

## **Comportamiento de marcadores inflamatorios en pacientes diagnosticados con COVID-19**

Behavior of inflammatory markers in patients diagnosed with COVID-19

Juan Mario Junco Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8209-1254>

Narjara Castillo Ferran<sup>2</sup> [narjaracastillo84@gmail.com](mailto:narjaracastillo84@gmail.com)

Ana Beatriz Pérez Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0468-0213>

Leidys Garcia Vichot<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8347-7562>

Irobis Romero Valdes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0009-0001-6069-9760>

Daniel González Rubio<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0093-9531>

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Clínico Quirúrgico Manuel Fajardo, La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [jmjunco83@gmail.com](mailto:jmjunco83@gmail.com)

### **RESUMEN**

**Introducción:** En diciembre de 2019 se dio a conocer en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía intersticial causado por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), caracterizándose por un amplio espectro de formas clínicas de presentación. Se hace necesario identificar a aquellos pacientes con mayores probabilidades de desarrollar las complicaciones para su prevención. El índice neutrófilo/linfocito (INL), la proteína C reactiva (ProtCR), la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y la

ferritina han tomado interés como biomarcadores séricos para predecir la gravedad.

**Objetivo:** Describir el comportamiento de marcadores inflamatorios en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, y analizar su posible correlación con la gravedad clínica durante la infección por el SARS-CoV-2.

**Métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo, donde se revisaron las historias de 94 pacientes ingresados en el Instituto Pedro Kouri, incluyéndose los marcadores inflamatorios antes descritos. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a la gravedad de su evolución.

**Resultados:** Se analizaron 50 muestras de pacientes graves y 44 muestras de pacientes leves y moderados. Se observó un aumento de marcadores inflamatorios (ProtCR, LDH, INL, Ferritina) a predominio del grupo de pacientes con evolución severa, con un pico de elevación en la segunda semana.

**Conclusiones:** Este trabajo ratifica la importancia de la utilización de los marcadores inflamatorios como examen de laboratorio de rutina en los pacientes con sospecha de COVID-19 y en los diagnosticados con la enfermedad.

**Palabras clave:** COVID-19; ProtCR; LDH; INL; Ferritina.

## ABSTRACT

**Introduction:** In December 2019, an outbreak of interstitial pneumonia caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2) was reported in the city of Wuhan (China), characterized by a wide spectrum of clinical forms of presentation. It is necessary to identify those patients with a higher probability of developing complications for their prevention. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (ProtCR), the enzyme lactate dehydrogenase (LDH) and ferritin have taken interest as Serum biomarkers to define severity.

**Objective:** Describe the behavior of inflammatory markers in patients infected with SARS-CoV-2 at the Pedro Kouri Institute of Tropical Medicine, and analyze their possible correlation with clinical severity during SARS-CoV-2 infection.

**Method:** A retrospective cross-sectional study was carried out, where the records of 94 patients admitted to the Pedro Kouri Institute were reviewed, including the inflammatory markers described above. The patients were divided into 2 groups according to the severity of their evolution.

**Results:** 50 samples from severe patients and 44 samples from mild and moderate patients were analyzed. An increase in inflammatory markers (ProtCR, LDH, INL, Ferritin) was observed, predominantly in the group of patients with severe evolution, with a peak of elevation in the second week.

**Conclusions:** This work confirms the importance of using inflammatory markers as a routine laboratory test in patients with suspected COVID-19 and in those diagnosed with the disease.

**Keywords:** COVID-19; ProtCR; LDH; INL; Ferritin.

Recibido: 04/11/2023

Aceptado: 19/12/2023

## Introducción

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron que un nuevo coronavirus fue identificado como posible etiología de un brote de neumonía intersticial, reportada en la ciudad de Wuhan (China) por las autoridades de salud el 31 de diciembre de 2019. Desde su identificación en el distrito de Wuhan provincia de Hubei en diciembre de 2019, el SARS-Cov-2 se ha extendido a más de 170 países o

territorios. El 11 de marzo de 2020 la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fue considerada como una pandemia por la amplia distribución mundial. Ese mismo día Cuba confirmó el primer caso de COVID-19, a partir de un turista italiano. En agosto del 2022 se habían reportado en el mundo 586 millones de casos, con un total de 6.42 millones de fallecidos.<sup>(1)</sup>

La COVID-19 es el nombre dado a la patología causada por la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo o grave (SARS-CoV-2, del inglés *severe acute respiratory syndrome*), de transmisión por vía respiratoria de persona a persona. Las infecciones por estos virus pueden transitar desde una forma asintomática, o con síntomas tales como fiebre, tos, disnea, alteraciones en el gusto y el olfato, hasta un cuadro de neumonía severa, que puede terminar en síndrome de dificultad respiratoria, disfunción multiorgánica y shock.<sup>(2-4)</sup>

La patogénesis en la COVID-19 es compleja, está asociada mayormente a la respuesta inmune, y específicamente a la inflamación: local, sistémica aguda, pero también a la sistémica crónica de bajo grado. La inflamación sistémica en la COVID-19 da como resultado el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), coagulación intravascular diseminada e insuficiencia orgánica múltiple, asociado con enfermedad grave y resultados adversos.<sup>(5)</sup> La respuesta inflamatoria es fundamental en esta patología debido a que desencadena una serie de eventos en cascada que culminan con la liberación de citocinas y quimiocinas, resultado de la replicación viral aumentada y contribuyendo a la destrucción celular. Estos eventos crean un lazo de retroalimentación de tormentas de citocinas y agravamiento.<sup>(2,3,6)</sup>

La aparición de variantes del coronavirus con transmisibilidad más eficiente y/o virulencia y letalidad hizo imperativa la búsqueda de marcadores pronósticos de determinación precoz, que fueran de bajo costo y accesibles, para predecir

mortalidad y/o potencial gravedad clínica.<sup>(7)</sup> Esos biomarcadores podrían contribuir en la toma de decisiones relacionadas con la terapéutica de estos pacientes. Entre los mismos se han destacado la proteína C reactiva (ProtCR), la eritrosedimentación (VSG), la ferritina, el dímero D y el índice neutrófilo-linfocito (INL). La gran mayoría de estos son medibles en suero y se realizan de forma automatizada a través de equipos de laboratorio.<sup>(8,9)</sup>

Durante la segunda ola de la pandemia, muchos parámetros de laboratorio fueron considerados para pronóstico evolutivo de la COVID-19.

El presente estudio tiene como objetivo describir el comportamiento de marcadores inflamatorios de pacientes de COVID-19 ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK) desde enero a diciembre del año 2021 y analizar su posible correlación con la gravedad clínica durante la infección con la variante DELTA del SARS-CoV-2, predominante en la circulación en el país en el período estudiado.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo con pacientes diagnosticados con COVID-19 ingresados en el en el IPK en el año 2021.

Fueron elegidos 94 casos, de ellos 50 casos de pacientes con COVID-19 grave, todos los pacientes clasificados como graves en el momento del ingreso, hospitalizados en el año 2021 y 44 ingresados con COVID-19 moderado y leve, como muestras pareadas, en edad, sexo e información completa relacionada con las variables estudiadas.

Las edades fueron entre 28 y 90 años, excluyendo los fallecidos por COVID-19, todos los pacientes con reacción en cadena de la polimerasa (RCP) positiva,

utilizándose los criterios de gravedad establecidos en el protocolo de actuación cubano:<sup>(2)</sup>

- Leve: Fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general, diarreas y/o vómitos. Radiología normal. Saturación de oxígeno mayor que 95 %.
- Moderado: Fiebre, tos, polipnea, cambios leves en el Rx o ecografía pulmonar. Saturación de oxígeno mayor o igual al 90 %.
- Grave: Fiebre, tos, polipnea, infiltrado/condensación Rx o ecografía pulmonar. Saturación de oxígeno menor que 90 % o requiere ventilación artificial mecánica.
- Crítico: Síndrome de dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), Sepsis o Shock séptico

### **Variables demográficas**

Fueron utilizadas las historias clínicas archivadas en el Departamento de Estadística del IPK, para la recolección de las variables demográficas edad, sexo, días de evolución e ingresos en los servicios hospitalarios y clasificación de su evolución.

### **Obtención de las muestras**

La toma de muestra de los pacientes se realiza el día del ingreso de estos, al comenzar la segunda semana y el día del alta médica. El día de evolución de la toma de muestra puede ser variable ya que existe variabilidad en el día de ingreso de los casos.

### **Procedimientos hematológicos y hemoquímicos**

Se realizaron extracciones de sangre para estudios de cuatro marcadores inflamatorios:

**Tabla 1-** Marcadores inflamatorios medidos

| Marcadores                        | Definición                                                                                                                                                          | Valor de Referencia                                      |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Proteína C Reactiva (ProtCR)      | Proteína de fase aguda de origen hepático que se encuentra en el plasma sanguíneo, cuyas concentraciones aumentan en respuesta a la inflamación.                    | <10 mg/L                                                 |
| Lactato deshidrogenasa (LDH)      | Enzima que se encuentra mayormente en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones, participa en la respiración celular,               | 140-280 U/L                                              |
| Índice neutrófilo-linfocito (INL) | Evalúa la relación entre los recuentos de neutrófilos y linfocitos totales en sangre periférica. Se conoce también como cociente o relación neutrófilos/linfocitos. | <3                                                       |
| Ferritina                         | Proteína principal en el almacenamiento intracelular y transporte de hierro                                                                                         | Hombres:<br>12-300 ng/mL<br><br>Mujeres:<br>12-150 ng/mL |

Para realizar los estudios hematológicos, la sangre se procesó según procedimiento estándar del equipo del laboratorio Mindray Bc-3200. Para el resto de los marcadores inflamatorios se procedió según los procedimientos estándares del equipo del laboratorio Hitachi Automatic Analyzer, Cobas C 311, Hitachi Hight-Technologies Corporatin, Roche Diagnostic GmbH (10).

### Análisis estadístico

Fue utilizado el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versión 11.5, SSPS Inc, Chicago, Ill; EE.UU.). La comparación de la proporción de pacientes con variables aumentadas entre los grupos de pacientes leves y graves se realizó mediante tablas de contingencia y el test Chi-cuadrado ( $X^2$ ) de Pearson. En cambio, la comparación de medias de las variables entre los grupos de estudio

se realizó por el Test no paramétrico U de Mann Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $P < 0.05$ .

### **Consideraciones éticas**

Se respetó el principio de confidencialidad del paciente. Todos los procedimientos del estudio se desarrollaron según lo establecido por las guías de ética internacionales como la Declaración de Helsinki y fueron evaluados por el Comité de Ética institucional.

## **Resultados**

Fueron analizadas 94 muestras, de ellas 49 de pacientes de sexo masculino y 45 de sexo femeninos, para un 52,1 % y 47,9 %, respectivamente. De estas, 47 tenían más de 60 años (50 %). Del total de pacientes, 72 presentaron antecedentes patológicos (76,6 %) (Tabla 1). Los días de evolución de la enfermedad se extienden en los pacientes de estudio desde 6 días hasta 41, siendo la media de 18,77.

En el grupo con evolución moderada - leve predominaron las pacientes femeninas (23 para un 53,3 %), vs 21 masculinos (47,7 %). Predominaron los pacientes de más de 60 años (19; 43,2 %), seguido de los pacientes de 51 a 60 (16 para un 36,4 %). De los 33 pacientes con APP positivos (75 %), predominaron los que padecían HTA (18 para un 56,25 %).

Por su parte, en el grupo de pacientes graves predominaron los pacientes masculinos (28 para un 56 %), frente a 22 femeninas (44 %), sin embargo, no fue significativa la diferencia de la distribución por sexo entre los grupos de graves y leves. Predominaron los pacientes de más de 60 años (28, 56 %), seguidos de los pacientes de 51 a 60 (13, un 26 %. 39 pacientes). El 78 % de los pacientes<sup>(39)</sup>

presentaron APP positivos, predominando la Hipertensión Arterial (64 %), seguido de Diabetes Mellitus (20 %).

Al analizar los niveles de los marcadores estudiados, en el grupo con evolución moderada - leve se observó una elevación de la *LDH* en 15 pacientes (34,9 %) y la *ProtCR* en 35 pacientes (81,4%), la *ferritina* en 31 pacientes (60,7 %) y el *INL* en 21 pacientes un 47,7 %. Se observó que el pico de estos marcadores, apareció en la segunda semana en la mayoría de los pacientes (Ferritina 48,3 %, LDH 51,9 %, ProtCR 53,1 %, INL 44,4 %), elevándose en la primera semana: Ferritina 34,5 %, LDH 33,3 %, ProtCR 34,4 %, INL 27,8 %, y en la tercera semana: Ferritina 17,2 %, LDH 11,1 %, ProtCR 12,5 %, INL 27,8 %.

En cambio, en el grupo de graves se observó una elevación de la *LDH* en 32 pacientes (65,3 %), la *ProtCR* se elevó en 44 (95,7%), la *ferritina* en 29 pacientes (60,4 %) y el *INL* en 42 pacientes (84 %). Se observó que el pico de estos marcadores apareció en la segunda semana (ferritina 53,3 %, LDH 50 %, ProtCR 63,4 %, INL 51,2 %) elevándose en la primera semana: ferritina 23,3 %, LDH 25,3 %, ProtCR 22,0 %, INL 19,5 %, y en la tercera semana: Ferritina 13,3 %, LDH 17,5 %, ProtCR 12,2 %, INL 19,5 %).

Al evaluar la proporción de pacientes con niveles elevados de los marcadores en ambos grupos, se encontró que para la *LDH* fue de 65,3 % (32 pacientes) entre los graves contra 34,9 % en los no graves (15 pacientes), mostrando ser mayor pero no llegando a ser significativa ( $p=0.08$ ). Para la ferritina no hubo diferencias entre ambos grupos de estudio dependiendo de la gravedad de los pacientes (29 pacientes graves y 31 no graves: 60,07 % vs 60,4 %) ( $p=1.00$ ).

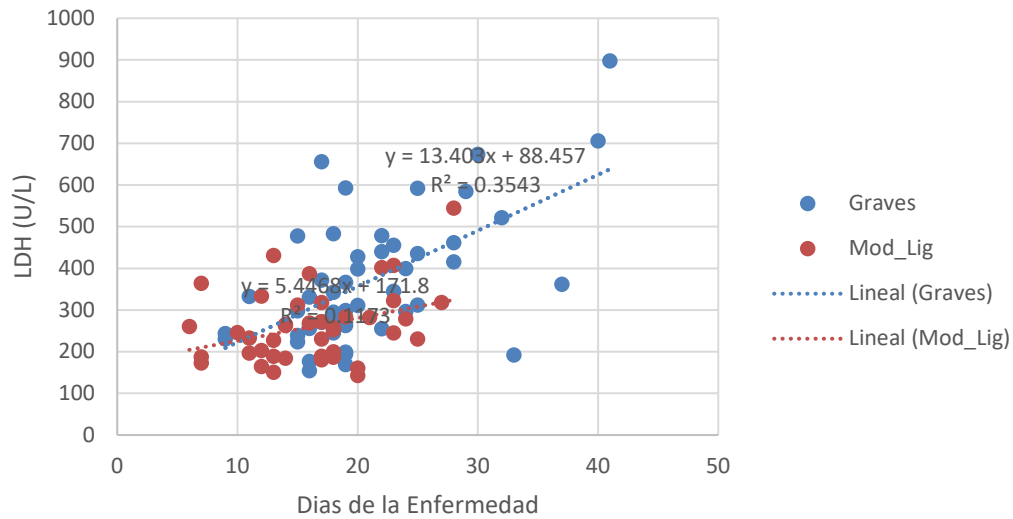
Sin embargo, el comportamiento fue diferente para la *ProtCR* y el *INL*. La comparación entre las proporciones de valores elevados entre graves y no graves para la *ProtCR* si resultó significativa ( $p=0.045$ ) (35; 81,4% en los no graves vs 44,

95,7 % en graves). La mayor significación estadística se obtuvo en nuestros pacientes para la comparación de los INL (42 pacientes, 84 % de graves vs 21, 47,7 % de no graves) ( $p=0.00$ ) (figuras 1-4).

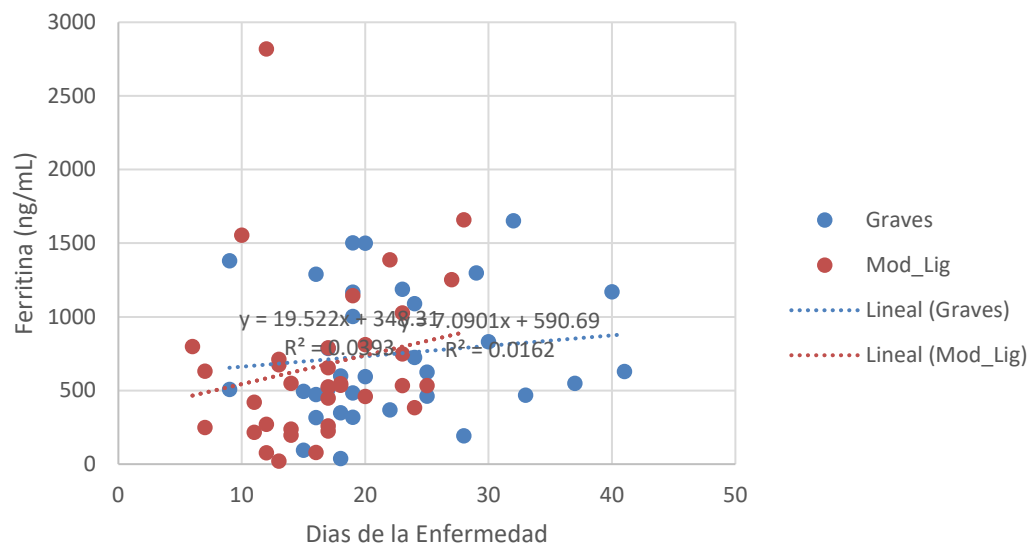
Al realizar el análisis de comparación de medias de los niveles de los marcadores entre los grupos mediante el test u de Mann-Whitney dio como resultado valores de p significativos para la ProtCR (0,013), el INL (0,000), y la LDH (0.000), siendo no significativos los resultados sólo para la ferritina (0,317).

**Tabla 1-** Comportamiento de las variables Sociodemográficas y Marcadores Inflamatorios en los grupos de pacientes de COVID-19 con enfermedad Leve-Moderada o Grave.

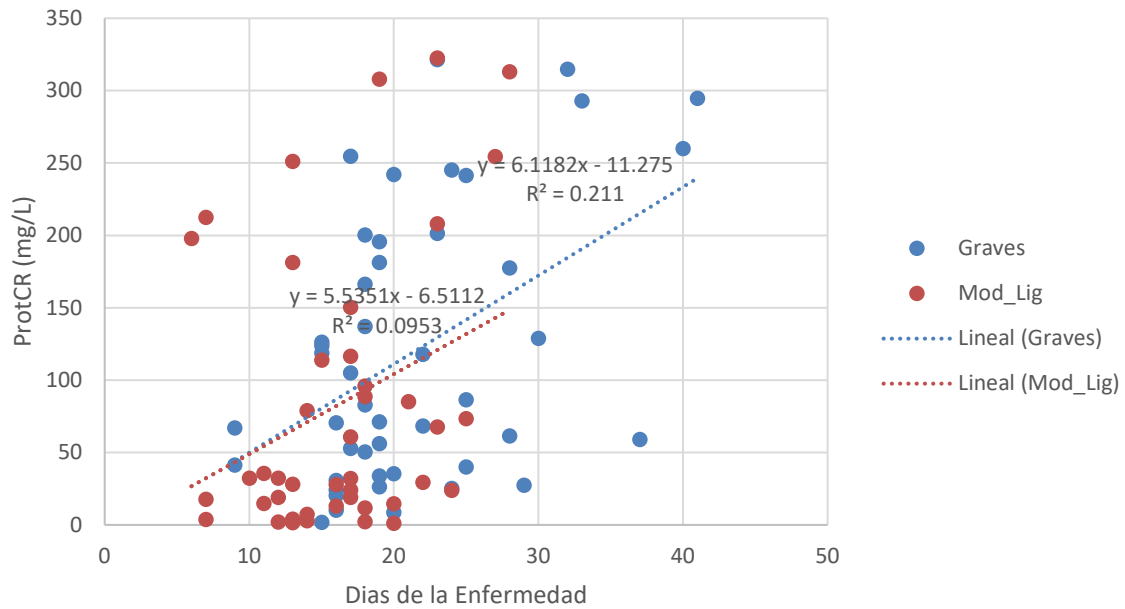
| Variables estudiadas        |             | COVID-19<br>Leve-Moderada (n= 44 ) |       | COVID-19<br>Grave<br>(n=50) |      | P       | OR<br>(IC 95 %) |
|-----------------------------|-------------|------------------------------------|-------|-----------------------------|------|---------|-----------------|
|                             |             | N                                  | %     | N                           | %    |         |                 |
| Sexo                        | Masculinos  | 21                                 | 47,7  | 28                          | 56   | 0,535*  | 0,717           |
|                             | Femeninos   | 23                                 | 52,3  | 22                          | 44   |         |                 |
| Edad                        | <60 años    | 25                                 | 56,8  | 22                          | 44   | 0,301*  | 1,675           |
|                             | 60 o + años | 19                                 | 43,1  | 28                          | 56   |         |                 |
| APP                         |             | 33                                 | 75    | 39                          | 78   | 0,809*  | 1,182           |
| Marcadores<br>Inflamatorios | LDH         | 15                                 | 34,9  | 32                          | 65,3 | 0,000** |                 |
|                             | ProtCR      | 35                                 | 81,4  | 44                          | 95,7 | 0,013** |                 |
|                             | Ferritina   | 31                                 | 60,07 | 33                          | 60,4 | 0,317** |                 |
|                             | INL         | 21                                 | 47,7  | 42                          | 84   | 0,000** |                 |



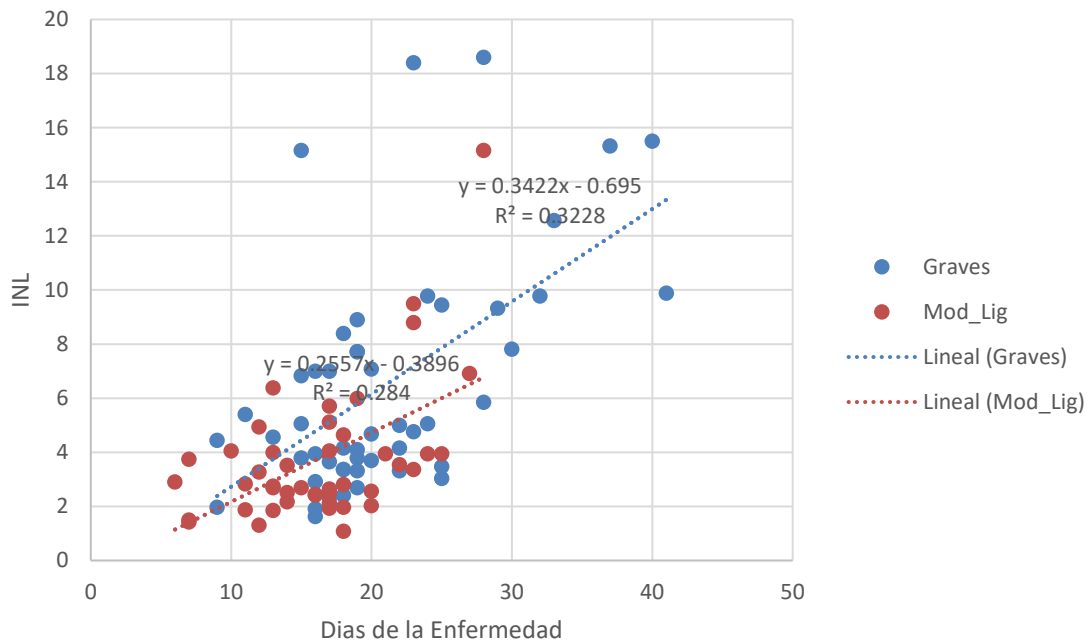
**Fig. 1-** Comportamiento de los niveles séricos de LDH en pacientes de COVID-19 con evolución Moderada-Ligera y Grave de acuerdo con los días de evolución de la enfermedad.



**Fig. 2-** Comportamiento de los niveles séricos de ferritina en pacientes de COVID-19 con evolución Moderada-Ligera y Grave de acuerdo con los días de evolución de la enfermedad.



**Fig. 3-** Comportamiento de los niveles séricos de ProtCR en pacientes de COVID-19 con evolución Moderada-Ligera y Grave de acuerdo con los días de evolución de la enfermedad.



**Fig. 4-** Comportamiento de INL en pacientes de COVID-19 con evolución Moderada-Ligera y Grave de acuerdo con los días de evolución de la enfermedad.

## Discusión

Se analizaron en los pacientes de nuestro estudio los valores de 4 marcadores de laboratorio en pacientes de COVID-19 con vistas a identificar los mejores en su asociación con la severidad de la enfermedad. En los resultados de la presente investigación se observa una asociación significativa entre los niveles de LDH y la severidad de la enfermedad, lo que es coherente con los conocimientos actuales acerca de la fisiopatología de la enfermedad, por lo que podría ser de utilidad como marcador para clasificación y seguimiento de pacientes diagnosticados con COVID-19. Estos resultados coinciden con el estudio transversal de Fan y cols, los cuales evidenciaron que un valor elevado de esta enzima es un marcador de severidad y mal pronóstico en los pacientes con COVID-19 cuando se asocia con otros parámetros inflamatorios como el dímero D y ProtCR. El referido estudio concluye que son elementos importantes al momento de estratificar riesgo de progresión de una enfermedad o presentación de sus formas severas.<sup>(11)</sup> García Zuluaga y cols. encontraron que el promedio de valores de la LDH en los pacientes en general es de 426 U/L considerándose un valor moderadamente elevado.<sup>(3)</sup> Poggiali y cols. reportaron una correlación moderada inversa entre los niveles de LDH y los valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , lo que podría ser un importante predictor de falla respiratoria en pacientes con COVID-19.<sup>(12,13)</sup> Kawther y cols. refieren que los pacientes con la enfermedad de COVID-19 que tenían un nivel elevado de LDH ( $>500$  U/L) presentaron una mayor tasa de mortalidad (26,7%), e ingresaron a UCI (10 %), además reveló una correlación significativa de evoluciones tórpidas en pacientes con un nivel elevado de LDH ( $p=0,001$ ). Estos datos refuerzan la importancia de este complementario como marcador pronóstico, útil en los servicios médicos.

Los valores elevados de ProtCR se asocian fundamentalmente a formas clínicas severas de la infección por SARS-CoV-2 y constituyen un factor predictivo de progresión y agravamiento de la enfermedad.<sup>(14,15)</sup> En los resultados del presente estudio se observa que la mayoría de los pacientes experimentaron un incremento de los valores de ProtCR incluso en el grupo de evolución leve o moderada. No obstante, al comparar la media de los valores de los grupos estudiados, se constató la elevación significativa de este marcador en la primera muestra tomada a los pacientes graves, siendo significativa la diferencia en su análisis estadístico. Este resultado sugiere la necesidad de evaluar un valor límite por encima del cual pueda considerarse la ProtCR un marcador pronóstico de severidad, dependiendo del momento de la toma de la muestra. Esto exige la inclusión de un mayor número de muestras seriadas en grupos de pacientes para arribar a conclusiones. Estudios previos reportados por Aloisio y cols. y Vaquero y cols. refieren que, en sus series de casos, el papel de la ProtCR como factor predictivo de la necesidad de cuidados críticos y su aumento demostró ser el marcador más sensible y específico para discriminar a los pacientes que requerirán cuidados críticos frente a los que no los precisarán. Su papel como marcador predictivo se mantuvo en el análisis de regresión multivariante.<sup>(16)</sup> Sin embargo, Aloisio y cols. comentan que la prevalencia de ProtCR elevada en la población estudiada de pacientes de COVID-19, independientemente de la severidad, fue del 92 %.<sup>(17)</sup>

En el presente estudio se observa una fuerte relación estadística entre la evolución clínica y el INL, resultando este el más útil de los marcadores de riesgo, además es un marcador disponible en todos los niveles de atención médica cubana lo que lo convierte en la herramienta más poderosa para seguir a los pacientes con esta patología. En los estudios de Cataudella y colaboradores encontraron una relación proporcional del INL con la gravedad de la neumonía y algunos desenlaces

adversos; además, se ha observado que puede ser predictor de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCIs).<sup>(18,19)</sup>

Basbus y cols. refieren en su investigación que un INL elevado ( $\geq 3$ ) se asoció a una evolución desfavorable en pacientes con COVID-19. Esto evidencia su potencial utilidad como marcador pronóstico en nuestro medio, en concordancia con lo observado en otros estudios con pacientes de China.<sup>(20)</sup> Basbus comenta con respecto a la especificidad del INL, la misma fue superior a la de la ferritina y menor que la del dímero D y la ProtCR. Se observa que un INL  $< 3$  posee un alto valor predictivo negativo (95 %) para enfermedad grave por COVID-19, por lo que el mismo podría ser una buena herramienta para descartar al momento del diagnóstico la posibilidad de evolucionar desfavorablemente.<sup>(20)</sup>

Escobar plantea en su estudio que los pacientes que desarrollaron neumonía grave a SARS-CoV-2, presentaban al ingreso un promedio del INL más elevado al comparar con los pacientes que no desarrollaron neumonía grave. La probabilidad de desarrollar una neumonía grave a SARS-CoV-2 se halló en aquellos pacientes con un  $\text{INL} \geq 3$  al ingreso, que tenían 5,08 veces más probabilidades de desarrollar una neumonía grave, siendo esta asociación estadísticamente significativa.<sup>(21)</sup>

Aparicio-Giménez y cols., en México, demostraron una relación significativa del INL con la escala de qSOFA y el *Pneumonia Severity Index* (PSI).<sup>(22)</sup> En contraposición a los resultados obtenidos por los autores mencionados, Curbelo y cols, en Madrid, (en similitud con otros varios estudios), no hallaron diferencias significativas en el INL entre grupos al ingreso, pero si hallaron diferencias en el INL de evolución temprana entre los fallecidos y sobrevivientes, concluyendo que sus valores al ingreso “no son tan buenos marcadores de mortalidad” pero si lo son la persistencia elevada de dicho marcador o su elevación durante su hospitalización.<sup>(21)</sup>

La ferritina es un complejo proteínico globular que en el humano se encuentra presente en grandes concentraciones en el hígado, el bazo, la médula ósea y el músculo esquelético. Pero también ha sido identificada en muchos otros tejidos en casi todas las células corporales, incluyendo los leucocitos, el plasma e incluso tejidos neoplásicos (como marcador tumoral).<sup>(23)</sup>

De acuerdo a los hallazgos de los investigadores de la Universidad Estatal de San Petersburgo en Rusia, las concentraciones elevadas de esta proteína están asociadas con una mayor producción de moléculas de señalización especiales, lo que puede conducir a complicaciones y a la muerte.<sup>(23)</sup>

Ruiz y cols. refieren que se encontró que la ferritina, tiene alta sensibilidad para detectar pacientes con alto riesgo de severidad en la COVID-19, cuando sus valores se encuentran entre (306,5 – 489,0 µc/L) y también para predecir mortalidad con valores entre (391,0 – 963,3 µc/L). Sin embargo, observó que los pacientes con antecedente de hipertensión arterial mostraban niveles más bajos que aquellos sin esta comorbilidad.<sup>(9)</sup> Por otra parte, García Zuluaga y cols. encontraron que el promedio de valores de la ferritina fue de 1.253 ng/mL en los pacientes en general, siendo un valor muy elevado.<sup>(3)</sup> El presente estudio coincide con lo referido por estos autores en cuanto al incremento de este marcador en la enfermedad, aunque no fue estadísticamente significativa la diferencia de los valores de ferritina entre los grupos estudiados, por lo que este marcador es el que menos valor estadístico nos ofrece, por los que según nuestros resultados es el menos útil como predictor, además es el menos disponible en nuestros centros.

En Cuba anteriormente González y cols. publicaron sus estudios de asociación de predictores de mal pronóstico y en pacientes con la COVID-19, con un análisis de factores como edad, antecedentes patológicos personales y se analizaron marcadores hematológicos como hematocrito y linfocitos, o neutrófilos, y

hemoquímicos como glucemia, creatinina, ASAT, GGT y LDH, tras revisión de 250 historias clínicas de pacientes ingresados en el Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy” de la provincia Matanzas, Cuba en el año 2020, sin embargo otros marcadores inflamatorios no se analizaron.<sup>(24)</sup> En otro estudio Venegas y cols. analizó el comportamiento de las variables inflamatorias referidas en el presente estudio en marco del tratamiento con el producto biotecnológico cubano Jusvinza en 40 pacientes críticos ingresados en UCI del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, el cual demostró que el tratamiento con jusvinza indujo una mejoría clínica en los pacientes críticos con la COVID-19, asociado con la disminución de varios biomarcadores de la inflamación y la coagulación.<sup>(25)</sup> No hay estudios cubanos con visibilidad que refieran el comportamiento de estas variables en la población cubana.

Las diferencias estadísticas de la mayoría de las variables inflamatorias entre los grupos de pacientes con cuadros clínicos severos y los moderados - ligeros fueron significativas. Estos resultados coinciden con los estudios revisados y reafirman la importancia de estos marcadores como predictores de gravedad y como una importante herramienta para el seguimiento de los pacientes con COVID-19.

También debemos señalar que el pico de elevación de los marcadores inflamatorios ocurrió en nuestro caso la segunda semana, lo que es coherente con la fisiopatología descrita para la COVID-19, la cual se caracteriza con un proceso inflamatorio y un desbalance inmunológico que puede desencadenar una ‘tormenta de citoquinas’.<sup>(2,6)</sup> Sin embargo, no contamos con suficientes determinaciones en la primera semana, lo cual ayudaría en el análisis pues la monitorización de estas pruebas de forma seriada se ha comprobado que orienta en la progresión o fallo terapéutico.<sup>(9, 26)</sup>

Como limitaciones del presente estudio debemos señalar que no fue posible realizar la determinación de ferritina en todos los pacientes, lo cual puede tener un impacto en los resultados de los análisis estadísticos, además no se incluyó el dímero D por insuficiencia de recursos, a pesar de ser otro de los marcadores importantes como predictores de gravedad según la literatura consultada. No se contó con los resultados de estos marcadores en los pacientes que fallecieron, lo cual podría fortalecer los resultados del presente estudio. Adicionalmente, no se contó con igual número de determinaciones realizadas a pacientes de ambos grupos, siendo mucho más frecuentes a los pacientes graves, por razones obvias de disponibilidad de los recursos. El contar con muestras cinéticas tomadas desde la primera semana de evolución hubiera permitido corroborar el valor predictivo en nuestros pacientes. En futuros estudios debe contemplarse, además, el momento de toma de la muestra en esta comparación, lo cual no pudo evaluarse en la presente investigación.

## Conclusiones

Este trabajo incluye la serie de pacientes de COVID-19 cubanos a los que se les realizó determinación de mayor número de marcadores pronósticos. Nuestros resultados ratifican la importancia de la utilización de los marcadores inflamatorios como examen de laboratorio de rutina y en la clasificación de los pacientes con COVID-19, teniendo en cuenta los valores aumentados en los pacientes graves en comparación a los encontrados en los pacientes con evolución moderada o ligera de la enfermedad. Consideramos que son una herramienta útil para establecer protocolos de actuación tempranos y prevenir complicaciones, permitiendo la estratificación de los pacientes según la necesidad de tratamientos que eviten su evolución fatal.

## Referencias bibliográficas

1. Informe de situación de la COVID - 19. In: Salud Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
2. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. In: Ministerio de Salud Pública. Versión 6.2021. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf>
3. García-Zuluaga G, Gil-Murillo D, Nieto-Cárdenas OA. Comportamiento del virus COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2023; 23(3). DOI: [10.1016/j.acci.2022.12.005](https://doi.org/10.1016/j.acci.2022.12.005)
4. Mosquera-Sulbaran J, Pedrañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. Rev Med Virol 2021;31(6). DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2221>
5. Khadzhieva MB, Gracheva AS, Belopolskaya OB, Chursinova YV, Redkin IV, Pisarev MV, *et al.* Serial Changes in Blood-Cell-Count-Derived and CRP-Derived Inflammatory Indices of COVID-19 Patients. Diagnostics. 2023;13(4):746.
6. Vaquero-Ronceroa LM, Sánchez-Barradoa E, Escobar-Maciasa D, Arribas-Pérez P, González de Castro R, González-Porrasc JR. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2021;68 513-22.
7. Bhat K, Ahmad S. Biochemical Markers of COVID -19: Role in Diagnosis, Management and Predicting Severity of the Disease. International Journal of Innovative Research in Medical Science. 2023;8(02):53 - 7.
8. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, *et al.* Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. . European Respiratory Journal. 2020;55(5): 2000524.

9. Ruiz Sagastume C. Inflammatory markers and severity of COVID-19. *Revista Diversidad Científica*. 2022;2 (2). DOI: <https://doi.org/10.36314/diversidad.v2i2.35>
10. Procedimientos Normalizados de Operacion (PNO), Laboratorio Clínico, IPK, (1998).
11. Fan BE, Lian Chong VC, Wei Chan SS, Lim GH, Eric Lim KG, Tan GB, *et al*. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131-4.
12. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, *et al*. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2020;509:135-8.
13. Ysabel Lozano Y, Palacios E. Factors associated with the hospitalization of COVID-19 patients in a clinic's intensive care unit in 2020. *Horiz Med*. 2021;21(1):e1379.
14. Ballou SP, I. K. Laboratory evaluation of inflammation. In: Ruddy S HE, Sledge CB, editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology* Philadelphia: JB Saunders Company; 2001. p. 697-703.
15. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'agostino RB, Benjamin EJ, CJ. Od. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005 165(21):2473-8.
16. Pérez G. ¿Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19? *Acta Médica del Centro* 2020;14 (3). Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1294>
17. Aloisio E, Colombo G, Dolci A, Panteghini M. C-reactive protein and clinical outcome in COVID-19 patients: the importance of harmonized measurements. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023.

18. Jiangshan L, Ciliang J, Shaorui H, Xiaoli Z, Meifang Y, Xi J, *et al*. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging*. 2020;12(14):13849-59.
19. Montalvo M, González C. The neutrophils/lymphocytes index: is a predictor of mortality in a patient with infection by SARS-CoV-2. *Med Crit* 2021;35(3):130-5.
20. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice Neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina Intensiva*. 2020;80 (III):31-6.
21. Escobar-Salinas J, Sobarzo-Vysokolan P. Neutrophil-lymphocyte index as a predictor of the development of severe pneumonia due to SARS-CoV-2 in the Hospital Nacional, Itauguá. *Rev virtual Soc Parag Med Int*. 2022;9(1):55-61.
22. Aparicio-Ramírez J. Índice neutrófilo/linfocito como predictor de severidad en pacientes con sospecha de COVID 19 en el Hospital General de zona IMSS 1 de Aguascalientes. Aguascalientes: Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. 2021.
23. Labrada M, Rosana L, Martínez L. Niveles de Ferritina Como Signo de Agravamiento en los Pacientes con COVID 19. Segundo Congreso Virtual de Ciencias Básicas Y Biomédicas, Gramma: 2021.
24. González R, Acosta F, Evián Oliva E, Rodríguez S, Cabeza I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Rev Cubana Med Militar*. 2020;49(4):e0200918.
25. Venegas R, Serrano A, Peña R, Santana R, Rittoles A, Grecesqui I. El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Rev Cubana Med Militar*. 2021;50(4):e02101675.
26. Taboada M, Rama P, Pita-Romero R, Moreno E, Leal S, Varela M, *et al*. Pacientes críticos COVID-19 atendidos por anestesiólogos en el Noroeste de España: estudio multicéntrico, prospectivo, observacional. *Rev Española de Anestesiología y Reanimación*. 2021;68(1):10-20.

### Conflictos de intereses

No se declaran.

### Contribución de los autores

*Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización y redacción borrador original:* Juan Mario Junco Rodríguez.

*Metodología, redacción borrador original:* Narjara Castillo Ferran.

*Metodología, redacción (revisión y edición):* Ana Beatriz Pérez Díaz.

*Investigación, redacción (revisión y edición):* Leidys Garcia Vichot.

*Investigación, redacción (revisión y edición):* Irobis Romero Valdés.

*Investigación, redacción (revisión y edición):* Daniel González Rubio.