



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Revisión

Ferritina sérica como indicador de gravedad en pacientes con COVID-19

Serum ferritin as an indicator of severity in patients with COVID-19

Debora Gamboa-Olivares^{1,a}, Maríafe García^{1,a}, Jhon Milton Goicochea-Marín^{1,a}, María Gómez-Sandoval^{1,a}, Gianella Gil-Mendoza^{1,a}, Saúl Gómez^{1,a}, Levi Alexander Paredes-Soto^{1,a}, Juan Jorge Huamán-Saavedra^{1,b}

1: Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Trujillo. a: Estudiante de Medicina. b: Doctor en Medicina

Correspondencia.

Debora Esther Gamboa Olivares

17 de diciembre 1950. Florencia
de Mora

Teléfono: 943461413

dgamboa@unitru.edu.pe

Recibido: 09/08/21

Aceptado: 22/09/21

RESUMEN

La ferritina se incrementa por una fuerte reacción inflamatoria producto del SARS-COV 2; por lo que se realizó una revisión narrativa que pretende determinar la asociación entre la ferritina sérica y la gravedad en pacientes con COVID-19. Se abordó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Google Scholar, MEDLINE, PubMed, World Wide Science, Kidney International, ScienceDirect y Scielo. Se encontró que la media de ferritina sérica se incrementó desde los casos leves a los críticos de COVID-19, siendo mayor en los no sobrevivientes. Se concluye que existe una relación positiva entre la gravedad por COVID-19 y los niveles elevados de ferritina sérica, por lo que, su determinación puede seleccionar pacientes que potencialmente tengan mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente y de esta manera poder ofrecer un tratamiento más rápido y eficaz.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, ferritina, hiperferritinemia, diagnóstico, gravedad. (DeCS)

SUMMARY

Ferritin is increased by a strong inflammatory reaction caused by SARS-COV 2; Therefore, a narrative review was carried out that aims to determine the association between serum ferritin and severity in patients with COVID-19. A bibliographic search was carried out in the databases Google Scholar, MEDLINE, PubMed, World Wide Science, Kidney International, ScienceDirect and Scielo. It was found that the mean serum ferritin increased from mild to critical cases of COVID-19, being higher in non-survivors. It is concluded that there is a positive relationship between severity due to COVID-19 and elevated levels of serum ferritin, therefore, its determination can select patients who potentially have a greater risk of developing unfavorably and in this way be able to offer a faster treatment and effective.

KEY WORDS: COVID-19, ferritin, hyperferritinemia, diagnosis, severity. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad infecciosa que surgió a finales del año 2019 en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei en China. El virus responsable de esta enfermedad fue denominado severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^{1,2,3} El primer caso se identificó el 1 de diciembre de 2019 y a la fecha, 9 de agosto del 2021, a nivel mundial se reportan 203 105 794 casos de infección y 4 299 559 fallecidos.⁴; en el Perú suman 2 121 061 infectados y 196 760 fallecidos, llegando a ocupar los primeros lugares de mortalidad en el mundo (MINSA).⁵ Debido a su rápida expansión, el Comité de Emergencia de la OMS declaró pandemia al COVID-19 el 11 de marzo del 2020.⁶

La ferritina es una proteína cuya función es el depósito de hierro presente en diversos tejidos y células como los hepatocitos, células del sistema retículo endotelial del hígado, bazo y médula ósea. Se considera reactante de fase aguda, sus concentraciones altas en sangre debido a la respuesta de una inflamación, son determinantes para su relación con la enfermedad por coronavirus 2019.^{7,8}

Varios estudios han reportado la importancia de la ferritina como marcador de gravedad. Deng et al (2021) confirmó que un incremento del nivel de ferritina sérica se encuentra asociado con la tasa de mortalidad y por ende, esta proteína actúa como factor predictor de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 en UCI.⁹ Dahan et al (2020), en un estudio transversal en 39 pacientes hospitalizados con COVID-19 de dos hospitales en Israel, demostraron un aumento significativo en los niveles de ferritina en pacientes con enfermedad moderada y grave, en comparación con los de enfermedad leve.¹⁰ Por último, Eloiseily et al., reportaron que una ferritina elevada debe ser un signo de alerta para el diagnóstico de gravedad permitiendo usar enfoques terapéuticos tempranos.¹¹

El presente trabajo es una revisión narrativa cuyo objetivo es determinar la asociación de la ferritina sérica y la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19, debido a la elevada cifra de infectados y a la tasa de mortalidad. Lo cual ayudará a seleccionar los pacientes que potencialmente tengan mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente y de esta manera poder ofrecer un tratamiento más rápido y eficaz

Metodología

Se llevó a cabo una revisión narrativa en las bases de datos Google Scholar, MEDLINE, PubMed, World Wide Science, Kidney International, Science Direct y Scielo desde el 14 de mayo de 2021 hasta el 9 de agosto de 2021. Los términos de búsqueda fueron "pacientes con COVID-19", "virus SARS-CoV-2", "hiperferritinemia", "gravedad en pacientes con COVID-19" e "ingreso en UCI". Se limitó la búsqueda a artículos publicados en inglés, español, chino y ruso. Se incluyeron 1 carta al editor y 51 artículos, entre ellos de revisión, observacionales (transversales y de cohortes) donde incorporaron parámetros de laboratorio que incluye los niveles séricos de ferritina en casos de COVID-19 leve, moderado, grave y crítico. Se excluyeron estudios realizados en pacientes con COVID-19 no hospitalizados y personas con enfermedades genéticas hereditarias asociados a hiperferritinemia.

Mecanismos responsables de la hiperferritinemia en la enfermedad de COVID-19

La ferritina es una proteína cuya función es el depósito de hierro en los tejidos, por lo que su nivel sérico refleja el nivel normal de este elemento y también se puede correlacionar con la activación de macrófagos, debido a que es secretada por estos y por los hepatocitos. Se compone de 2 subunidades diferentes, "H" (pesadas) y "L" (ligeras). Diversos estudios sugieren que la expresión de la subunidad H es impulsada por estímulos inflamatorios y por ello puede funcionar como molécula inmunomoduladora, mostrando funciones proinflamatorias e inmunosupresoras.^{9,12-14}

La producción de ferritina ocurre cuando se incrementa la concentración de hierro intracelular, cuya acumulación se produce mediante dos sucesos principales: la hiperexpresión del receptor 1 de trans-ferrina que la internaliza, y la expresión de hepcidina que bloquea a la ferroportina y por ende se inhibe la expulsión de iones de hierro. El mecanismo por el cual la ferritina pasa al suero no se conoce bien, sin embargo, los niveles de ferritina sérica pueden modificarse en algunas enfermedades que permiten que la ferritina tisular intercelular se filtre al plasma.¹⁵⁻¹⁷

Una vez que el virus SARS-CoV-2 invade el sistema respiratorio, se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) e induce una reacción inmunitaria e inflamatoria, debido a la infiltración de células del sistema inmune, como las células Th1, los

monocitos CD14 + CD16 +, los macrófagos y neutrófilos. Esto conlleva a la manifestación de una tormenta de citocinas, provocando una alta expresión de ferritina (induciendo a su vez, la expresión de

citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias) y otras moléculas como IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , proteína quimioatrayente de monocitos 1 y CRP. (figura 1).^{9,18-20}

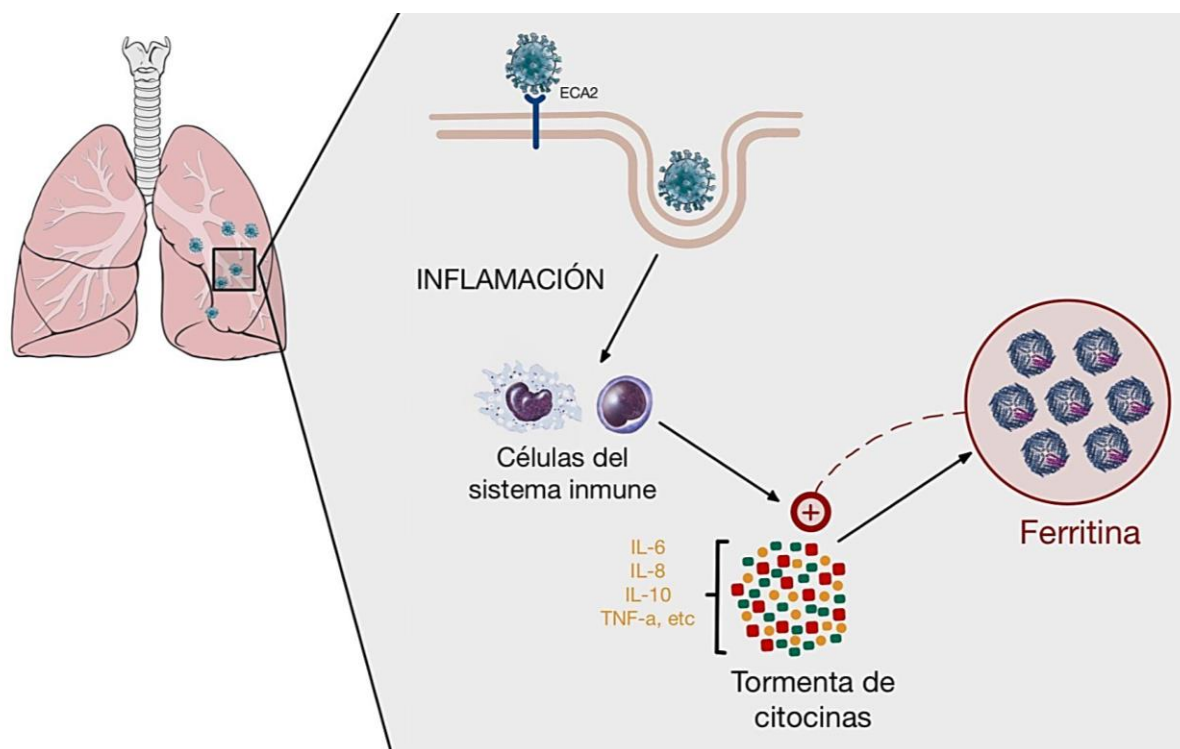


Figura 1: Expresión de la ferritina en la inflamación por COVID-19.

El síndrome de liberación de citocinas (SRC) en la infección por COVID-19 tiene diversas causas, pero pueden explicarse a través de dos mecanismos principales. En el primero, múltiples proteínas virales estructurales y no estructurales que antagonizan al interferón (IFN) median la señalización retardada de este, incrementando aún más las respuestas inmunitarias y sensibilizando a las células T a la apoptosis. El segundo consiste en la acumulación de neutrófilos y monocitos-macrófagos inflamatorios en los pulmones, siendo estas células la principal fuente de citocinas y quimiocinas asociadas con el desenlace fatal; por lo que, podrían ser responsables de la secreción de ferritina sérica.^{18,19}

Las citocinas proinflamatorias, en particular la IL-6 (secretada por las células Kupffer), también desencadenan un aumento de la hepcidina, la cual ocasiona que la ferroportina (proteína de exportación de hierro) se incorpore y se degrade en los

macrófagos. Esto conlleva un secuestro intracelular de hierro por la ferritina, por lo que al evitar la liberación de hierro, se produce un incremento en el nivel de ferritina sérica.^{12,21-24}

Aparentemente, el virus SARS-CoV-2 necesita sobre todo de hierro para su replicación en las células huésped, lo que genera una competencia activa entre el virus y el "huésped" en la lucha por el hierro.²⁵ Asimismo, el virus puede interactuar directamente con la parte hemo de la hemoglobina, lo que conlleva a un aumento de los niveles de hemo junto con los iones Fe²⁺. El hierro causa un efecto destructivo debido a la inflamación y la ferroptosis, lo cual desencadena la producción de ferritina para unirse con el hierro libre como mecanismo protector para reducir el daño tisular.²⁶

Por todo ello, se considera que el virus SARS-COV 2 induce una reacción inflamatoria que conlleva una tormenta de citocinas en donde la ferritina actúa

como señalizador y mediador directo del sistema inmunológico; asimismo se presentan mecanismos de retroalimentación positiva entre la ferritina y las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Cambios de ferritina entre grupos de pacientes con SARS CoV-2 en casos graves y no graves

La clasificación clínica del COVID-19 se presenta en cuatro estadios: leve, con síntomas respiratorios altos sin neumonía; moderado, neumonía leve sin insuficiencia respiratoria aguda ni respuesta inflamatoria; grave, neumonía con insuficiencia respiratoria aguda, inflamación o hipercoagulabilidad; y crítico, con criterio de intubación y ventilación invasiva, choque o falla multiorgánica.^{27,28}

En la Tabla N°1 se señala que los niveles de ferritina sérica en pacientes con COVID-19 incrementaron significativamente desde los casos leves a los críticos, por lo que se evidencia una asociación positiva entre la gravedad de la enfermedad y los niveles de ferritina sérica, en pacientes con COVID-19. Además, se evidenció que los niveles de ferritina sérica fueron superiores en pacientes que fallecieron, llegando a alcanzar hasta el triple de los que sobrevivieron (Tabla N°2).

El incremento de los niveles de ferritina sérica en los pacientes con COVID-19 no solo se produce con el avance de la enfermedad, sino que dichos valores son más elevados en los pacientes que fallecen.

TABLA 1: Estudios y hallazgos principales del biomarcador ferritina sérica en pacientes con Covid - 19

Autor y Región	Nº de pacientes	Nivel de referencia	Grupos de pacientes	Niveles de ferritina sérica
Deng ⁹	100	15-150 µg/L	Moderados	370,70 (89,90–756,00) µg/L
Shanghai, China			Graves	855,75 (434,45–1687,25) µg/L
			Críticos	1 715,80 (965.60–2429,20) µg/L
Shani ¹⁰ Assuta Ashdod, Israel	39	–	Leve	327,27 ng/ml*
			Moderado	1 555 ng/ml*
			Grave	2 817,6 ng/ml*
Ahmed ²⁹ Karachi, Pakistán	157	> 400 ng/ml	No graves	357,5 ng/mL
			Graves	828,5 ng/mL
Zhou C ³⁰ Jiangsu, China	50	>162 ng/ml	Leves	135,6 ng/ml*
			Graves	207,8 ng/ml*
Bo Zhou ³¹ Wuhan, China	20	>204 ng/mL	Grave	291,13 ng/ml
			Muy grave	1 006,16 ng/ml
Petrilli ³²	2279	> 300 ng/ml	Dados de alta	613 ng/ml
			Críticos	925 ng/ml

Manhattan, Nueva York				
Huihuang ³³	64	13-150 ng/mL	No graves	304,3 ng/ml
Beijing, China			Graves	766,1 ng/ml
Sun ³⁴	63	–	Leves	0,55 ⁺
Beijing, China			Moderados	2,00 ⁺
			Graves	3,2 ⁺
			Críticos	5,08 ⁺
Wu ³⁵	201	> 300 µg/L	Sin SDRA	457,66 µg/L
Wuhan, China			Con SDRA	1 029,28 µg/L
Ayanian ³⁶	299	>450 ng/ml	No UCI	340 ng/ml
Washington, DC, Estados Unidos			UCI	1 360 ng/ml
			Sin Intubación	373 ng/ml
			Con intubación	1 575 ng/ml
Wang ³⁷	65	Mujeres 15-150	Leve	821,1 µg/L*
Wuhan, China		Hombres 30-400	Grave	1331 µg/L*
			Muy grave	1368 µg/L*
Chen ³⁸	21	30-400 µg/L	Moderado	337,4 (286,2-1 275,4) µg/L
China			Grave	1 598,2 (1 424,6-2 036) µg/L
Lozano ³⁹	76	>400 ng/dl	Hospitalizados	1 281 ng/ml
Perú			UCI	1 353 ng/ml
Ji ⁴⁰	49	30-400 ng/ml	Grave	318,1 ± 257,8 ng/ml
Hong Kong, China			Grave	907,4 ± 593,7 ng/ml
Qin ⁴¹	452	15,0-150,0 ng/ml	No grave	523,7 (299,1–840,4) ng/mL
Wuhan, China			Grave	800,4 (452,9–1451,6) ng/mL

Valores referidos en media: (*), el resto son valores expresados en mediana

(⁺) veces el límite superior de lo normal

TABLA 2: Estudios y hallazgos principales de la ferritina sérica como indicador de mortalidad por COVID-19

Autor y Región	N° de pacientes	Nivel de referencia	Niveles de ferritina sérica
Deng ⁹ Shanghai, China	100	15-150 µg / L	Sobrevivientes: 501,90 (316,93–969,70) µg/L Fallecidos: 1 722,25 (1 100,78–2 404,00) µg/L
Banchini ¹⁵ Emilia-Romagna, Italia	17	>300 ng / mL	Dados de alta domiciliaria: 700 ng/dL Fallecidos: 1 563 ng/mL
Ahmed ²⁹ Karachi, Pakistán	157	> 400 ng/ml	Sobrevivientes: 548,9 ng/mL Fallecidos: 1 096,4 ng/mL
Wu ³⁵ Wuhan, China	201	> 300 µg / L	Sobrevivientes con SDRA: 853 µg/L Fallecidos con SDRA: 1 096,21 µg/L
Ayanian ³⁶ Washington, DC, Estados Unidos	299	20–450 ng/ml	Sobrevivientes: 356 ng/ml Fallecidos: 1 320 ng/ml
Cheng ⁴² Wuhan, China	274	30-400 µg/L	Sobrevivientes: 481,2 (265,1-871,5 µg/L) Fallecidos: 1 418,3 (915,4-2 236,2 µg/L)
Lino ⁴³ Río de Janeiro, Brasil	97	Q1-108-463,8 ng/mL Q4-3 345-14,660 ng/mL	Q1: ningún fallecido* Q4: mayor porcentaje de fallecidos del 75%*
Zhou F ⁴⁴ Wuhan, China	191	>300 µg/L	Sobrevivientes 503,2 (264,0–921,5) µg/L Fallecidos: 1 435,3 (728,9-2 000,0) µg/L

Ruan ⁴⁵	150	21,8- 274,7 µg/L	Sobrevivientes: 614,0 µg/L*
Wuhan, China			Fallecidos: 1 297,6 µg/L*
Motta ⁴⁶	104	>400 ng/ml	Sobrevivientes: 1 341 ng/ml*
Bogotá, Colombia			Fallecidos: 2 760 ng/ml*

Valores referidos en media: (*), el resto son valores expresados en mediana

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Utilidad diagnóstica de ferritina en pacientes con SARS CoV-2.

Debido a que las concentraciones de ferritina sérica se incrementan de acuerdo a la gravedad de COVID-19, esto puede ser un indicativo de una fuerte reacción inflamatoria tanto sistémica como pulmonar que está inducida por la entrada viral al cuerpo humano.^{9,14,18,47,48}

La ferritina sérica participa en el diagnóstico diferencial de una neumonía causada por COVID-19 utilizando el índice de ferritina / procalcitonina, que es significativamente mayor en pacientes con neumonía por COVID-19 que el grupo de neumonía bacteriana, considerándola como una herramienta diagnóstica.^{7,48,49,50,51} Sin embargo, el incremento de procalcitonina sería un indicador de mayor gravedad.⁵²

Por ende, la ferritina sérica constituye un posible factor pronóstico de gravedad y progresión del COVID-19, así como de mortalidad intrahospitalaria en la práctica clínica, especialmente en UCI. Por lo tanto, ayudaría a establecer tratamientos tempranos en pacientes con riesgo de deterioro clínico.⁴⁸

Se concluye que existe una relación directa entre la gravedad y los niveles elevados de ferritina sérica en pacientes con COVID-19; por lo que, su determinación puede seleccionar pacientes que potencialmente tengan mayor riesgo de evolucionar desfavorablemente y de esta manera poder ofrecer un tratamiento más rápido y eficaz. Se sugiere realizar estudios clínicos a futuro para fortalecer aún más la función pronóstica de la ferritina sérica en pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health* [Internet]. 2020 Feb 16 [cited 2021 Jul 26];25(3):278–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169770/>
2. Khan M, Adil S, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2021 Jul 26];26(1):39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795815/>
3. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1201–11.
4. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021 [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Covid 19 en el Perú - Ministerio de Salud [Internet]. [Minsa.gob.pe](https://minsa.gob.pe). 2021 [cited 2021 Jul 26]. Available from: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
6. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2021 Jul 26];97(1147):312–20. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/97/1147/312.long>
7. Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers* [Internet]. 2020 Nov 16 [cited 2021 Jul 26];25(8):616–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700561/>
8. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jul 26];81(4):647–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313486/>
9. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit

- mortality in patients with COVID-19. *Medicina Clínica* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Jul 26];156(7):324–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7832996/>
10. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 26];22(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236582/>
 11. Qeadan F, Tingey B, Gu LY, Packard AH, Erdei E, Saeed AI. Prognostic Values of Serum Ferritin and D-Dimer Trajectory in Patients with COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2021 Mar 5 [cited 2021 Jul 26];13(3):419. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807920/>
 12. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jul 26];97:303–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264936/>
 13. Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Jul 26];136:111228. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836924/>
 14. Carrillo R, Peña C, Denise A, Meza J, Maldonado N, Rosalinda M, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico: Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 26];29(3):157–66. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-84332015000300006
 15. Banchini F, Cattaneo GM, Capelli P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. *World Journal of Emergency Surgery* [Internet]. 2021 Mar 8 [cited 2021 Jul 26];16(1). Available from: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-021-00354-3>
 16. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2021 Jul 26];181(3):331–40. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15166>
 17. Rodwell V, Bender D, Botham K, Weil P. *Harper Bioquímica Ilustrada*. 31° ed. Mc Graw Hill. LANGE; México DF, 2019.
 18. Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jul 26];509:249–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306200/>
 19. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunologic Research* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2021 Jul 26];68(4):213–24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-020-09145-5>
 20. Vasanthi Dharmalingam P, Karuppagounder V, Watanabe K, Karmouty-Quintana H, Palaniyandi SS, Guha A, et al. SARS-CoV-2 Mediated Hyperferritinemia and Cardiac Arrest: Preliminary Insights. *Drug Discovery Today* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Jul 26];26(5):1265–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826001/>
 21. Vlahakos VD, Marathias KP, Arkadopoulos N, Vlahakos DV. Hyperferritinemia in patients with COVID-19: An opportunity for iron chelation? *Artificial Organs* [Internet]. 2020 Sep 16 [cited 2021 Jul 26];45(2):163–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aor.13812>
 22. Wunderer F, Traeger L, Sigurslid HH, Meybohm P, Bloch DB, Malhotra R. The role of hepcidin and iron homeostasis in atherosclerosis. *Pharmacological Research* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Jul 26];153:104664. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066581/>
 23. Schmidt PJ. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2015 Jul [cited 2021 Jul 26];290(31):18975–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521019/>
 24. Saneela S, Iqbal R, Raza A, Qamar MF. Hepcidin: A key regulator of iron. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 26];69(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431773/>
 25. Orlov YuP, Dolgikh VT, Vereschagin EI, Lukach VN, Govorova NV, Kokhno VN, et al. Is there a connection between iron exchange and COVID-19? *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2021 Jul 26];17(4):6–13. Available from: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/448>
 26. Rasyid H, Sangkereng A, Harjianti T, Soetjipto AS. Impact of age to ferritin and neutrophil-lymphocyte ratio as biomarkers for intensive care requirement and mortality risk in COVID-19 patients in Makassar, Indonesia. *Physiological Reports* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Jul 26];9(10). Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14876>
 27. Mendoza-Ticona A, Valencia Mesias G, Quintana Aquehua A, Cerpa Chacaliza B, García Loli G, Álvarez Cruz C, et al. Clasificación clínica y tratamiento temprano de la COVID-19. Reporte de casos del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, Lima-Perú. *ACTA MEDICA PERUANA* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2021 Jul 26];37(2). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000200186&lng=es
 28. Liang T, Cai H, Chen Y, Chen Z, Fang Q, Han W, et al. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment* [Internet]. Zhejiang: Universidad de Zhejiang; 2020 [citado el 29 marzo de 2020]. Disponible en: <https://gmcc.alibabadoctor.com/preventionmanual>
 29. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for

- prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jul 26];63:102163. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879065/>
30. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2020 Sep 26 [cited 2021 Jul 26];26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7526336/>
 31. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. 2020 Mar 19 [cited 2021 Jul 26]; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18079/v1>
 32. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2021 Jul 26];m1966. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1966>
 33. Huang H, Song B, Xu Z, Jiao Y, Huang L, Zhao P, et al. Predictors of Coronavirus Disease 2019 Severity: A Retrospective Study of 64 Cases. *Japanese Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2021 Jul 26];74(1):54–60. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/74/1/74_JJID.20.298/article
 34. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jun 27];112:102473. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180376/>
 35. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jul 26];180(7):934. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070509/>
 36. Ayanian S, Reyes J, Lynn L, Teufel K. The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. *Biomarkers in Medicine*. 2020 Aug;14(12):1091–7.
 37. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020;5(10):1–11.
 38. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9.
 39. Lozano Y, Palacios E V. ARTÍCULO ORIGINAL Factores asociados a la hospitalización de pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos de una clínica en 2020 Factors associated with the hospitalization of COVID-19 patients in a clinic ' s intensive care unit in 2020. *Horiz Med*. 2021;21(1):1–9.
 40. Ji D, Zhang D, Chen Z, Xu Z, Zhao P, Zhang M, et al. Clinical Characteristics Predicting Progression of COVID-19. *SSRN Electronic Journal* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 4]; Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3539674
 41. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8.
 42. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2021 Jul 26];m1091. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011/>
 43. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jul 26];25(2):101569. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7959266/>
 44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Jul 21];395(10229):1054–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>
 45. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2021 Aug 7];46(5):846–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080116/>
 46. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Pérez J, Millán H, et al. Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en Bogotá, Colombia. 2020;40:116–30.
 47. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jul 26];35(8):763–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438401/>
 48. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jul 26];34(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7595919/>
 49. Pérez-Abreu MR, Gómez-Tejeda JJ, Dieguez-Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev habanera cienc médicas* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 7];19(2). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005
 50. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jul 26]; 95:304–

7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194601/>
51. Gandini O, Lubrano C. Use of rapid ferritin test to predict clinical deterioration in at home COVID-19 patients. *Journal of Infection* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Jul 26];82(3):E11–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7749944/>
52. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Sep 21]; 505:190-191. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094472/>

Citar como: Rev méd Trujillo 2021;16(3):203-212. Ferritina sérica como indicador de gravedad en pacientes con COVID-19

Debora Gamboa-Olivares^{1,a}, Maríafe García^{1,a}, Jhon Milton Goicochea-Marín^{1,a}, María Gómez-Sandoval^{1,a}, Gianella Gil-Mendoza^{1,a}, Saúl Gómez^{1,a}, Levi Alexander Paredes-Soto^{LA}, Huamán-Saavedra JJ