

DÍMERO D, FERRITINA, Y PROTEÍNA C REACTIVA. VALOR EN LA ESTRATIFICACION DE PACIENTES COVID-19

Ulises Mendoza Coussette¹ (Presentador)

¹Hospital Faustino Pérez Hernández / Laboratorio Clínico, Matanzas, Cuba, umendoza.mtz@gmail.com

Resumen:

INTRODUCCIÓN: La pandemia COVID-19 continúa desafiando a los sistemas de salud. La estratificación de los pacientes afectados a partir de biomarcadores, estrategia menos invasiva, aún es controversial. **OBJETIVOS:** General: Comprobar la asociación y el valor predictivo del Dímero D, ferritina, y proteína C reactiva entre pacientes COVID-19 moderados y graves. Específicos: 1- Describir la muestra estudiada según las variables: comorbilidades asociadas, vacunación, sexo, edad, severidad del COVID, ferritina, proteína C reactiva y dímero D. 2- Explorar la asociación entre ferritina, proteína C reactiva y dímero D. 3- Comprobar la capacidad discriminante y pronóstica de la ferritina, proteína C reactiva y dímero D entre los grupos analizados. **MATERIAL Y MÉTODO:** Se aplicó un diseño longitudinal prospectivo entre Junio y Noviembre de 2021. Las variables cualitativas y la edad fueron registradas por revisión de la historia clínica. La determinación de los biomarcadores mencionados fue realizada en el momento de inclusión en el estudio. El desenlace, agravamiento y muerte, en pacientes moderados y graves, respectivamente, fue registrada durante seguimiento en plazo máximo de 72 horas. Se empleó el programa estadístico SSPS para el análisis de datos. **RESULTADOS:** Fueron incluidos 280 pacientes COVID confirmados, 95 moderados y 185 graves. Existió predominio de hipertensos en ambos grupos. La vacunación y el sexo femenino prevalecieron entre los moderados, mientras los hombres y enfermedades crónicas entre los graves. Se manifestaron mayores niveles de los tres biomarcadores analizados en el grupo grave (Mann-Whitney $p < 0.05$). La asociación entre estos fue significativa en ambos grupos (correlación de Spearman, $p < 0.05$). La proteína C reactiva y el Dímero D mostraron capacidad pronóstica independiente sobre el agravamiento y la mortalidad [regresión logística múltiple: $OR > 1$ ($p < 0.05$)] entre pacientes moderado y grave, respectivamente. 366 $\mu\text{g/L}$ de ferritina; 36,25 mg/L de proteína C reactiva y 1,02 $\mu\text{g/ml}$ de Dímero D, distinguieron aceptablemente entre graves y moderados. El agravamiento fue predicho por los valores 362 $\mu\text{g/L}$, 20.10 mg/l y 0.77 $\mu\text{g/ml}$; mientras la mortalidad lo fue a partir de 1005 $\mu\text{g/l}$, 110.7 mg/l y 5.07 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente [áreas bajo la Curva COR $> 0,5$; $p < 0.05$]. **CONCLUSIONES:** 1- La presencia de comorbilidades crónicas y de individuos no vacunados predominaron entre los pacientes graves. 2- Se demostró estrecha correlación entre biomarcadores de activación macrofágica, producción de reactantes de fase aguda, e hipercoagulación tanto en forma moderada como grave del COVID. 3- Los biomarcadores ferritina, proteína C reactiva y dímero D mostraron capacidad discriminante y pronóstica en la enfermedad COVID-19 moderada y grave.

Palabra Clave: COVID-19, Ferritina, Dímero D, Proteína C Reactiva.

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia COVID-19 continúa desafiando a los sistemas de salud. El 1ro de Junio de 2021 se registraban 171, 719, 417 casos confirmados y 3,570, 552 muertes a nivel mundial (1). En Cuba en igual fecha, 144, 514 confirmados y 977 fallecidos, cifras que han continuado en ascenso (1). La detección temprana, estratificación, y predicción de evolución desfavorable mediante herramientas menos invasiva, como los biomarcadores de respuesta inflamatoria ferritina, proteína C reactiva, PCR, y Dímero D, DD, constituye un asunto aun controversial y conveniente en esta enfermedad.

La heterogeneidad entre los estudios publicados, junto al reconocimiento del papel predictivo sobre la gravedad de comorbilidades crónicas, complica la comprensión del carácter pronóstico de estos biomarcadores (2). Ante la pregunta investigativa veracidad de la hipótesis de existencia de punto de corte para distinguir pacientes graves de moderados, y su evolución no favorable, a partir de estos biomarcadores en la enfermedad COVID-19, el presente estudio tiene como objetivos describir la muestra de pacientes analizada según variables demográficas en los subgrupos moderado y grave, explorar la asociación entre ferritina, PCR y DD, así como examinar la capacidad discriminante y pronostica de estos biomarcadores en dichos subgrupos de pacientes.

II- MÉTODO

Se realizó un estudio transversal y longitudinal prospectivo. El universo estuvo constituido por el total de pacientes COVID-19 confirmados ingresados en el hospital Faustino Pérez de Matanzas en los servicios de pacientes grave y moderado entre junio – Noviembre de 2021. La muestra estuvo conformada por los pacientes del universo a quienes se tuvo acceso durante las primeras 24 horas de ingreso y hayan expresado consentimiento informado para participar en el estudio (paciente o su acompañante en el caso de paciente crítico o discapacitado). Otros criterios de inclusión: Acceso a la historia clínica en el momento de posible inclusión y diariamente durante el periodo de seguimiento (máximo de 72 horas, estudio longitudinal). El embarazo fue considerado como criterio de exclusión. En el estudio longitudinal fue considerado como criterios de salida: decisión expresa del paciente, o acompañante, de no continuar en el estudio y traslado del paciente fuera de la institución. Los casos moderados y graves (severidad de la enfermedad en el momento de inclusión o durante el seguimiento) fueron definidos acorde al protocolo de actuación nacional cubano frente al COVID-19, versión 1.6

Las variables demográficas cualitativas antecedente de hipertensión arterial, HTA, Diabetes Mellitus, DM, Cardiopatía isquémica, vacunación anti-COVID-19 (tres dosis acorde a protocolo cubano propuesto para Junio/2022), sexo, y otras enfermedades crónicas; así como la edad (años) fueron obtenidas por revisión de historia clínica. Para la determinación de los biomarcadores ferritina, PCR, y DD, en el momento de captación en el estudio, se empleó plasma citratado. Las muestras fueron procesadas usando reactivo ROCHE en el analizador automatizado HITACHI Cobas C-311. El desenlace, agravamiento o muerte en pacientes moderados o graves, respectivamente (variable de salida en subgrupo de estudio longitudinal) fue obtenido a partir del equipo médico de atención al paciente.

Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico SPSS, versión 18.0. Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para describir las variables cuantitativas; así como frecuencias y porcentajes para las cualitativas. La prueba U de Mann-Whitney se empleó para comparar medianas entre los grupos. El análisis de regresión logística múltiple fue usado para analizar el valor pronóstico de los biomarcadores considerados sobre el agravamiento y la mortalidad, y el área bajo la curva de características de operatividad del receptor, ABCOR, para el análisis de la capacidad discriminante de los mismos. Un nivel de $p < 0,05$ fue considerado significativo en las pruebas de hipótesis estadísticas.

III-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. Distribución de pacientes según variables demográficas cualitativas

VARIABLE DEMOGRAFICA	SEVERIDAD COVID - 19	
	MODERADO (N = 95) n (%)	GRAVE (N = 185) n (%)
VACUNA ANTI-COVID	71 (75)	38 (21)
SEXO F/ M (% F)	51 / 44 (54)	68 / 117 (37)
DIABETES	21 (22)	57 (31)
HTA	58 (61)	115 (63)
C. ISQUEMICA	21 (22)	28 (15)
OTRAS ENFERMEDADES CRONICAS	42 (44)	72 (62)

La muestra estudiada presentó una composición heterogénea en relación a las variables cualitativas. El predominio de hipertensos, tanto en el grupo moderado como el grave, está en concordancia con lo reportado en la literatura en relación con la hipertensión arterial como la comorbilidad más prevalente entre los individuos que desarrollaron la forma clínica (3). Por otra parte, el predominio de vacunados entre los moderados y comorbilidades crónicas inflamatorias entre los graves, se encuentra a favor del papel protector de la primera y aditivo o sinérgico de la segunda sobre la gravedad de la enfermedad, respectivamente. En relación a esta última variable predominó el asma bronquial en el grupo moderado y la obesidad entre los graves, resultado no tabulado.

Tabla 2. Pacientes estudiados. Variables Cuantitativas

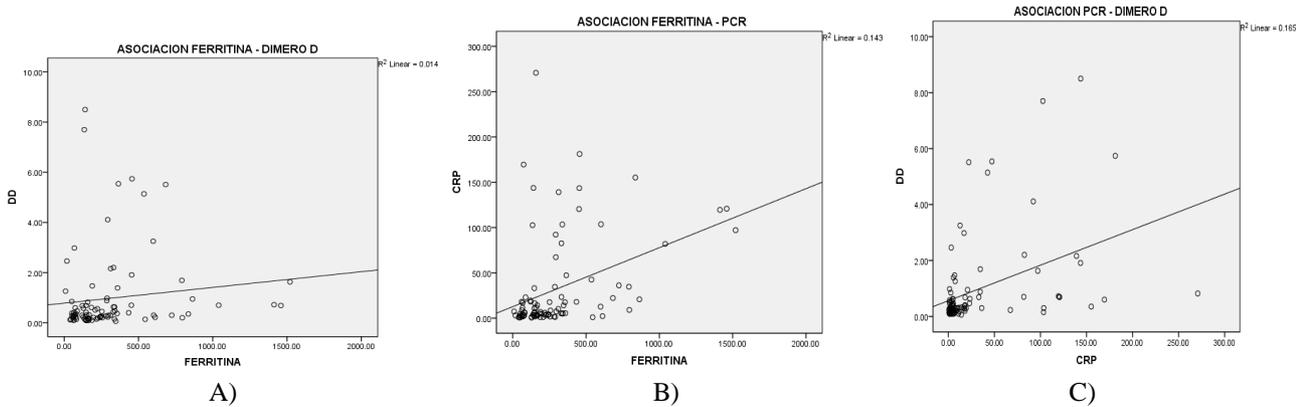
VARIABLE	GRUPO				COMPARACION	
	MODERADO		GRAVE			
	MEDIANA	RANGO	MEDIANA	RANGO	U MANN-WHITNEY	p
FERRITINA ($\mu\text{g} / \text{L}$)	203	9 - 1520	954	33 - 15 451	2868, 00	0, 000
PCR (mg / L)	7, 40	0,6 - 270,8	90,80	2, 30 - 353, 40	2888, 50	0, 000
DD ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	0, 33	0,06 - 8,50	4,25	0, 07 - 25, 44	2228, 00	0, 000
EDAD (años)	66	24 - 97	65	21 - 88	6098, 50	0, 125

Rango de Referencia: **Ferritina:** Mujer: 15 - 150 Hombre: 30 - 400 **PCR:** 0 - 5 **DD:** 0 - 0, 5

La participación de actividad inflamatoria y coagulopatía en la enfermedad COVID-19 ha sido planteada y el presente estudio es una evidencia más. Su presencia desde su forma clínica no grave, moderada, es un asunto de extrema importancia en el abordaje de este problema de salud justificando el trata-

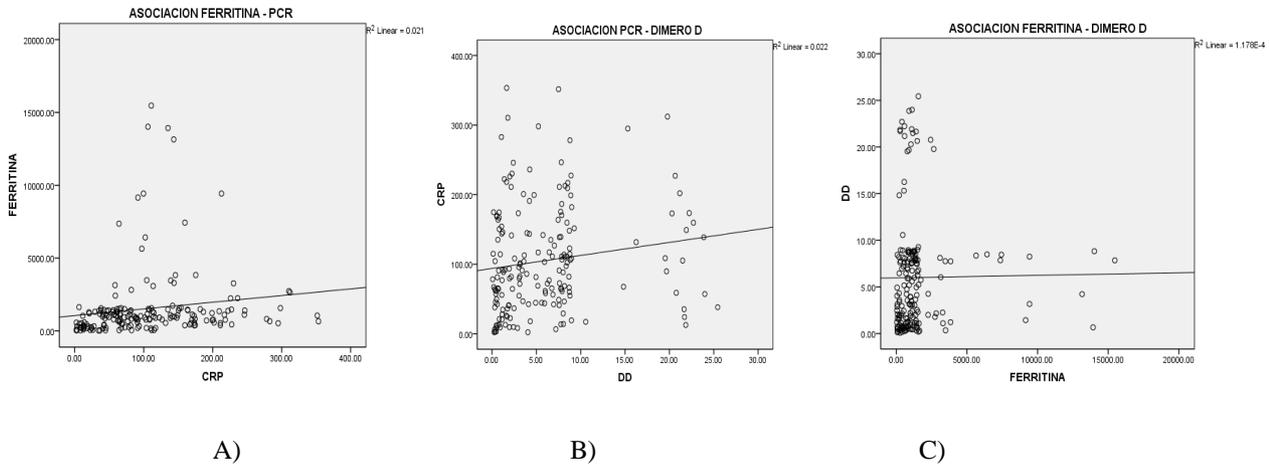
miento simultáneo de la hiperinflamación e hipercoagulación. En concordancia con otros reportes se evidenció mayor magnitud de estos procesos en la forma grave explicada por la tormenta de citoquinas que acompaña al agravamiento de la COVID-19, Tabla 2. Guan y colaboradores reportaron un porcentaje de casos COVID-19 moderado con PCR elevada mayor al 50 % (56, 4) (4). Varios estudios han comparado pacientes COVID-19 grave / severo con aquellos con enfermedad leve / moderada mostrando incremento significativo de la ferritina en los primeros (2, 5).

Figura 1. Biomarcadores. Análisis de asociación (grupo COVID-19 moderado)



Leyenda: A) Asociación Ferritina – Dímero D (Rho de Spearman = 0, 280; p = **0, 006**)
 B) Asociación Ferritina – PCR (Rho de Spearman = 0, 449; p = **0, 000**)
 C) Asociación PCR – Dímero D (Rho de Spearman = **0, 515**; p = **0, 000**)
 Fuente: SPSS, version 18, 0

Figura 2. Biomarcadores. Análisis de asociación (grupo COVID-19 grave)



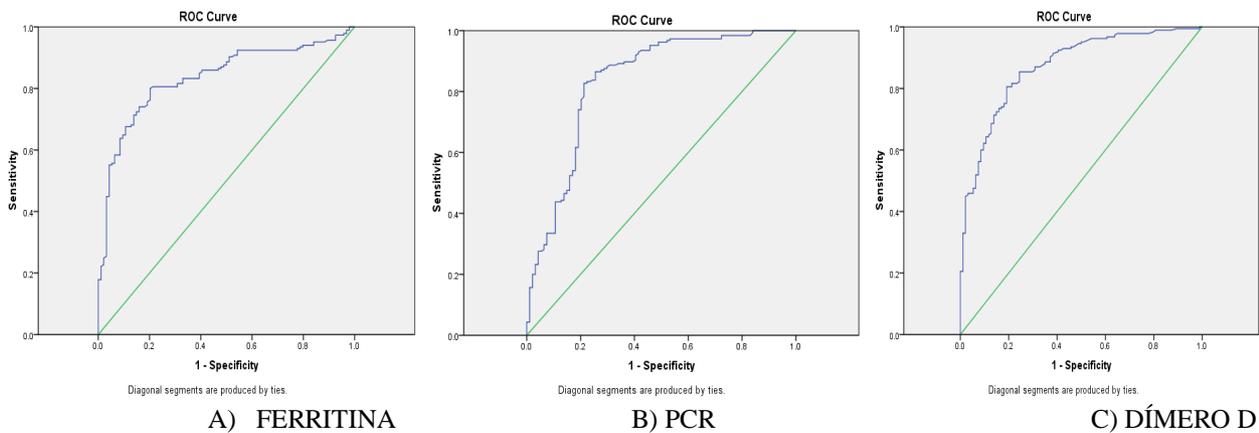
Leyenda: A) Asociación Ferritina – PCR (Rho de Spearman = 0, 342; p = **0, 000**)
 B) Asociación PCR – Dímero D (Rho de Spearman = 0,232; p = **0, 002**)
 C) Asociación Ferritina – Dímero D (Rho de Spearman = 0, 170; p = **0, 021**)

La asociación entre la activación macrofágica, producción de proteínas de fase aguda e hipercoagulación de lo cual son marcadores la ferritina (2), PCR, y Dímero D, respectivamente, en el

espectro de pacientes COVID-19 moderados y graves se evidencia en los resultados mostrados en las figuras 1 y 2. La ocurrencia simultánea de dichos eventos durante la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña a esta enfermedad podría explicar este resultado. La asociación significativa entre la ferritina y variables subrogadas de severidad del COVID-19, como la PCR, ha sido reportada a partir de meta-análisis (2). El presente resultado resalta la importancia de considerar en simultáneo el tratamiento de la hiperinflamación y la coagulopatía durante la conducta médica frente a la COVID-19.

Los tres biomarcadores analizados demostraron capacidad discriminante entre pacientes moderados y graves, figura 3. La existencia de niveles significativamente mayores para los mismos entre los grupos de estudiados, tabla 2, pueden explicar este resultado en el estudio transversal, figura 3. La mayor probabilidad discriminante a expensas del DD realza la mayor especificidad de la hipercoagulación en la evolución hacia la forma grave de la COVID-19.

Figura 3. Ferritina, Proteína C Reactiva, y Dímero D. Capacidad discriminante, graves v/s moderados



A) ABCOR = **0,835** (95% IC: 0,787 – 0,883); p = **0,000**
 B) ABCOR = **0,834** (95 % IC: 0,779 – 0,889); p = **0,000**
 C) ABCOR = **0,872** (95 % IC: 0,829 – 0,915); p = **0,000**
 Fuente: SPSS, versión 18,0

Tabla 3. Ferritina, PCR y Dímero D. Características de desempeño diagnóstico (graves v/s moderados)

VARIABLE	PTO. DE CORTE	RVP	SEN . D (%)	ESP. D (%)	ED (%)
FERRITINA (µg / L)	391 ^{LSN}	3,85	77,8	79,8	78,57
	366 *	3,96	80,0	79,8	80
PCR (mg / L)	6,05 ^{LSN}	1,75	97,3	44,7	79,28
	36,25 *	3,88	82,7	78,7	81,42
DIMERO D (µg / ml)	0,51 ^{LSN}	2,42	90,3	62,8	81
	1,02 *	4,21	80,5	80,9	80,71

Leyenda: LSN: Punto de corte más próximo al límite superior normal; *: Punto de corte elegido por presentar la mayor RVP; RVP: Razón de verosimilitud positiva; SEN. D: Sensibilidad Diagnóstica; ESP. D: Especificidad Diagnóstica; ED: Exactitud Diagnóstica

Los puntos de corte elegidos, en rango de valores elevados y esperados en individuos enfermos, mejoran la posibilidad de estratificación entre pacientes graves y moderados con relación a aquellos más

próximos al límite superior normal correspondiente (aumento de la RVP y ED, tabla 3). En correspondencia con una mayor ABCOR, el punto de corte elegido para el DD mostró la mayor RVP. A pesar de ello, la PCR mostró mayor eficiencia discriminante (exactitud diagnóstica, tabla 3).

Tabla 4. Ferritina, PCR y Dímero D. Valor pronóstico (Regresión logística múltiple)

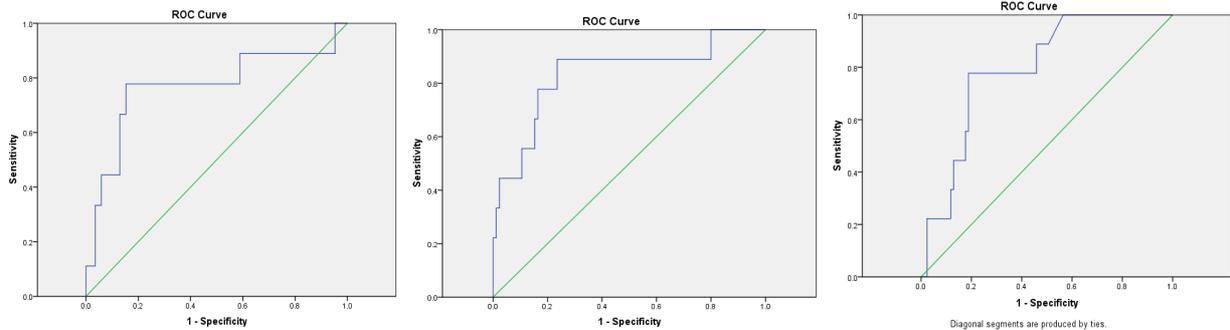
Predictor	Desenlace					
	Agravamiento (moderados) [86 estables v/s 9 agravados]			Mortalidad (graves) [40 fallecidos v/s 77 sobrevivientes]		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
FERRITINA	1,001	0,998 – 1,003	0,533	1,000	1,000 – 1,001	0,032
PCR	1,025	1,003 – 1,047	0,026	1,000	0,998 – 1,002	0,869
DIMERO D	1,166	0,754 – 1,802	0,489	1,129	1,053 – 1,211	0,001
DM	1,591	0,144 – 17,533	0,704	3,337	1,176 – 9,471	0,024
HTA	0,345	0,030 – 3,934	0,392	0,501	0,161 – 1,555	0,232
VACUNACION	0,300	0,032 – 2,782	0,290	2,417	0,821 – 7,116	0,109
CAR. ISQ.	1,300	0,167 – 10,151	0,802	0,512	0,124 – 2,111	0,354
OTRAS ENF.	3,948	0,307 – 50,724	0,292	0,834	0,372 – 1,871	0,660
SEXO	4,036	0,391 – 41,707	0,242	0,834	0,315 – 2,206	0,714
EDAD	1,085	0,994 – 1,185	0,069	1,022	0,985 – 1,061	0,247

Leyenda: CAR. ISQ.: Cardiopatía Isquémica; ENF.: Enfermedades

La respuesta inflamatoria general en pacientes con daño moderados, marcador sensible la PCR, y la coagulopatía, indicada por el Dímero D, mostraron valor pronóstico independiente sobre el agravamiento y la mortalidad, respectivamente, tabla 4 (PCR: OR = 1,021; p = 0,001, regresión simple, grupo moderado. DD: OR = 1,112; p = 0,000; Diabetes Mellitus: OR = 2,256; p = 0,050, regresión simple, grupo grave. Resultado no tabulado). Ha sido reportado el carácter predictor del DD sobre la mortalidad en la COVID-19 (6). La disfunción endotelial característica de la Diabetes Mellitus presenta carácter protrombótico, lo cual podría explicar la coexistencia del DD y la Diabetes Mellitus como predictores de la evolución no favorable de la enfermedad COVID-19.

Al igual que para la discriminación entre graves y moderados antes expuesta, los tres biomarcadores demostraron probabilidad aceptable de punto de corte para predecir el agravamiento en pacientes con daño moderado, figura 4. La ferritina mostró ser el marcador con mayor eficiencia diagnóstica en relación a esta predicción, tabla 5, evidencia del vínculo entre hiperferritinemia (signo de síndrome de activación macrofágica) y agravamiento de la enfermedad. Se detectaron puntos de corte para la PCR y DD con mejora en la capacidad discriminante, a expensas de su especificidad, conservando igual sensibilidad, tabla 5.

Figura 4. Ferritina, PCR y Dímero D. Capacidad predictiva en grupo moderado (agravados v/s no agravados)



A) FERRITINA

B) PCR

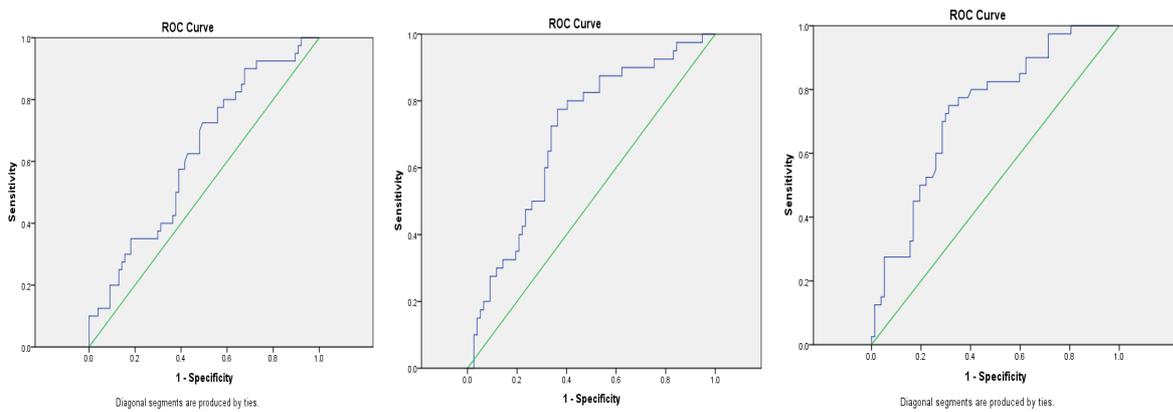
C) DÍMERO D

A) ABCOR = **0, 769** (95% IC: 0, 565 – 0, 972); p = **0, 008**
 B) ABCOR = **0, 834** (95 % IC: 0, 673 – 0, 995); p = **0, 001**
 C) ABCOR = **0, 795** (95 % IC: 0, 670 – 0,921); p = **0, 004**
 Fuente: SPSS, versión 18,0

Tabla 5. Ferritina, PCR, y Dímero D. Características de desempeño predictivo sobre el agravamiento

VARIABLE	PTO. DE CORTE	RVP	SEN. D (%)	ESP. D (%)	ED (%)
FERRITINA (µg / L)	399, 5 ^{LSN}	4, 36	66, 7	84, 7	83, 15
	362 *	5, 08	77, 8	84, 7	84, 21
PCR (mg / L)	5, 15 ^{LSN}	1, 54	88, 9	42, 4	46, 31
	20, 10 *	3, 78	88, 9	76, 5	77, 89
DIMERO D (µg / ml)	0,49 ^{LSN}	2, 28	77, 8	55, 9	57, 89
	0, 77 *	4, 14	77, 8	81, 2	81, 05

Figura 5. Ferritina, PCR y Dímero D. Capacidad predictiva en grupo grave (fallecidos v/s no fallecidos)



A) FERRITINA

B) PCR

C) DÍMERO D

- A) ABCOR = **0, 623** (95% IC: 0, 518 – 0, 728); p = **0, 029**
 B) ABCOR = **0, 701** (95 % IC: 0, 603 – 0, 799); p = **0, 000**
 C) ABCOR = **0, 734** (95 % IC: 0, 641 – 0,827); p = **0, 000**

Tabla 6. Ferritina, PCR, y Dímero D. Características de desempeño predictivo sobre la mortalidad

VARIABLE	PTO. DE CORTE	RVP	SEN. D (%)	ESP. D (%)	ED (%)
FERRITINA	400 ^{LSN}	1, 26	90	28, 6	49, 57
(µg / L)	1005 *	1, 44	60	58, 4	58, 97
PCR	6, 50 ^{LSN}	1, 05	100	5, 2	37, 60
(mg / L)	110, 7 *	2, 07	70	66, 2	67, 52
DIMERO D	0, 51 ^{LSN}	1, 22	100	18, 2	46, 15
(µg / ml)	5, 07 *	2, 44	70	71, 4	70, 94

Estudios similares explorando capacidad pronóstica del DD sobre la mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados han detectado también puntos de corte mayores al límite superior de su rango de referencia (7).

El presente estudio demostró la posibilidad de estratificar pacientes COVID-19 en sus formas clínicas acompañadas de hiperinflamación (moderada-grave) sustentada en puntos de corte de biomarcadores conocidos, y disponibles en la práctica clínica, en relación directa con la magnitud del daño sistémico (moderado v/s grave, agravado v/s estable, fallecido v/s sobreviviente), tablas 3, 5 y 6, con consecuente efecto en la optimización terapéutica inmunomoduladora y anticoagulante en la COVID-19. A pesar de esta bondad, la probabilidad discriminante detectada sobre mortalidad en pacientes graves, ABCOR figura 5, resultó menor a la detectada en el momento basal entre graves y moderados, ABCOR figura 3. La inespecificidad de los eventos fisiopatológicos antes citados de los cuales son biomarcadores estas variables en pacientes graves, independientemente de su desenlace, sumado al efecto terapéutico podría explicar este hallazgo y los porcentos de sensibilidad y especificidad detectados menores al 100%, tabla 3, 5 y 6.

IV-CONCLUSIONES

Predominio en la muestra estudiada de comorbilidades crónicas, individuos sin esquema de vacunación cumplido, sexo masculino y mayor respuesta inflamatoria entre pacientes graves; correlación estrecha entre respuesta inflamatoria e hipercoagulación en la forma moderada y grave; capacidad pronóstica independiente de la PCR y el Dímero D sobre el agravamiento y mortalidad; así como el potencial discriminante de la determinación cuantitativa de ferritina, proteína C reactiva y Dímero D entre dichas formas de la enfermedad y su evolución no favorable.

REFERENCIAS

- 1- Google [Internet]. La Habana: MINSAP; 2021 [citado 2021 junio 1ro]. Disponible en <https://www.cecmecmed.cu/noticias>
- 2- Kaushal K, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Phatak M, Rana S, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care* 2022, 67: 172-81.
- 3- Bozkurt F, Tercan M, Patmano G, et al. Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? *Cureus* 13(1): e12832. DOI 10.7759/cureus.12832
- 4- Guan WJ, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020, 382: 1708-20. 10.1056/NEJMoa2002032

- 5- Vargas V et al. Ferritin levels and COVID – 19. Pan American Journal of Public Health. Disponible en: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.72>
- 6- Rajendran V, Gopalan S, Varadaraj P, Pandurangan V, Marappa L, Nair A et al. Course of COVID-19 Based on Admission D-Dimer levels and its influence on Thrombosis and Mortality. J Clin Med Res. 2021; 13 (7): 403-8
- 7- Conte G, Cei M, Evangelista I, Colombo A, Vitale J, Mazzone A et al. The Meaning of D- Dimer Value in COVID-19. Clinical and applied Thrombosis/Hemostasis 2021; 27: 1-2