Spertini F, Feist E, Kötter I, et al. Open-label, multi-centre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still’s disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):840–7.
33. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105954.
34. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, et al. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep* 2020;12(1):8543.
35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS. Manson JJ; HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–4.
36. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Hearth Lung Transpl* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
37. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
38. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34.
39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
40. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.

41. 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;30:84–9.
42. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996;1275:161–203.
43. Moroz C, Grunspan A, Zahalka MA, Traub L, Kodman Y, Yaniv I. Treatment of human bone marrow with recombinant placenta immunoregulator ferritin results in myelopoiesis and T-cell suppression through modulation of the cytokine-chemokine networks. *Exp Hematol* 2006;34:159–66.
44. Wigginton JM. Reversal of ferritin-mediated immunosuppression by levamisole: a rationale for its application to management of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Med Hypotheses* 1995;44:85–8.
45. Ruddell RG, Hoang-Le D, Barwood JM, Rutherford PS, Piva TJ, Watters DJ, et al. Ferritin functions as a proinflammatory cytokine via iron-independent protein kinase C ζ / nuclear factor κ B-regulated signaling in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 2009;49:887–900.
46. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:457–63.
47. Ghosh S, Hevi S, Chuck SL. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood* 2004;103(6):2369–76.
48. Cohen LA, Gutierrez L, Weiss A, Leichtmann-Bardoogo Y, Zhang DL, Crooks DR, et al. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a non-classical secretory pathway. *Blood* 2010;116(9):1574–84.
49. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, Astorri E, Perricone C, Blank M, et al. sCD163 in AOSD: a biomarker for macrophage activation related to hyperferritinemia. *Immunol Res* 2014;60(2–3):177–83.
50. Dahan S, Katz I, Hellou T, Tietel M, Drob Y, Bryk G, et al. A fatal correlation: ferritin as a marker of severity in COVID-19 patients. *Autoimmun Rev* 2020.
51. Pretorius E, Kell DB. Diagnostic morphology: biophysical indicators for iron-driven inflammatory diseases. *Integr Biol (Camb)* 2014;6(5):486–510.
52. Lipinski B, Pretorius E, Oberholzer HM, Van Der Spuy WJ. Iron enhances generation of fibrin fibers in human blood: implications for pathogenesis of stroke. *Microsc Res Tech* 2012;75(9):1185–90.
53. Perricone C, Shoenfeld Y, Gerli R. COVID-19 as part of hyperferritinemic syndromes: implications for treatment. *Autoimmun Rev* 2020. [In press].
54. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
55. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acroischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;41(0):E006.
56. Priori R, Colafrancesco S, Picarelli G, Di Franco M, Valesini G. Adult-onset Still's disease: not always so good. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:142.

57. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(1):5–17.
58. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;149:38–44.
59. Platelet and endothelial activation in catastrophic and quiescent antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2013;109(5):901–8.
60. Etchegaray-Morales I, Galvez-Romero JL, et al. The role of infectious diseases in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14(11):1066–71.
61. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
62. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C4. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev* 2020:102537.
63. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>. pii: jclinpath-2020-206522.
64. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420–2.
65. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
66. Parisi F, Paglione A, Varriano V, Ferraccioli G, Gremese E. Refractory adult-onset still disease complicated by macrophage activation syndrome and acute myo- carditis: a case report treated with high doses (8mg/kg/d) of anakinra. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(24):e6656.
67. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I, et al. Myocarditis in adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(17):280–9.
68. Osborn M, Lucas S, Stewart R, Swift B, Youd E. Autopsy practice relating to possible cases of COVID-19 (2019-nCov, novel coronavirus from China 2019/2020). The Royal College of Pathologists. 2020 <https://www.rcpath.org/uploads/assets/d5e28baf-5789-4b0f-acecfe370eee6223/447e37d0-29dd-4994-a11fe27b93de0905/Briefing-on-COVID-19-autopsy-Feb-2020.pdf>.
69. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta- analysis. *Int J Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>. pii: S1201–9712(20)30136–3.

70. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112–6.
71. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125.
72. Garand M, Cai B, Kollmann TR. Environment impacts innate immune ontogeny. *Innate Immun* 2017;23(1):3–10.
73. Nahid P, Jarlsberg LG, Kato-Maeda M, Segal MR, Osmond DH, Gagneux S, et al. Interplay of strain and race/ethnicity in the innate immune response to *M. tuberculosis*. *PLoS One* 2018;13(5). e0195392.
74. Umlauf BJ, Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Pankratz VS, Jacobson RM, et al. Associations between demographic variables and multiple measles-specific innate and cell-mediated immune responses after measles vaccination. *Viral Immunol* 2012;201225(1):29–36.
75. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect* 2020;22(2):72–3.
76. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):708–22.
77. [48] Cavalli G, van Deuren R, Arts P, Steehouwer M, Gilissen C, Sfriso P, et al. Identification of rare coding variants in IL-1-related pathways in patients with adult-onset still's disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Suppl2):190. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3454>.
78. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Terajima-Ichida H, Kitamura Y, Furuya T. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. *Genes Immun* 2002;7:394–9.
79. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2019;10:119.
80. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):558–70.
81. Bracaglia C, de Graaf K, Pires Marafon D, Guilhot F, Ferlin W, Prencipe G, et al. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):166–72.
82. Sainz Jr. B, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology* 2004;329(1):11–7.
83. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. pii: 137244.

84. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 1995;108(5):1303–14.
85. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>. pii: S0399-077X(20)30088–3.
86. Yang ML, Wang CT, Yang SJ, Leu CH, Chen SH, Wu CL, et al. IL-6 ameliorates acute lung injury in influenza virus infection. *Sci Rep* 2017;7:43829.
87. Spinelli FR, Ceccarelli F, Di Franco M, Conti F. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *Ann Rheumatic* 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217367>.
88. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 from China. *J Heart Lung Transplant* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.006>.
89. Aslam S, Mehra MR. COVID-19: yet another coronavirus challenge in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.007>.
90. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424>. pii: annrheumdis-2020-217424.
91. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, Serban T, Bianchi G, Cantarini L, et al. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):275.
92. Ma Y, Wu M, Zhang X, Xia Q, Yang J, Xu S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: a meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018;28(5):849–57.
93. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(5):259–68.
94. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
95. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
96. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.