



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
“MEDICINA DE URGENCIAS”

**“LETALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19 ASOCIADOS A NIVELES  
ELEVADOS DE FERRITINA SÉRICA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE  
CABRERA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO DEL 01  
DE OCTUBRE AL 01 DE ABRIL DEL 2021”**

“TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO”

PRESENTADO POR  
**DRA. DULCE IRANDY RAMIREZ PEREZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTOR DE TESIS  
DRA. MARIA DELPILAR  
RANGEL MEJIA

SEDE HOSPITALARIA  
HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

Ciudad de México 2021



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.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



**"LETALIDAD EN PACIENTES CON COVID 19 ASOCIADOS A NIVELES  
ELEVADOS DE FERRITINA SÉRICA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE  
CABRERA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO DEL 01  
DE OCTUBRE AL 01 DE ABRIL DEL 2021"**

Autor: Dra. Dulce Irandy Ramírez Pérez

Vo. Bo.

**Dra. Adriana Clemente Herrera**  
Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Medicina de urgencias  
Hospital General Dr. Enrique Cabrera,  
Secretaria de Salud de la Ciudad de México

Vo. Bo.

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arriaga**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación,  
Secretaria de Salud de la Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO



  
**Dra. Pilar Rangel Mejía**  
**Director de Tesis**

Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la  
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>RESUMEN</b>	1
<b>I. Introducción</b>	2
<b>II. Marco teórico y antecedentes</b>	
Marco teórico	2-5
Antecedentes	2-5
<b>III. Planteamiento problema con pregunta de investigación</b>	6
<b>IV. Justificación</b>	6
<b>V. Hipótesis</b>	6
<b>VI. Objetivo general</b>	7
<b>VII. Objetivos Específicos</b>	7
<b>VIII. Metodología</b>	7
8.1 Tipo estudio	7
8.2 Población de estudio	7
8.3 Muestra	8
8.4 Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	8
8.5 Variables	8-9
8.6 Mediciones e instrumentos de medición	10
8.7 Análisis estadístico de los datos	11
<b>IX. Implicaciones éticas</b>	11- 12
<b>X. Resultados</b>	13
<b>XI. Análisis de resultados</b>	14
<b>XII. Discusión</b>	14
<b>XII. Conclusiones</b>	14
<b>XIII. Bibliografía</b>	15- 16
<b>Índice de tablas</b>	
Tabla 1.Características Demográficas	17
Tabla 2.Variables Bioquímicas	17
Tabla 3. Tasa de Letalidad	17
Tabla 4.Comparación antecedentes entre pacientes fallecidos y vivos	18
Tabla 5.Valoración de Riesgos	18
<b>Índice de figuras</b>	
Grafica 1.Frecuencia de edad en pacientes COVID19	19
Grafica 2.Frecuencia de sexo en pacientes COVID19	20
Grafica 3.Frecuencia de comorbilidades en pacientes COVID19	21
Gráfica 4. Letalidad asociados a niveles de ferritina	22
<b>Anexos</b>	
<b>Anexo 1. Flujograma</b>	23
<b>Anexo 2.-Abreviaturas</b>	24

## **TITULO**

Letalidad en pacientes con covid 19 asociados a niveles elevados de ferritina sérica en el Hospital general Dr. Enrique Cabrera de la secretaría de salud de la ciudad de México del 01 de octubre al 01 de abril del 2021.

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar si la elevación de ferritina sérica aumenta el riesgo de letalidad en pacientes con COVID19 en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en un periodo comprendido del 01 de octubre del 2020 al 01 de abril 2021.

**Planteamiento del problema:** En la ciudad de Wuhan, capital de Hubei, en diciembre de 2019 en China, se había producido un brote que representaba una neumonía de origen no identificado; La Organización Mundial de la Salud (OMS) confirma que el nuevo Coronavirus llamado SARS-CoV-2 es responsable de estos síntomas clínicos y además declaró esta enfermedad como COVID-19; debido a su propagación a nivel mundial, se continua realizando varias investigaciones para comprender la patogenia de la enfermedad, la respuesta hiperinflamatoria del huésped se ha convertido en un factor clave para determinar la gravedad y la mortalidad de la enfermedad como los niveles de ferritina; se desconoce la mortalidad asociados a nivel de ferritina en nuestra población, por lo que pretendemos determinar esta asociación.

**Hipótesis Nula:** La elevación de ferritina sérica no se asocian a letalidad por COVID 19.

**Hipótesis alterna:** La elevación de ferritina se asocian aun mayor riesgo de 2 (Razón de momios) en la letalidad en pacientes por COVID 19.

**Materiales y métodos:** Estudio transversal, descriptivo.

**Criterios de inclusión:** Expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, que cumplan con definición operacional para COVID19, expediente clínico completo, PCR en tiempo real positiva, niveles de Ferritina. **Criterios de Exclusión:** Pacientes con cáncer terminal, enfermedad renal Crónica KDIGO 5, SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), traslado a otra unidad hospitalaria, alta voluntaria, expediente incompleto, no cuente con niveles séricos de ferritina.

**Resultado:** El valor sérico de ferritina elevado entre pacientes fallecidos y vivos encontramos una diferencia significativa siendo este valor mayor en los pacientes fallecidos ( $p=0.008$ ), por lo que podemos decir que existe asociación directamente proporcional entre la elevación de ferritina mayor a 600, con la letalidad de los pacientes infectados por COVID 19.

**Conclusión:** Se observó que un valor sérico de ferritina mayor a 600 presenta relación significativa para riesgo de letalidad en pacientes con COVID19, por lo que es importante predictor de letalidad que se puede emplear en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

## I. INTRODUCCIÓN

La pandemia mundial de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) presentó una gran propagación a nivel mundial, produciendo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), existiendo una necesidad urgente de predictores clínicos y de laboratorio de enfermedades graves y mortales. Según la evidencia clínica actual, los biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), la ferritina sérica, la procalcitonina, las interleucinas y la velocidad de sedimentación globular (VSG), desempeñan funciones clave como predictores en la evaluación de la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19.

## II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Una serie de infecciones respiratorias atípicas agudas, afectó a la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei en China en diciembre del 2019, se descubrió que el patógeno responsable de estas infecciones atípicas era un nuevo coronavirus y fue nombrado como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (Sars-COV-2). La enfermedad respiratoria causada por este virus fue denominada enfermedad por coronavirus 2019 o simplemente COVID-19. Declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la salud (OMS).(1)

La familia *Coronaviridae* es un gran grupo de virus que infectan a animales y seres humanos. Hay 7 tipos de coronavirus humanos que son principalmente patógenos respiratorios: 229E, NL63, OC43, KHU1, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 pertenecen al género *Betacoronavirus* y todos tienen altas tasas de mutación que resultan en diversidad genética viral, plasticidad y adaptabilidad para invadir una amplia gama de huéspedes. (2)

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto con viriones aproximadamente esféricos o moderadamente pleomórficos de aproximadamente 60 a 140 nm de diámetro. La membrana viral contiene la glicoproteína de pico (S) que forma los peplómeros en la superficie del virión, lo que le da al virus su morfología en forma de corona en el microscopio electrónico. La glicoproteína de la membrana (M) y la proteína de la envoltura (E) proporcionan la estructura del anillo. Dentro del interior del virión se encuentra una nucleocápside helicoidal compuesta por la proteína nucleocápsida (N) complejada con un genoma de ARN de hebra positiva única de aproximadamente 30 kb de longitud.(2)

## **PATOGÉNESIS DE SARS-COV-2 Y RESPUESTA INMUNE**

Para ingresar a la célula huésped, Sars-COV-2 reconoce a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) como puerta de entrada para establecer la infección, mismo receptor utilizado por Sars-COV-2 pero con una afinidad 10 a 20 veces mayor.(3).

La ACE 2 son receptores de membrana ampliamente expresados en casi todos los tejidos como pulmón, corazón, riñón, vía biliar, hígado e intestino. ACE2 es una proteína transmembrana responsable de la conversión de angiotensina I, en angiotensina II, la que tiene un rol importante en la homeostasis y en la respuesta proinflamatoria, la expresión y distribución de los receptores ACE2 regulan el tropismo del virus a los distintos tejidos como también la patogenia.(3).

En el tejido pulmonar los ACE2 están expresados en las células alveolares tipo 2 y también están presentes en monocitos, macrófagos y células endoteliales. En el proceso de unión al receptor ACE 2, Sars-COV-2 utiliza la glicoproteína S, responsable de mediar dos procesos fundamentales en la infección a través de sus dos subunidades denominadas S1 y S2. La subunidad S1 se une al receptor ACE 2 y la subunidad S2 determina la fusión permitiendo la entrada del virus por endocitosis. En este proceso además participa una proteasa transmembrana de la célula huésped que escinde la glicoproteína S poco después de unirse a ACE 2. La menor expresión de receptores ACE 2 en epitelio nasofaríngeo en niños menores de 10 años puede explicar la menor susceptibilidad a la infección en este grupo.(3)

Se estima que un 80% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 son asintomáticos o presentan síntomas leves y un 20% cuadros graves. En pacientes con cuadros severos, SARS-CoV-2 es capaz de evadir el sistema de reconocimiento inmune e interferir en la activación y producción de interferón, que tiene como misión fundamental el limitar la replicación viral e inducir la respuesta inmune adaptativa. Se ha planteado que la rápida replicación de SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar ocasiona una potente respuesta inflamatoria con migración de linfocitos, fundamentalmente macrófagos, que inducen el daño intersticial y produciendo como consecuencia la alteración severa del intercambio gaseoso. (3)

El descenso relativo de linfocitos en sangre periférica se ha descrito como un marcador indirecto de la inflamación pulmonar subyacente. En estos pacientes además se produce una respuesta desregulada de secreción de citoquinas lo que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica o también denominada tormenta de citoquinas, induciendo niveles aumentados de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- $\alpha$ .(1). La elevación de citoquinas además produce daño microvascular, activación del sistema de coagulación, inhibición de la fibrinólisis con inducción de coagulación intravascular diseminada expresada en el aumento progresivo del dímero D, troponina I y fibrinógeno. Estos fenómenos explicarían el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la insuficiencia respiratoria y la falla orgánica múltiple, principales causas de muerte en pacientes con COVID-19.



Los pacientes con COVID-19 generalmente experimentan primero una enfermedad de tipo viral con síntomas que van desde una infección leve del tracto respiratorio superior (faringitis, rinorrea) hasta una infección del tracto respiratorio inferior (tos, fiebre), síntomas similares a los de la gripe (p. ejemplo., fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias) o gastroenteritis (p. ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea).(4) También puede producirse pérdida del gusto y del olfato, y la pérdida olfativa se informa típicamente en las primeras etapas de la enfermedad. La disnea, si se desarrolla, tiende a ocurrir en la mayoría de los pacientes entre 4 y 8 días desde el inicio de los síntomas, aunque puede ocurrir tras 10 días. En pacientes con síntomas menos típicos, como rinorrea aislada o dolor de cabeza, la probabilidad de enfermedad debido a COVID-19 debe tener en cuenta la prevalencia local de la enfermedad. (4). Aunque incluso en lugares con una alta prevalencia de COVID-19, se debe considerar la posibilidad de otras etiologías de síntomas. La enfermedad grave se caracteriza por hipoxia (saturación de  $O_2 \leq 94\%$ ) o necesidad de oxigenación o soporte ventilatorio.

### **FERRITINA.**

Se han realizado varias investigaciones donde la cantidad de ferritina fue significativamente mayor en el grupo crítico en comparación con los grupos moderados y severos. <sup>(5),(11)</sup> La mediana de la concentración de ferritina fue aproximadamente tres veces mayor en el grupo de muerte que en el grupo de supervivencia (1722,25  $\mu\text{g} / \text{L}$  frente a 501,90  $\mu\text{g} / \text{L}$ ).(5).

La concentración de ferritina se correlacionó positivamente con otras citocinas inflamatorias, como interleucina (IL) IL8, IL-10, proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral (TNF)  $-\alpha$ . El análisis de regresión logística demostró que la ferritina era un predictor independiente de mortalidad hospitalaria. (5). La ferritina es una de las principales proteínas de almacenamiento de hierro intracelular y la relación entre sus dos subunidades, H y L, puede diferir según el tipo de tejido y el estado fisiológico de la célula(6). La H-ferritina parece mostrar no solo una función inmunomoduladora, sino también una actividad proinflamatoria que culmina con la inducción de la expresión de diferentes mediadores inflamatorios. La hiperferritinemia caracteriza varias enfermedades autoinmunes en las que puede desempeñar un papel patogénico debido a sus propiedades inmunomoduladoras. (6). Los experimentos *in vitro* demostraron que la ferritina podría ser secretada activamente por los hepatocitos, así como por los macrófagos a través de una vía no clásica. En un estudio se describe una cohorte de 39 pacientes hospitalizados con COVID-19, los niveles séricos de ferritina se correlacionaron significativamente con la gravedad de la enfermedad. (7).

Además de una secreción activa, durante la reacción inflamatoria, un componente principal de la ferritina sérica se 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 "hierro libre" circulante detectable durante condiciones inflamatorias graves puede deteriorar la reacción inflamatoria con la capacidad particular de inducir un

estado procoagulante marcado. Esta capacidad está relacionada con cambios en la morfología de los glóbulos rojos y la fibrina inducidos por el “hierro libre” capaz de favorecer por sí mismo la producción de radicales hidroxilo. El estrés oxidativo sobre los glóbulos rojos y la fibrina puede inducir la producción de coágulos densos responsables del desarrollo de un accidente cerebrovascular. Debido a la capacidad de la quelación del hierro para reducir la respuesta inflamatoria mediante una reducción de la producción de ROS y promover una actividad antiviral, recientemente se ha abordado la utilidad de este enfoque terapéutico en pacientes con infección por SARS-CoV-2. (6)(10)

La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmunológica, especialmente en casos de hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos, lo que contribuye a la tormenta de citocinas. (6). Se ha informado que los desenlaces mortales de COVID-19 van acompañados del síndrome de tormenta de citocinas, por lo que se ha sugerido que la gravedad de la enfermedad depende del síndrome de tormenta de citocinas.

Muchas personas con diabetes exhiben 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 influya en la gravedad del COVID-19. (6). (9)

Un estudio de cohorte retrospectivo de Wuhan, China, mostró que la ferritina elevada, junto con muchos otros biomarcadores como PCR, dímero D, LDH, neutrofilia y linfocitopenia, entre otros, se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar SDRA. Sin embargo, la ferritina no se asoció con la mortalidad en este estudio. Los autores de otro estudio observaron que se observaron niveles aumentados de ferritina sérica en pacientes que murieron por COVID-19 y sugirieron que podrían usarse para monitorear el pronóstico. En un metanálisis, los no supervivientes tuvieron un aumento significativo de ferritina sérica, bilirrubina total, IL-6 y creatina quinasa (CK) en comparación con los supervivientes de COVID-19. Además de los marcadores inflamatorios como la ferritina y la IL-6, los marcadores de lesión miocárdica son cruciales en la monitorización del paciente con COVID-19. (8)(14)

En el síndrome de tormenta de citocinas, se observa la liberación excesiva de citocinas o biomarcadores inflamatorios. Se ha demostrado que los biomarcadores inflamatorios también juegan un papel en las infecciones por COVID-19. El metanálisis de los datos disponibles revela la participación de biomarcadores inflamatorios como la proteína de reacción C (PCR), la procalcitonina (PCT), la interleucina-6 (IL-6) y la ferritina (FT) en las infecciones por COVID-19. (12)(14).

Un estudio encontró que los niveles de ferritina sérica de  $\geq 500 \mu\text{g} / \text{L}$  al ingreso, así como los recuentos de PCR y linfocitos, eran factores de riesgo independientes para la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, teniendo la ferritina una correlación positiva con la PCR y una correlación inversa con recuento de linfocitos. (13)

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la ciudad de Wuhan, capital de Hubei, en diciembre de 2019 en China, se había producido un brote que representaba una neumonía de origen no identificado; La Organización Mundial de la Salud (OMS) confirma que el nuevo Coronavirus llamado SARS-CoV-2 es responsable de estos síntomas clínicos y además declaró esta enfermedad como COVID-19; debido a su propagación a nivel mundial, se continua realizando varias investigaciones para comprender la patogenia de la enfermedad, la respuesta hiperinflamatoria del huésped se ha convertido en un factor clave para determinar la gravedad y la mortalidad de la enfermedad como los niveles de ferritina; se desconoce la mortalidad asociados a nivel de ferritina en nuestra población, por lo que pretendemos determinar esta asociación.

#### **PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.**

¿La elevación de los niveles de ferritina en sangre es un factor de riesgo de letalidad en pacientes con COVID 19 en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera?

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El SARS-CoV-2 produce síndrome de diestres respiratorio agudo (SDRA) , ocasionando una alta tasa de mortalidad; se han realizado diversos estudios con el objetivo de conocer mejor los factores predictivos de mortalidad en estos pacientes, en estos estudios se observó que la cantidad de ferritina fue significativamente mayor en el grupocrítico en comparación con los grupos moderados y severos; sin embargo en nuestro país no existen estudios acerca de la tasa de mortalidad asociados a niveles elevados de Ferritina, finalidad primordial de nuestro estudio.

### **V. HIPOTESIS**

Hipótesis Nula (H0) La elevación de ferritina sérica no se asocian a letalidad por COVID 19.

Hipótesis alteran (H1): La elevación de ferritina se asocian aun mayor riesgo de 2 (Razón de momios) en la letalidad en pacientes por COVID 19.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la elevación de ferritina sérica aumenta el riesgo de letalidad en pacientes con COVID19 en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera en un periodo comprendido del 01 de octubre del 2020 al 01 de abril 2021.

## **VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar el nivel de Ferritina sérica asociado a letalidad por covid 19 en el hospital General Dr. Enrique Cabrera en un periodo comprendido del 01 de octubre del 2020 al 01 de abril 2021.

## **VIII. METODOLOGIA**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, prospectivo, observacional

- a) DESCRIPTIVO: Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados.
- b) TRANSVERSAL: Según el numero de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio.
- c) RETROSPECTIVO: Según proceso de tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.
- d) OBSERVACIONAL: Ya que la investigación solo va a describir el fenómeno estudiado.

### **8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Dicho estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de COVID 19, en el Hospital General Dr. Enrique Cabrea SEDESA, con ubicación en Avenida prolongación 5 de Mayo N. 3170, Colonia Ex Hacienda de Tarango, Delegación Álvaro Obregón. CP 01618 Ciudad de México. Teléfono: 55 1285 7108; En el periodo comprendido del 01 de Octubre 2020 al 01 abril 2021.

### 8.3 MUESTRA

Tamaño de la muestra:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left( \frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

N: Tamaño de la población

e: margen de error (porcentaje expresado en decimales)

z: puntuación z

### 8.4 TIPO DE MUESTREO

Se diseñó una hoja de recolección de datos con la información sociodemográfica y otras variables, tomadas del expediente clínico.

### METODO DE RECOLECCIÓN

Los datos epidemiológicos, clínicos, laboratorio, de tratamiento y de resultados se obtuvieron en base a los registros médicos electrónicos mediante un formulario de recopilación de datos estandarizados. Se realizó de forma retrospectiva incluyendo diversas variables.

### 8.5 VARIABLES

#### VARIABLE DEPENDIENTE

Letalidad por COVID 19: La tasa de letalidad o índice de letalidad se define como el cociente de fallecimientos en relación a las personas que se han contagiado de dicha enfermedad cuyo resultado se multiplica por 100 para mostrar el porcentaje.

Tasa de letalidad:  $\frac{\# \text{ Defunciones por causa específica}}{\# \text{ De enfermos por COVID}} \times 100$

Escala de Medición: Porcentajes.

**VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Niveles elevados de Ferritina:

La ferritina es una proteína de almacenamiento de hierro intracelular se comporta como un reactante de fase aguda; los niveles altos se asocian con una mayor gravedad de enfermedad y un indicador de complicaciones en COVID19.

Escala de Medición:

Elevados: SI/NO

Variable	Descripción de la Variable	Tipo de Variable	Operacionalización de la Variable
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino / Femenino
Prueba de PCR Positivas para SARS COV	Todo paciente con prueba positiva para SARS Cov2	Cualitativa-Nominal	Positivo Negativo
Edad	Edad biológica, tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cualitativa Ordinal	Mayores a 18 años
Pacientes con ventilación Mecánica invasiva.	Pacientes quienes requirieron manejo avanzado de la vía aérea ( intubación oro-traqueal)	Cualitativa Nominal	Si No

## **8.6 MEDICIONES E INSTRUMENTOS DE MEDICION**

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Mayores de 18 años
- Cumplieron con definición operacional para caso confirmado de COVID19
- Expediente completo
- PCR positiva
- Niveles de Ferritina

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con cáncer Terminal
- Enfermedad renal Crónica KDIGO 5
- SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)
- Traslado a otra unidad hospitalaria.
- Alta Voluntaria
- Expediente Incompleto
- No contaron con Niveles séricos de Ferritina.

## 8.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

ANALISIS DESCRPTIVO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reporte de medias y desviación estándar.</li><li>• Reporte de frecuencias.</li><li>• Reporte de tasa de letalidad.</li></ul>
ANALISIS INFERENCIAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Para la evaluación de normalidad se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.</li><li>• Para comparación de medias en cuanto a escalas cuantitativas: Se utilizará la t de Student para pruebas independientes (por ejemplo, edad).</li><li>• En caso de tener curva no normal, se realizará la prueba de U de Mann-Whitney.</li><li>• Para la comparación de porcentajes entre grupos independientes: Se utilizará la X<sup>2</sup>(diferentes grados de conocimiento, género</li></ul>
ANALISIS ESPECIAL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se determinará la razón de momios para los factores de riesgo</li></ul>
SIGNIFICANCIA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se considerará a una <math>p &lt; a</math> 0.05 como estadísticamente significativa</li></ul>
PAQUETE ESTADISTICO	<ul style="list-style-type: none"><li>• SPSSS versión 26</li></ul>

## IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación no desobedece la declaración de Helsinki de la asociación Médica mundial. El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, toda la información se manejó de forma confidencial y con fines de investigación. Se integra la carta de consentimiento informado del protocolo de investigación

El estudio estuvo bajo la consideración del Reglamento de la Ley General de Salud, que hace referencia a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, así como también bajo los criterios de la Norma Oficial de Investigación Científica (NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012) que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.



## Declaración de Helsinki

La Declaración fue originalmente adoptada en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, y ha sido sometida a cinco revisiones y dos clarificaciones, creciendo considerablemente de 11 a 37 párrafos. La Asociación Médica Mundial (AMM) promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Se agregan los párrafos más relevantes sobre los cuales se fundamenta el actual protocolo de investigación:

Párrafo 7: La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Párrafo 10: Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Párrafo 22: El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación. El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración.

## Ley General de Salud

Con fundamento en lo dispuesto por los Artículos 13 Inciso A, Fracción I, 14 y 96 de la Ley General de Salud, 5o. Inciso A y 113 al 120 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y Artículo 22 Fracción V del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud. Se integra la carta de consentimiento informado del protocolo de investigación.

1.-NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

2.-GERMAN ENRIQUE FAJARDO DOLCI, Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4º. De la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 3º. Fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones III y XI, 41, 43, 47 fracciones III y IV de la Ley Federal sobre Metrología y

Normalización; 2º. fracción VII, 3º. fracciones I, II y IX, 13 apartado A fracciones I, II y IX, 45, 48, 78, 79, 81, 96, 98, 99, 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 3º., 4º., 5º., 22, 62, 78, 108, 115, 116 y 119 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 2. apartado A fracción I, 8º. fracción V y 9º. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

## **X. RESULTADOS**

Se recabaron 445 expedientes con diagnóstico de COVID 19 en un periodo de 6 meses en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera; se realizó eliminación de 150 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión, estudiándose un total de 295 pacientes.

En la población analizada la media de edad para población general fue 57.08 años +/- 14.4 años, donde predominó el sexo masculino que corresponde a un porcentaje del 60% dentro de estos pacientes el 55.6 % presentaron alguna comorbilidad como Diabetes, Hipertensión arterial sistémica y/ u Obesidad.

Lo correspondiente al análisis de las variables bioquímicas encontramos que el valor de Leucocitos analizado reporta una media de 12.01 +/- 5.39, respecto a los linfocitos media reportada fue de 1.24 +/- 5.30 , los neutrófilos reportan una media de 10.72 +/- 6.86, y se reportó una media de 875.35 +/- 985.2 para el valor de ferritina.

La tasa de letalidad global fue de 64.1 % y la tasa de letalidad de pacientes intubados fue del 98.6 %. Se encontró una mayor mortalidad en pacientes mayores de 50 años de edad.

Al comparar el nivel de ferritina entre pacientes fallecidos y vivos encontramos una diferencia significativa siendo este valor mayor en los pacientes fallecidos ( $p=0.008$ ). También, se realizó comparación de otros parámetros de laboratorios observando que los valores de linfocitos son menores en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad, con una diferencia significativa ( $p= 0.004$ ), en cambio el análisis mostro discreta elevación de los valores de Leucocitos y neutrófilos entre los pacientes fallecidos y los vivos sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos.

Al evaluar los factores de riesgos se encontró que la ferritina con nivel sérico mayor a 600 representa un riesgo 1.1 veces más de fallecimiento, siendo significativo ( $p= 0.000$ ), sin embargo no representa factor de riesgo para intubación riesgo 1.18 veces, ( $p=0.35$ ).

## **XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

La pandemia causada por COVID 19 ha afectado a la mayoría de las naciones del mundo, generando una alta tasa de mortalidad principalmente entre las personas de edad avanzada.

Un estudio de cohorte retrospectivo de Wuhan, China, mostró que la ferritina elevada, junto con muchos otros biomarcadores como PCR, dímero D, LDH, neutrofilia y linfocitopenia, entre otros, se asoció significativamente con un mayor riesgo de desarrollar SDRA. Sin embargo, la ferritina no se asoció con la mortalidad en este estudio. Los autores de otro estudio observaron que se observaron niveles aumentados de ferritina sérica en pacientes que murieron por COVID-19 y sugirieron que podrían usarse para monitorear el pronóstico. (8,14)

En nuestro análisis, se encontró que los niveles elevados de ferritina se asociaron a letalidad en pacientes con COVID 19, encontrándose una diferencia significativa entre los grupos con fallecidos con respecto a los vivos, por lo cual se puede considerar como factor de riesgo de letalidad en estos pacientes ya que presentaron valor  $p < 0.05$ , dato concordante con reportado en la literatura internacional.

## **XII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Los hallazgos encontrados en nuestra población, los niveles de ferritina sérica mayor a 600 es una variable que incrementa el riesgo de letalidad en pacientes con COVID19.

Ya que al comparar el valor sérico de ferritina elevado entre pacientes fallecidos y vivos encontramos una diferencia significativa siendo este valor mayor en los pacientes fallecidos ( $p=0.008$ ), por lo que podemos decir que existe asociación directamente proporcional entre la elevación de ferritina mayor a 600, con la letalidad de los pacientes infectados por COVID 19.

Sin embargo, se observó en nuestro estudio un nivel sérico de ferritina elevado no se asoció al uso de ventilación mecánica invasiva siendo esta variable no significativa ( $p=0.35$ ).

Esto es muy importante ya que si bien existe un incremento en esta relación se puede contribuir a disminuir los factores de riesgos que incrementan la letalidad en estos pacientes. Nuestro estudio cuenta con diversas limitantes, por lo que se debe seguir continuando con investigaciones sobre este problema para predecir desenlaces clínicos fatídicos, por lo que se requieren más estudios.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Casey A. Pollard, Michael P. Morran, and Andrea L. Nestor-Kalinoski. 2020. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 52: 549–557.
2. Esteban Ortiz prado, Katherine Simbaña Rivera, Lenin Gomez Barreno, Mario Rubio-Neira , Linda P.Guaman, Nikolaos C Kiriakidis, Claire Muslin, Ana Maria Gomez Jaramillo, Carlos Barba-Ostria , Domenica Cevallos –Robalino, Hugo Sanches San Miguel, Luis Unigarro, Rasa Zalakeviciute, Naomi Giadian, Andres Lopez Cortez. September 2020, Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. Volume 98, Issue 1, 115094.
- 3.- Jeannette Dabanca. 2021. Emerging SARS-CoV-2. basic information about epidemiology, origin source, structure and pathogenicity of SARS-CoV-2 for clinicians. *Rev. Med. Clin. Condes*.32(1) 14-19.
- 4.- Anant Parasher;2021. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med. J*;97:312–320.
- 5.- Fuxue Denga, Lisha Zhan, Lyu Lyua, Ziwei Lua, Dengfeng Gaoa, Xiaorong Mab, Yonghong Guoc, Rong Wang, Shouping Gongd, Wei Jianga 2021. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19; *Med Clin (Barc)*.156(7):324–331.
6. Serena Colafrancesco ; Cristiano Alessandri ; Fabrizio Conti ; Roberta Priori . , July 2020, COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?. Autoimmunity Reviews Volume 19, Issue 7.102573.
- 7.JeniferGómezPastora<sup>a</sup>MitchellWeigand<sup>a</sup>JamesKim<sup>a</sup>XianWu<sup>a</sup>JacobStrayer<sup>a</sup>AndreF.Palmer<sup>a</sup>MaciejZborowski<sup>b</sup>MarkYazer<sup>c</sup>Jeffrey J.Chalmers. October 2020, Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?. Clinica Chimica Acta. Volume 509, Pages 249-251
8. Mandeep Singh Rahi, Vishal Jindal, Sandra-Patrucco Reyes, Kulothungan Gunasekaran, Ruby Gupta, Ishmael Jaiyesimi. (2021) Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Annals of Hematology*,100:309–320

9.- Mohamed H Aly, Sayed S Rahman, Waleed A Ahmed, Mansour H Alghamedi, Abudlrahman A Al Shehri, Amna M Alkalkami, Mohammed H Hassan. 2021. Indicators of Critical Illness and Predictors of Mortality in COVID-19 Patients. *Infection and Drug Resistance*. 1995–2000.

10.- Ling-Zhi Hong · Zhang-Xuan Shou · De-Ming Zheng · Xue Jin. The most important biomarker associated with coagulation and inflammation among COVID-19 patients. *Molecular and Cellular Biochemistry*.

11.- Linlin Cheng; Haolong Li, Liubing Li, Chenxi Liu, Songxin Yan, Haizhen Chen, | Yongzhe Li; 2020. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*; 34: e23618.

12.- MayankGarg<sup>b</sup>. Amit L.Sharma<sup>ab</sup> SumanSingh<sup>ab</sup>; Advancement in biosensors for inflammatory biomarkers of SARS-CoV-2 during 2019–2020. Elsevier B.V. All rights reserved.

13.- Vargas-Vargas M y Cortés-Rojo C. 2020 Niveles de ferritina y COVID-19. *Rev Panam Salud Publica*; 44: e72.

14.-Roshan Kumar Mahat, Suchismita Panda, Vedika Rathore, Sharmistha Swain, LaleIndra Yadav and Sumesh Prasad Sah, 2021 julio-septiembre; The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis *Clin Epidemiol Glob Health*. 11: 100727

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.-Características Demográficas de pacientes

Características Demográficas	Valores
Sexo	<b>n ( %)</b>
Masculino	177(60%)
Femenino	118 ( 40 %)
Edad en años Media +/- DE	57.08 +/- 14.45
Comorbilidades	
SI	164 (55.6 %)
No	131 ( 44.4 %)

Tabla 2. Variables Bioquímicas

Leucocitos	12.01 +/- 5.39
Linfocitos	<b>1.24 +/- 5.30</b>
Neutrófilos	<b>10.72 +/- 6.86</b>
Ferritina	<b>875.35 +/- 985.2</b>

Tabla 3.- Tasa de Letalidad

	Valores
<b>Sexo</b>	
Masculino	114 (38.6 %)
Femenino	75 (25.4 %)
<b>Total</b>	189
<b>Edad mayor a 50 años</b>	
SI	148 ( 50.2 %)
NO	41 ( 13.9 %)
<b>Intubación</b>	
SI	106
NO	83

Tabla 4.- Comparación de antecedentes entre pacientes fallecidos y vivos.

Variable	Fallecidos n=189	Vivos n= 106	P*
<b>Ferritina</b>	985.8 +/- 1128.4	678.310 +/-616.5	<b>0.008</b>
<b>Leucocitos</b>	12.73 +/- 5.35	10.724 +/- 5.25	<b>0.803</b>
<b>Linfocitos</b>	0.78 +/-0.47	2.06 +/- 8.78	<b>0.004</b>
<b>Neutrófilos</b>	11.69 +/- 7.62	8.98 +/- 4.79	<b>0.237</b>

\*t:student

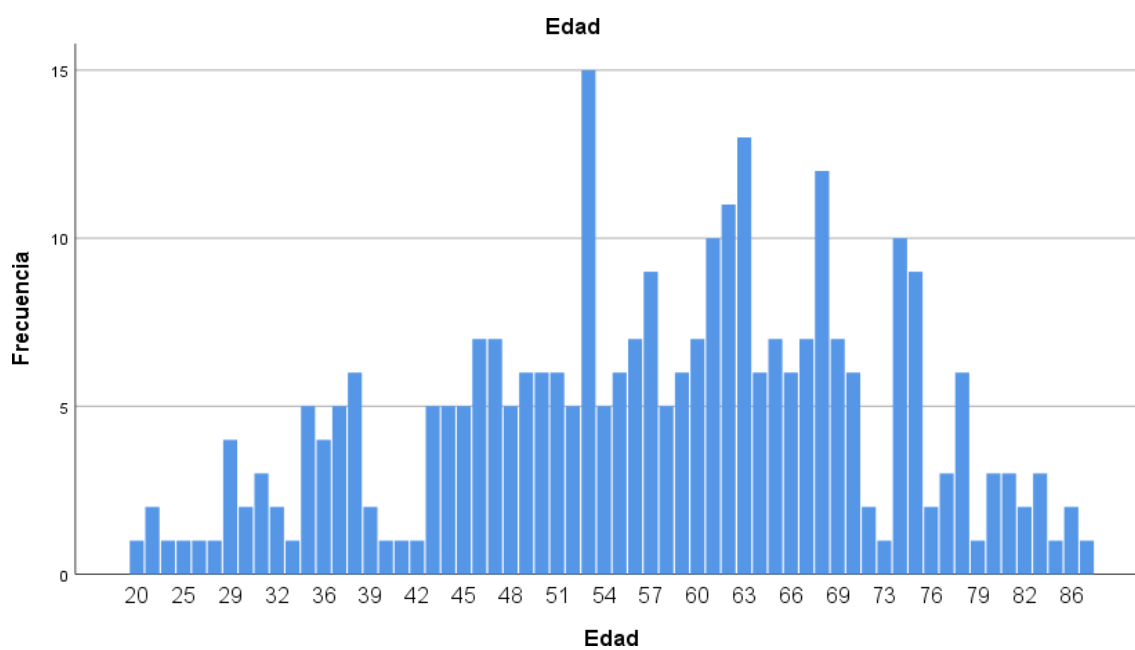
Tabla 5.- Valoración de riesgos

Riesgo	Razón de momios	IC95%	P*
<b>Ferritina &gt; 600</b>	1.10	0.21 a 0.00	0.000
<b>Defunción</b>	1.1 8	0.58 a 0.38	0.000
<b>Intubación</b>	1.06	0.83 a 1.3	0.35

\*Chi cuadrada

## ÍNDICE DE FIGURAS

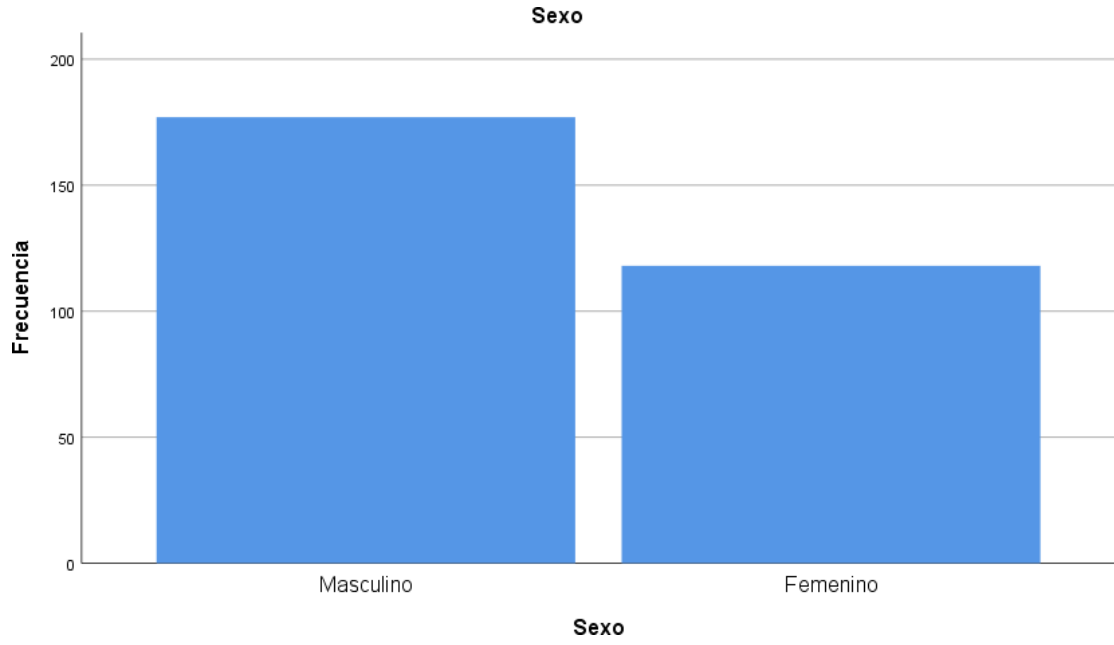
Frecuencia de edad de la población con diagnóstico de COVID 19 del Hospital Dr. Enrique Cabrera de octubre a abril 2021



Grafica 1.

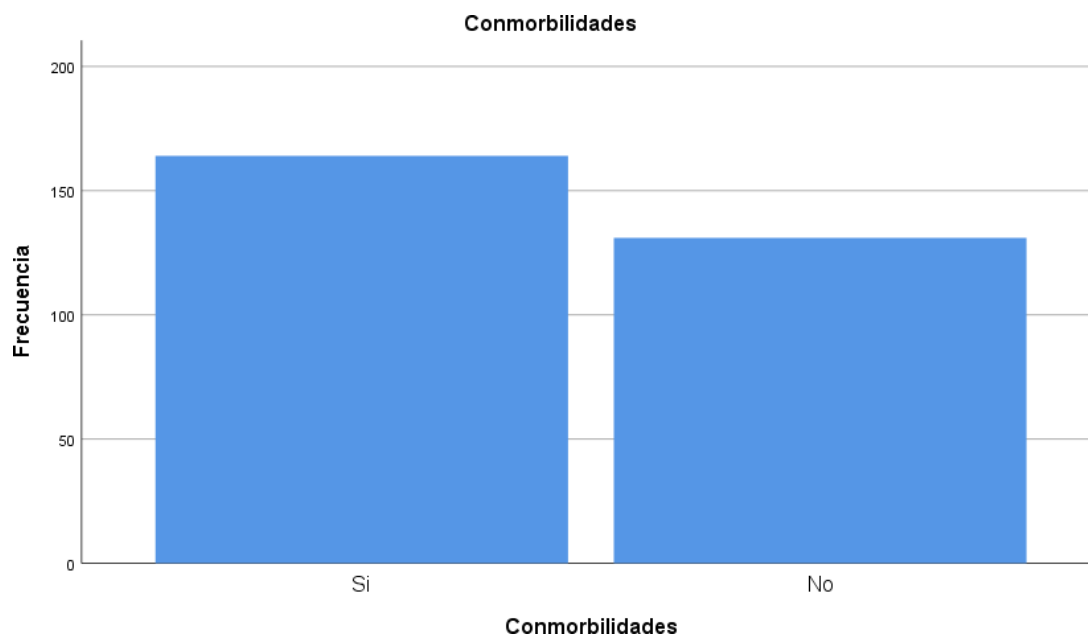


Frecuencia de sexo de la población con diagnóstico de COVID 19 del Hospital Dr. Enrique Cabrera de octubre a abril 2021



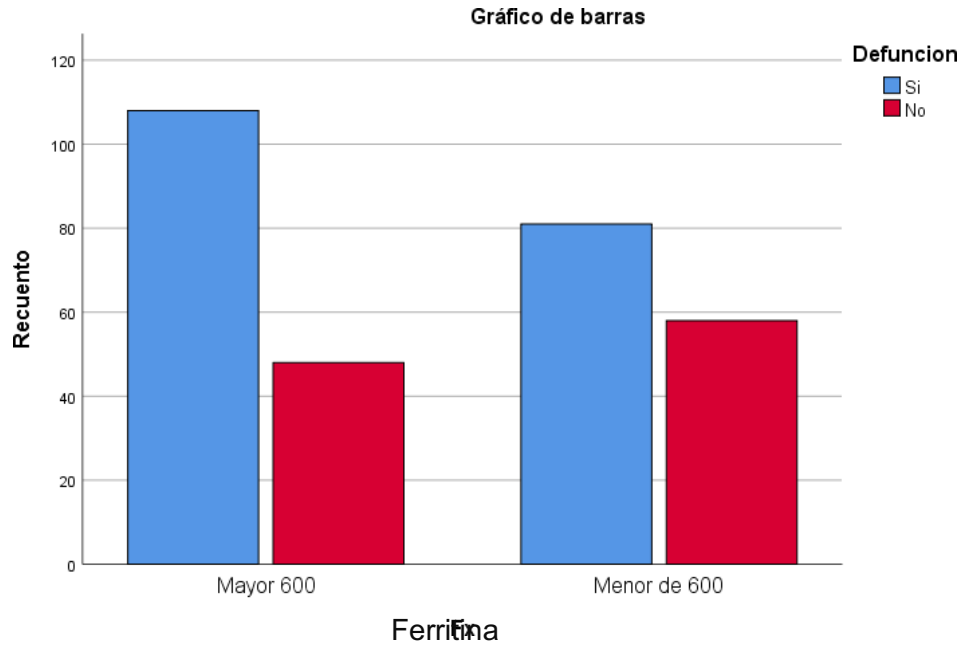
Grafica 2

Frecuencia de comorbilidades de la población con diagnóstico de COVID 19 del Hospital Dr. Enrique Cabrera de octubre a abril 2021



Grafica. 3

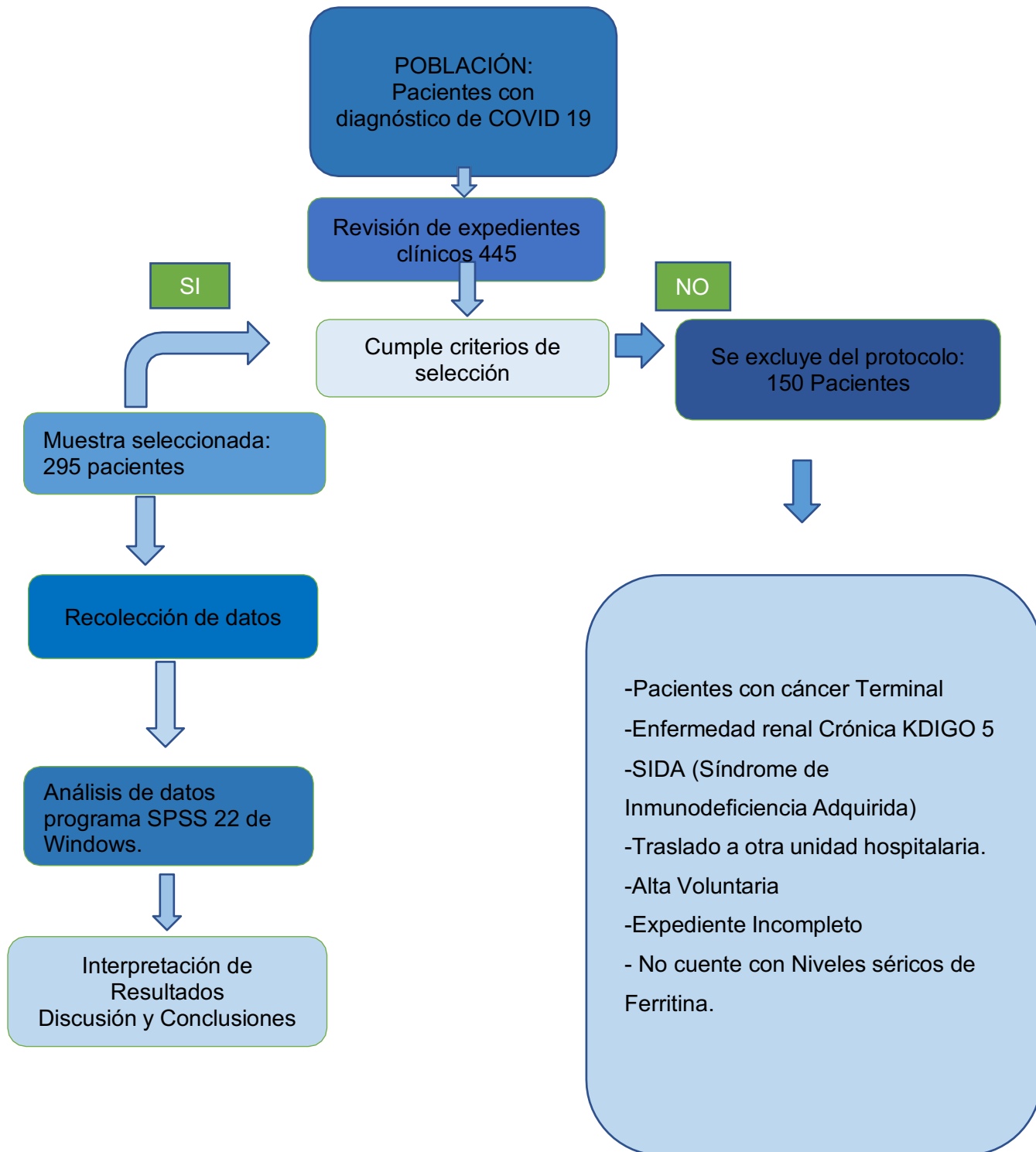
Letalidad asociados a niveles de ferritina mayor a 600 en pacientes con COVID 19 del hospital General Dr. Enrique Cabrera



Grafica 4.

**ANEXOS.**

**ANEXO1.-FLUJOGRAMA**



## **ANEXO 2.-ABREVIATURAS**

- SARS Cov2: Coronavirus síndrome respiratorio agudo severo 2
- PCR: Proteína C reactiva
- VSG: Volumen de sedimentación globular
- ARN: Ácido Ribonucleico
- ACE2: Enzima convertidora de Angiotensina 2
- CK: Creatina Quinasa
- SDRA: Síndrome de Diestres Respiratorio Agudo
- PCT: Procalcitonina
- LDH. Deshidrogenasa Láctica