



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



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

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

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

TITULO DEL TRABAJO:

**ESTATINAS Y ASOCIACIÓN CON BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**

PRESENTADO POR: ANGEL MARIANO CABRERA VANEGAS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECILISTA EN:
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DR. JUAN ANTONIO SUAREZ CUENCA

DURACIÓN DE ESPECIALIDAD: 4 AÑOS

Cd. Mx. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

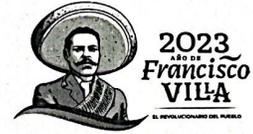
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL TLAHUAC
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Ciudad de México, 05 de Abril de 2023

ASUNTO: Dictamen

Angel Mariano Cabrera Venegas

Investigador

Presente

Me permito informar a Ustedes que ha sido revisado el día 29 de Marzo de 2023 por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en sesión ordinaria con número de registro ante la **CONBIOÉTICA-09-CEI-001-20160404** el protocolo de investigación titulado:

“Uso de estatinas y su asociación con biomarcadores de severidad en pacientes con neumonía pro SARS COV2 hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en un Hospital de la Secretaría de Salud.”

El Comité consideró que el estudio presentado reúne las características metodológicas necesarias para su realización y emite lo siguiente:

DICTAMEN: - ACEPTADO CON MODIFICACIONES.

Número de Registro Institucional: **212-110-02-23**

Sin otro particular, reciba un cordial salud

Atentamente

Dr. Luis Enrique Moreno Salazar

Secretario del Comité de Ética en Investigación

Secretaría de Salud
Ciudad de México



05 ABR 2023



Hospital General Tlahuac
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Av. La Turba 655, Col. Villa Centroamericana 655
Alcaldía de Tláhuac, C.P. 13278
Tel: (55) 5850-1020, Ext. 76116
Tel celular: 5564168521

CIUDAD **INNOVADORA**
Y DE **DERECHOS**

FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MINIMO Y MENORQUE EL MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

I. Ficha de identificación																	
Uso de estatinas y su asociación con biomarcadores de severidad en pacientes con neumonía por SARS COV2 hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en un hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México																	
INVESTIGADORES PARTICIPANTES					INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD			FIRMA									
Nombre del Investigador principal Dr. Cabrera Vanegas Angel Mariano					Médico residente al servicio de Medicina Interna ,Hospital General Xoco												
Nombre del investigador asociado Dr. Juan Antonio Suarez Cuenca					Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco												
Nombre del investigador asociado Dr. Víctor Hugo García López					Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Tlahuac												
Nombre del investigador asociado Dr. Alberto Melchor López					Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Xoco												
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Alberto Melchor López					Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco												
Domicilio y teléfono del investigador principal: Ricardo Monjes Lopez no.50 Colonia educacion , Alcaldia coyoacan, CP 04400 , CDMX Teléfono: 5541359292																	
Correo electrónico del investigador principal: angeldrnc@gmail.com																	
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio: Un Hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México																	
II. Servicio dónde se realizará el estudio																	
a)	Medicina X	b)	Odontología	c)	Nutrición	d)	Administración										
e)	Enfermería	f)	Psicología	g)	Trabajo Social	h)	Otra (especifique)										
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio																	
1.	Anestesiología	2.	Medicina Interna X	3.	Medicina de Urgencias	4.	Dermatopatología										
5.	Cirugía General	6.	Medicina Familiar	7.	Cirugía Pediátrica	8.	Medicina Crítica										
9.	Ginecología y Obstetricia	10.	Ortopedia	11.	Cirugía Plástica y Reconstructiva	12.	Medicina Legal										
13.	Pediatría	14.	Dermatología	15.	Otra (especifique)												
IV. Periodo de estudio																	
DEL		0	1	0	4	2	0	0	1	0	9	2	3				
		Día		Mes		Año		AL		Día		Mes		Año			
V. Datos de validación					Nombre					Firma							
Jefe de Enseñanza e Investigación					Dr. Luis Enrique Moreno Salazar												
Director de la Unidad Operativa					Dr. Víctor Fernando Gonzalez Romero												
Director de Tesis					Dr. Juan Antonio Suarez Cuenca												
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA																	
Aprobación y registro																	
Fecha de recepción			1	4	0	3	2	3	Fecha de aprobación			0	5	0	4	2	3
			Día		Mes		Año					Día		Mes		Año	
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.																	
Nombre del presidente Dra. Violeta Denisse Valencia Santoyo										Firma 							
Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética																	
Dictamen																	
Aprobado <input checked="" type="checkbox"/>																	
Hacer correcciones y presentar nuevamente																	
No aprobado																	
Fecha de registro																	
0	5	0	4	2	3	Secretaría de Salud Ciudad de México			2	1	2	1	4	0	2	2	3
Día		Mes		Año		Código de registro			Unidad		Clave		Número		Año		



05 ABR 2023

Hospital General Tlahuac

SECRETARÍA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

TITULO DEL TRABAJO:

**ESTATINAS Y ASOCIACIÓN CON BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO
DE MEDICINA INTERNA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**

PRESENTADO POR: ANGEL MARIANO CABRERA VANEGAS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN ANTONIO SUAREZ CUENCA

DURACIÓN DE ESPECIALIDAD: 4 AÑOS



FORMATO DE VISTO BUENO

**ESTATINAS Y ASOCIACION CON BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN
PACIENTES CON NEUMONIA POR SARS COV2 HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARIA DE
SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO**

Autor: Dr. Ángel Mariano Cabrera Vanegas

Vo. Bo

Dr. Alberto Melchor López

Profesor Titular del curso de Medicina Interna

Vo. Bo

Dra. Lilia Elena Monroy Ramirez de Arellano

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



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



DATOS DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Antonio Suarez Cuenca
Medico adscrito a Medicina Interna
Hospital General Xoco

Dr. Víctor Hugo García López
Medico adscrito a Medicina Interna
Hospital General Tlahuac

Dr. Alberto Melchor López
Medico adscrito a Medicina Interna
Hospital General Xoco

ÍNDICE	PÁGINA
Resumen	1
I.Introducción	2
II.Marco teórico y antecedentes	
2.1.Marco teórico	2
2.2.Antecedentes.....	3
III. Planteamiento del problema	5
3.1. Pregunta de investiación.....	5
IV. Justificación	5
V. Hipótesis	6
VI.Objetivo general	6
VII.Objetivos específicos	6
VIII.Metodología	7
8.1.Tipo de estudio.....	7
8.2.Población de estudio.....	7
8.3.Universo de Estudio.....	7
8.4.Criterios De Inclusión	7
8.5.Criterios de no inclusion.....	7
8.6.Criterios de eliminacion.....	7
8.7.Calculo de la muestra.....	8
8.8.Tipo de muestreo.....	8
8.9.Variables.....	8
8.11.Analisis estadistico de los datos.....	14
IX.Implicaciones éticas	14
X.Resultados	17
XI.Discusión	20
XII.Conclusiones	20
XIII.Limitaciones del estudio	20
XIV.Perspectivas	20
XV.Bibliografía	21

Tabla 1 Características de los pacientes

Anexos

Anexo 1. Manifiesto de confidencialidad de datos

ESTATINAS Y ASOCIACIÓN CON BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

RESUMEN

Introducción: A finales del 2019 en el mes de diciembre, la provincia de Hubei en Wuhan, China se convirtió en el epicentro de un brote de neumonía de etiología desconocida que no cedía ante tratamientos actualmente utilizados. El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) identificó el agente causante de la neumonía desconocida como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, clasificado como SARS-CoV2 causante de la enfermedad COVID-19. Las estrategias farmacológicas proporcionadas para el manejo de esta enfermedad no han sido establecidas de manera precisa en asociación a su gravedad respecto con las alteraciones en los perfiles de laboratorio.

Objetivo General: Evaluar el efecto del uso de estatinas y su asociación con biomarcadores de severidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV2

Hipótesis: El uso de estatinas disminuye valor de biomarcadores de severidad en pacientes con COVID19.

Metodología: Observacional, longitudinal, analítico (cohorte), retrospectivo, proelectivo. Objeto del estudio: clínico. Se reclutaron 71 pacientes con COVID-19 en el servicio de medicina interna, cuyos datos clínicos y variables de interés se tomaron del expediente clínico. Se realizó una descripción de los datos con base en su distribución en medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares de las variables continuas, y de los datos categóricos en frecuencias con porcentaje

Resultados: Respecto al comportamiento dinámico de los marcadores de severidad, se observó una reducción de procalcitonina en ambos grupos. Mientras que el uso de estatina se relacionó con niveles más elevados de PCR después de 5 días, y también niveles de PCR mayores que el grupo control sin estatina.

Conclusiones: El uso de atorvastatina muestra poco impacto en la dinámica de biomarcadores de severidad, con tendencia a favorecer su elevación después de 5 días.

I. INTRODUCCIÓN

Los primeros casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se originaron a partir de la transmisión zoonótica en China en diciembre de 2019, vinculada a un mercado de mariscos y animales silvestres vivos. El coronavirus tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), es capaz de transmitirse de humano a humano. Desde su inicio ha experimentado una rápida diseminación en China y otros países. Hasta el 21 de abril de 2023, el SARS-CoV2 había infectado a más de 7 571 099 personas en México, causando la muerte de más de 333 818. [1]

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 MARCO TEÓRICO

A finales del 2019 en el mes de diciembre, la provincia de Hubei en Wuhan, China se convirtió en el epicentro de un brote de neumonía de etiología desconocida que no cedía ante tratamientos actualmente utilizados. En pocos días los contagios aumentaron exponencialmente, no solo en China sino también en diferentes países. El 7 de enero de 2020, en el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) identificó el agente causante de la neumonía desconocida como un coronavirus agudo severo relacionado con el síndrome respiratorio agudo, un nuevo coronavirus (2019-nCoV) posteriormente clasificado como SARS-CoV2 causante de la enfermedad COVID-19. El 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de Salud declara a esta enfermedad como una pandemia.[2]

El primer caso de COVID-19 se detectó en México el 27 de febrero de 2020. El 30 de abril, 64 días después de este primer diagnóstico, el número de pacientes aumentó exponencialmente. Hasta el 21 de abril de 2023 se han registrado 7 571 099 de personas en todo el país (incluyendo casos totales, negativos y sospechosos totales), la distribución por sexo muestra un predominio en mujeres hasta en un 51.9% con una mediana de edad de 39 años. Entre las principales comorbilidades se encuentra la hipertensión arterial (41.68%), diabetes (37.49%), obesidad (26.82%) y tabaquismo (9.45%). La principal zona afectada es el Valle de México con el mayor número de casos confirmados y defunciones[3]

Los pacientes con COVID-19 se categorizaron en leves, moderados y severos, basándonos en el criterio médico – clínico reportado en la historia clínica. Pacientes con síntomas clínicos leves no presentaron alteraciones en las imágenes pulmonares. Los criterios para

COVID-19 grave en adultos se definen con la presencia de disnea, frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$ una relación de la presión parcial del oxígeno arterial a la fracción de oxígeno inspirado (Pa_2/FiO_2) de menos de 300 mmHg, o infiltrados en más de 50% del campo pulmonar en un plazo de 24 a 48 horas desde el inicio de los síntomas [4]. Los pacientes graves cumplieron criterios de clasificación para el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que se define como inicio agudo de infiltrados bilaterales, hipoxemia grave y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica.[5]

Los hallazgos de laboratorio son útiles en la práctica clínica porque permiten categorizar mejor a los pacientes según su estado de severidad, los parámetros obtenidos más evidentes en una cohorte de China en pacientes con COVID-19, fueron: linfopenia, presente en 83,2% de los pacientes, trombocitopenia en 36,2% y leucopenia en 33,7%. [6] Los niveles de proteína C reactiva (PCR) estuvieron moderadamente elevados, se observó también la elevación de dímero-D y de alanina aminotransferasa (ALT)[7] la cual fue estudiada.

Diversas investigaciones han demostrado que COVID-19 grave provoca síndrome de liberación de citocinas caracterizado por alteraciones en biomarcadores de severidad como: trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, hiperferritinemia, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, troponina T, niveles elevados de dímero D e interleucina-6 (IL-6) [8]. Los pacientes con enfermedad grave y mortalidad elevada tenían alteraciones analíticas muy marcadas las cuales indican que existe una correlación significativa entre las alteraciones en biomarcadores y el grado de severidad de los pacientes diagnosticados con COVID-19 los cuales se han usado como predictores de mal pronóstico para pacientes que ingresan a hospitalización. [9]

2.2 ANTECEDENTES

Las estatinas son uno de los fármacos más utilizados en el mundo y tienen un rol fundamental en el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida[10]. La enfermedad cardiovascular está asociada a mayor riesgo de mortalidad por COVID19. Algunos de los mecanismos postulados en este incremento del riesgo son: el daño miocárdico directo mediado por receptores ACE2, la excesiva respuesta

inflamatoria, la hipoxia, la presencia de daño microvascular y la microtrombosis. La tasa de mortalidad global por COVID19 (2.3-4%) aumenta a 10-15% en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa [11]. A su vez, estrategias terapéuticas para el manejo de COVID19 (aprobadas y otras en investigación) pueden provocar alteraciones cardiovasculares [12]. Existen estudios controvertidos del rol de éstas en infecciones virales y bacterianas. Sus mecanismos pleiotrópicos y antiinflamatorios podrían jugar un rol protector en infecciones bacterianas y en neumonías por influenza. Asimismo, podrían ser beneficiosas en el tratamiento de pacientes con afecciones graves asociadas con desregulación de las citoquinas. [13]

Lipoproteínas séricas e infecciones virales:

Las lipoproteínas tienen un rol relevante en el sistema inmunitario durante las infecciones y sufren variaciones durante las reacciones inflamatorias. El HDL podría disminuir la expresión de citoquinas pro inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 en monocitos y macrófagos, así como también niveles elevados de HDL se relacionan con múltiples mecanismos protectores durante cuadros de sepsis. [14]

El rol del LDL en infecciones virales no está bien establecido. Se ha observado que algunos virus requieren un receptor funcional de lipoproteínas de baja densidad (LDL-R) para la entrada a la célula huésped. Asimismo, podría existir una relación entre el virus, la membrana y el LDL el cual funcionaría como facilitador de la entrada del virus a la célula. En relación con el SARS-CoV2 se observó que el colesterol de la membrana de la célula huésped es necesario para la etapa inicial de la replicación del virus, promoviendo su entrada a las células.[15]

En este sentido, se observó un potencial beneficio en infecciones por coronavirus tanto en MERS como COVID19 [16]. Se postulan como mecanismos que las estatinas mantienen el nivel normal de expresión del gen MyD88 (sobre expresado en infecciones severas por SARS-CoV2) y disminuyen la activación del NF- κ B. Otra hipótesis plantea que el tratamiento con estatinas podría resultar en una producción muy baja de colesterol endógeno, con un consecuente incremento de los receptores de LDL, una mayor incorporación de colesterol a la membrana y un mayor número de balsas lipídicas [17]. Las balsas lipídicas son zonas de baja densidad y alto contenido en lípidos en donde se localizan los receptores ACE2IX.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía causada por el virus SARS-CoV2 se convirtió en la causa más frecuente de atención hospitalaria y mortalidad en el hospital general de Xoco. En la actualidad, la atención integral de los pacientes implica no solo el conocimiento apropiado del proceso fisiopatológico de la enfermedad sino también de la adecuada terapéutica implementada en cada paciente. Actualmente se desconoce el manejo terapéutico de elección para pacientes con este diagnóstico. Por lo tanto, es de suma relevancia establecer las diversas opciones terapéuticas y manejos coadyuvantes con la finalidad de disminuir la severidad y mortalidad en pacientes con criterios de hospitalización, así como sus posibles efectos adversos y las interacciones farmacológicas que se tengan con el uso concomitante de los tratamientos convencionales hasta el momento establecidos.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los biomarcadores de severidad disminuyen con el implemento de estatinas como manejo farmacológico en pacientes con neumonía por SARS-CoV2?

IV. JUSTIFICACIÓN

En la literatura se ha descrito que el uso de estatinas ejercen efectos pleiotrópicos y existen al menos 4 razones que podrían apoyar su uso en pacientes con COVID-19:

- 1) Modelos experimentales han demostrado que las estatinas preservan niveles normales de MyD88 durante la hipoxia, con lo cual inhiben la activación del NF- κ B, ejerciendo un efecto anti-inflamatorio.
- 2) Las estatinas son capaces de inducir una regulación positiva de ADAM17 por vías epigénéticas, con lo que aumentan los niveles de ACE2 soluble, estimulando por un lado el sistema protector de la Ang (1-7), y el MASR, con lo que disminuyen la fibrosis pulmonar y ejercen un efecto cardioprotector; por otro lado, la ACE2 soluble se podría unir al SARS-CoV-2, evitando su fusión con la membrana de la célula huésped y, por tanto, inhibiendo la replicación viral.
- 3) Las estatinas podrían afectar directamente al SARS-CoV-2 al unirse con la proteasa principal del virus, de forma similar a los inhibidores de proteasa.
- 4) Las estatinas son efectivas en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada al uso de antirretrovirales como inhibidores de proteasa o drogas inmunosupresoras que podrían usarse en el manejo de pacientes con COVID-19.

Las estatinas son fármacos bien estudiados, de bajo costo y generalmente bien tolerados que podrían ser utilizados como tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19 debido a sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y cardioprotectores [18] Actualmente no existe evidencia clínica que permita recomendar un tratamiento ESPECIFICO para la infección causada por SARS-COV2, en pacientes con sospecha o confirmación con la evidencia actual se puede hacer ciertas recomendaciones para su manejo.No existe información sobre efecto protector del tratamiento hipolipemiante en SARS-CoV2.

V. HIPÓTESIS DE TRABAJO

5.1 HIPÓTESIS ALTERNA

El uso de estatinas disminuye el grado de severidad en pacientes con COVID19.

5.2 HIPÓTESIS NULA

El uso de estatinas no disminuye severidad en pacientes con COVID19.

VI. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto del uso de estatinas y su asociación con biomarcadores de severidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV2

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la severidad de SARS-CoV2 con biomarcadores

Secundarios

- Evaluar la asociación entre estatinas y requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea
- Evaluar tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con uso de estatinas y SARS-CoV2

VIII. METODOLOGÍA

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Observacional, longitudinal, analítico (cohorte), retrospectivo, proelectivo. Objeto del estudio: clínico.

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de los Hospitales de la Secretaría de salud de la CDMX ingresados al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de Neumonía atípica por Infección por SARS-CoV2 en el mes de abril de 2020 al mes de Abril de 2021 que recibieron tratamiento con estatinas.

8.3 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes infectados por SARS-CoV 2 que habitan en la Ciudad de México

8.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con infección por SARS-CoV2 confirmada por PCR o prueba de antígenos
- Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en hospitales de la SSA de la CDMX
- Pacientes mayores de 18 años

8.5 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes que cuenten con alguna de las siguientes condiciones a su ingreso: Insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, cáncer, quemaduras, cirugía reciente o postoperados, traumatismos y embarazo.

8.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Cuenten con alguna de las siguientes condiciones a su ingreso: Insuficiencia cardiaca, infarto agudo al miocardio, enfermedad hepática, cáncer, quemaduras, cirugía reciente o postoperados, traumatismos y embarazo.

Pacientes con PCR o prueba de antígenos negativa para infección por SARS-CoV2

8.7 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra mediante la siguiente fórmula para una población finita:

- $n = \frac{(N)(Z^2)(p)(q)}{(e^2)(N-1) + (Z^2)(p)(q)}$
- Z: Nivel de confianza 95% → Z=1,96
- P: Es la proporción que esperamos encontrar.
- e: error 5%
- N= 50
- $n = \frac{(50)(1.96^2)(0.5)(0.5)}{(0.5^2)(44-1) + (1.96^2)(0.5)(0.5)}$
- n= 44.34

Se realizó redondeo de la población a 40 para el grupo que recibió estatinas y 40 para el que no recibió estatinas

8.8 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, reclutamiento a base de revisión de expediente clínico de pacientes

8.9 CARACTERIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente

- Uso de estatinas

Definición conceptual: Las estatinas son fármacos bien estudiados, de bajo costo y generalmente bien tolerados que podrían ser utilizados como tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19 debido a sus efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y cardioprotectores

Definición operacional: Relación uso de estatina con biomarcadores y pafi en pacientes con neumonía por SARS-CoV2

Definición operacional: La misma.

Variable Dependiente

- Biomarcadores de severidad
 - PCR
 - PROCALCITONINA
 - DIMERO D

- FERRITINA
- DHL

Definición conceptual: Proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso causado por el virus SAR SARS-CoV2.

Definición operacional: La misma.

Variable	Tipo de Variable	Definición Operativa	Escala de Medida	Calificación
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Nominal	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la inclusión en el estudio.	Razón	Número de años cumplidos
Hipertensión arterial	Cualitativa	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. (OMS)	Nominal	Si No
Diabetes tipo 2	Cualitativa	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. (OMS)	Nominal	Si No

Obesidad	Cualitativa	La obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.Se determina con un IMC > 30	Nominal	Si No
Severidad de la enfermedad COVID19	Cualitativa JERARQUIC A	Leve: no exhibieron cambios en las imágenes pulmonares. Moderado se caracterizó por uno de los siguientes síntomas: saturación de oxígeno en reposo menor o igual a 93%, frecuencia respiratoria superior o igual a 30 por minuto, relación presión parcial alveolar de oxígeno/porcentaje fraccional de oxígeno inspirado inferior a 300 milímetros de mercurio e infiltrados pulmonares superior a 50% en un periodo de 24 a 48 horas de iniciado los síntomas. críticos fueron aquellos que presentaron insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica, que requirió seguimiento en la unidad de cuidados intensivos	Nominal dicotomica	Si No

DHL	Cuantitativo	Enzima que pertenece a un grupo de enzimas que participan en la producción de energía en las células y se encuentran en la sangre y otros tejidos del cuerpo. A veces, una cantidad elevada de la deshidrogenasa láctica en la sangre indica daño en los tejidos o la presencia de algunos tipos de cáncer u otras enfermedades (NIH)	Razón	mg/dL
Procalcitonina	Cuantitativa	Procalcitonina es el precursor de la hormona calcitonina. encuentra en el plasma en cantidades mínimas (, 0,5 ng/ml) y se eleva intensamente a las pocas horas de la administración de endotoxina en voluntarios humanos, así como en las infecciones bacterianas sistémicas graves (sepsis, shock séptico y meningitis). Aumenta moderadamente en las infecciones bacterianas localizadas (neumonía y pielonefritis) y no se modifica ni en las infecciones víricas, ni en la colonización bacteriana.	Razón	ng/dL

Dimero D	Cuantitativa	Principal biomarcador específico de la formación y degradación de los coágulos de fibrina, utilizado como herramienta pronóstica y de gravedad en pacientes con COVID-19	Razon	ng/dl
PCR	Cuantitativa	Proteína plasmática producida por el hígado e inducida por varios mediadores inflamatorios tales como IL-6. A pesar de ser específico, reactivo de fase aguda se usa clínicamente como biomarcador para varias condiciones inflamatorias; un aumento en los niveles de CRP están asociados con un aumento en la gravedad de la enfermedad	Razon	mg/dl
Ferritina	Cuantitativa	Mediador clave de la desregulación inmune, especialmente bajo hiperferritinemia extrema, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos que contribuyen a la tormenta de citoquinas.	Razon	ng/ml
Neumonía	Cuantitativa discreta	La neumonía es un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso.	Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● Si ● No

COVID 19	Cuantitativa discreta	Enfermedad causada por virus SARS COV 2, con manifestaciones clínicas desde enfermedad asintomática hasta afectación sistémica	Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● Si ● No
----------	-----------------------	--	--------------------	--

8.10 FUENTES, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recabarán datos de identificación de pacientes mediante el sistema electrónico de registro de pacientes ingresados en Hospitales de la Secretaría de salud de la CDMX al servicio de Medicina Interna. Así como las notas de ingreso al servicio de urgencias, ingreso a medicina Interna y notas de defunción, alta hospitalaria. Se recabaran datos obtenidos de las indicaciones medicas prescritas durante la hospitalización.

Antecedentes Personales patologicos (diabetes, hipertensión, enfermedades, obesidad, VIH, enfermedad renal crónica.) tratamiento previo establecido

Examen Médico e Historia Clínica además de evaluación clínica especificada aplicando Criterios de clasificacion.

Se toma como caso positivo al presentar una prueba de antígeno rápida o prueba PCR para detección de SARS-CoV2 positiva. Se realizó el diagnóstico de neumonía atípica por COVID19 mediante qRT-PCR, imagen por TAC simple de tórax así como análisis y revisión de los hallazgos en TAC y la posibilidad de neumonía por COVID-19 (CORADS)

Se realizó el registro de parámetros de laboratorio, clínicos y de imagen en sujetos con neumonía atípica por SARS-CoV2.

El cribado para la detección de casos se realizó identificando pacientes con un cuadro clínico y/ fenotipo bioquímico/ imagen en TAC compatible con un diagnóstico de Neumonía atípica por COVID19.

Se estimaron con los procedimientos enzimáticos estándar en el laboratorio, entre ellos La glucosa, urea creatinina, BUN, colesterol total, los triglicéridos, c-HDL, ferritina, presión arterial parcial de oxígeno, saturación de oxígeno, recuento de glóbulos blancos, linfocitos y plaquetas, neutrófilos a la proporción de linfocitos, niveles de hemoglobina, proteína C-reactiva, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, aspartato transaminasa, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, bilirrubina total, creatina quinasa, creatinina, albúmina, sodio

sérico, potasio sérico, cloro sérico, niveles de dímero D, tiempo de protrombina, parcial activada, tiempo de tromboplastina.

Los exámenes se tomaron sin costo para el paciente. Se tomaron marcadores de severidad al ingreso y a los 5 días posterior a ingreso hospitalario. Todas las mediciones de laboratorio se realizaron en el laboratorio de Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Elaboración de base de datos electrónica.

Se registrarán en electrónico los datos consignados previamente en la hoja de recolección de datos individual por paciente

8.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

El análisis estadístico de los datos categóricos se realizó con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Para estudiar la asociación de los biomarcadores con la severidad en la enfermedad en estudio, se realizaron análisis de regresión lineal. La significancia estadística se consideró cuando el valor de p fue <0.05 .

IX. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El proyecto se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen para la investigación para la salud en su título quinto, capítulo único del artículo 100, publicado en el Diario oficial de la federación el 7 de febrero de 1984, con última reforma publicada el 24/04/13, respetando la Declaración de Helsinki adaptado a la 18ª. Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964 y revisado por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, 1975 y requiere de la autorización de las comisiones institucionales participantes.

9.1 LEY GENERAL DE SALUD

La investigación en los seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica. II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo; III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación; IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles

consecuencias positivas o negativas para su salud; V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad, muerte del sujeto en quien se realice la investigación; VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

9.2 DECLARACIÓN DE HELSINKI

Es la misión del médico velar por la Salud de las personas. Los propósitos de la investigación biomédica que involucra a seres humanos deben ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, y entender la etiología y patogénesis de la enfermedad. El avance de la ciencia médica se fundamenta en la investigación que en última instancia debe descansar, en parte, en la experimentación con seres humanos. En el campo de la Investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica en que la meta principal es el diagnóstico o la terapéutica, y aquella en la que el objetivo esencial es puramente científico. Debido a que es fundamental que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a seres humanos para incrementar el conocimiento científico, la Asociación Médica mundial ha preparado recomendaciones como guía para Investigación biomédica que involucre a seres humanos.

- Debe sujetarse a principios científicos aceptados y deberá estar basada en experimentaciones adecuadas, así como en el conocimiento de la literatura científica.
- El diseño y ejecución de cada procedimiento experimental deberá estar claramente formulado en un protocolo, el cual será enviado a un comité independiente para su consideración y guía.
- Debe ser conducida solo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínico competente.
- No debe ser llevada a cabo a menos que la importancia del objetivo este en proporción de los riesgos inherentes.

- Debe respetar el derecho de cada sujeto a salvaguardar su integridad.
- En la publicación de los resultados el médico está obligado a preservar la veracidad de los mismos.
- Cada sujeto potencial de ser informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados peligros potenciales y molestias que el estudio pueda provocar. El medio obtendrá el consentimiento informado por escrito.

Los datos de los pacientes se manejarán de acuerdo a la Ley de protección de Datos.

La Ley de Protección de Datos permite el tratamiento de datos personales por organizaciones y empresas en determinadas situaciones, pero siempre teniendo como objetivo preservar al usuario. Sin embargo, para eso, es necesario que exista consentimiento o legítimo interés en el uso de los datos en cuestión.

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, éste (Capítulo I/título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humano: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisarán expedientes clínicos, no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I. investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

X. RESULTADOS

La muestra del estudio se constituyó por 71 pacientes que se asignaron a dos grupos de tratamiento, con estatina (n=39) y sin estatina (n=32). Sus características clínico-demográficas se muestran en el cuadro 1. Se observó que el grupo tratado con estatinas mostraba una edad significativamente mayor que el grupo sin estatinas. El resto de variables fueron comparables entre ambos grupos.

Cuadro 1. Características de la población de estudio (n=71)			
Variable	Sin estatina (n=32)	Con estatina (n=39)	Valor de p
Edad	47.8 ± 12.5	58.7 ± 13.3	< 0.01
Sexo masculino, n(%)	20 (62.5)	23 (58.9)	0.47
Hipertensión arterial, n(%)	10 (31.2)	14 (35.8)	0.43
Diabetes tipo 2, n(%)	9 (28.1)	13 (33.3)	0.41
Obesidad, n(%)	11 (34.3)	11 (28.2)	0.38
Peso	77.1 ± 15.7	77.8 ± 21.8	0.44
IMC	28.5 ± 4.9	28.3 ± 6.2	0.45
Talla	1.6 ± 0.08	1.6 ± 0.09	0.37
Las variables cuantitativas se resumieron mediante media y de, mientras que las variables cualitativas mediante n(%). las comparaciones se realizaron mediante t-test para muestras no pareadas y x ² , respectivamente. abreviaturas: imc, indice de masa corporal.			

Posteriormente se analizaron los valores basales de los biomarcadores de severidad de COVID-19, sin encontrar diferencias significativas de manera inicial, entre ambos grupos (cuadro 2).

Cuadro 2. Valor basal de biomarcadores de severidad			
Variable	Sin estatina	Con estatina	Valor de p
DHL	372 ± 167	414 ± 219	0.20
Procalcitonina	2.4 ± 4.1	1.4 ± 3.0	0.12
Dimero D	1872 ± 1437	1674 ± 1370	0.28
PCR	15.4 ± 10.6	12.1 ± 8.5	0.08
Ferritina	502 ± 184	602 ± 343	0.08
Las variables cuantitativas se resumieron mediante media y DE. Las comparaciones se realizaron mediante t-test para muestras no pareadas. Abreviaturas: DHL, deshidrogenasa láctica y PCR, Proteína C Reactiva.			

Respecto al comportamiento dinámico de los marcadores de severidad, se observó una reducción de procalcitonina en ambos grupos. Mientras que el uso de estatina se relacionó con niveles más elevados de PCR después de 5 días, y también niveles de PCR mayores que el grupo control sin estatina.

Cuadro 3. Delta de biomarcadores (5 días)			
Variable	Sin estatina	Con estatina	Valor de p
DHL			
<u>Basal</u>	372 ± 167	414 ± 219	<u>0.205</u>
<u>5 días</u>	254 ± 200*	349 ± 166	<u>0.025</u>
<u>Delta</u>	6.6 ± 91	-3.5 ± 72	<u>0.320</u>
Procalcitonina			
<u>Basal</u>	2.4 ± 4.1	1.4 ± 3.0	<u>0.144</u>
<u>5 días</u>	<u>0.37 ± 0.53*</u>	<u>0.31 ± 0.68*</u>	<u>0.436</u>
<u>Delta</u>	<u>88.1 ± 33.3</u>	<u>50 ± 131</u>	<u>0.169</u>
Dimero D			
<u>Basal</u>	1872 ± 1437	1674 ± 1370	<u>0.334</u>
<u>5 días</u>	1296 ± 1216	1294 ± 1142	<u>0.496</u>
<u>Delta</u>	-101 ± 336	-98 ± 436	<u>0.492</u>
PCR			
<u>Basal</u>	15.4 ± 10.6	12.1 ± 8.5	<u>0.050</u>
<u>5 días</u>	11.9 ± 9.3	15.9 ± 10.2*/**	<u>0.055</u>
<u>Delta</u>	23.6 ± 53.5	-16.1 ± 56.9*	<u>0.12</u>
Ferritina			
<u>Basal</u>	502 ± 184	602 ± 343	<u>0.096</u>
<u>5 días</u>	547 ± 741	668 ± 584	<u>0.249</u>
<u>Delta</u>	-104.2 ± 548	-37.6 ± 154	<u>0.252</u>

XI. DISCUSIÓN

La respuesta inflamatoria juega un papel crítico en COVID-19. De esta forma, la tormenta inflamatoria de citocinas aumenta la gravedad de la infección por COVID-19, por lo que existen varios marcadores relacionados con la inflamación que pueden convertirse en marcadores útiles.

Al evaluar a un paciente con infección por COVID-19, se han descrito biomarcadores que pueden ser útiles para los médicos al iniciar el tratamiento y realizar un seguimiento estrecho. Por ejemplo, concentración de ferritina sérica, DD, DHL de han descrito como un marcador de progresión de severidad.

En el presente estudio, la población mostró un alto porcentaje de comorbilidad. Posteriormente, se analizaron dos grupos de tratamiento, aquellos que recibieron atorvastatina y los que no la recibieron. En dicho análisis se observó que el tratamiento con atorvastatina se relacionaba con una tendencia a niveles más elevados de PCR, mientras que ambos grupos mostraron reducción de PCT después de 5 días.

Este resultado fue inesperado, ya que la lógica indicaría un efecto contrario al encontrado. Sin embargo, se deben considerar varios aspectos: 1) el valor pronóstico de los marcadores se ha estudiado sobre desenlace de mortalidad, y no sobre su modificación a 5 días; 2) el efecto benéfico de atorvastatina se ha descrito en otros desenlaces distintos al que se estudió en el presente diseño. 3) los resultados mostraron una distribución de valores muy extendido, provocando una desviación considerable, que pudiera ser fuente de sesgos.

Otros estudios han mostrado la relevancia de la medición de biomarcadores, cada vez mejor caracterizados, en la evaluación integral del estado clínico de los pacientes. Por ejemplo, como Mardani R. et al. en Irán, Dong X. et al. en China, Bennouar S. et al. en Argelia y Aloisio E. et al. en Italia [16],[17],[18],[19], indican que existe una correlación significativa entre lactato deshidrogenasa y el grado de severidad de los pacientes diagnosticados con COVID- 19. Además, otros estudios han permitido caracterizar aún más los marcadores de severidad. Gutiérrez J. et al. [20] muestran que los exámenes de troponina I y procalcitonina (PCT), presentan correlación al grado de severidad de los pacientes con COVID- 19. Por otro lado, Huang I. et al. [21] indican en su estudio de

biomarcadores inmunológicos que los exámenes que presentan correlación son PCR, PCT y ferritina.

En general, existen distintos biomarcadores, ampliamente descritos como de corte pronóstico para severidad de COVID-19. En nuestro análisis no encontramos una relación con los marcadores ya descritos, al contrario, se observó un efecto “invertido” de atorvastatina sobre marcadores como PCR. Sin embargo, se debe recordar el tipo de desenlace primario que se ha estudiado hasta la fecha.

XII. CONCLUSIONES

En conclusión, el uso de atorvastatina muestra poco impacto en la dinámica de biomarcadores de severidad, con tendencia a favorecer su elevación después de 5 días. Sin embargo, nuestro estudio es pionero en analizar el efecto de atorvastatina sobre la dinámica de biomarcadores, que podría no ser la misma que otros objetivos primarios de mortalidad o requerimiento de ventilación mecánica.

XIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Por último, cabe mencionar que este estudio presenta ciertas limitantes. Entre ellas el contexto de pandemia en el cual se realizó la recopilación de los datos, limitando la información disponible. A ello se suma el hecho de que el manejo de estos pacientes variaba continuamente en relación al conocimiento científico de ese momento. Por otro lado, el tamaño muestral fue relativamente reducido por causas ajenas al estudio, lo cual hace discutible si los resultados obtenidos pueden reproducirse en otras regiones.

XIV. PERSPECTIVAS

Para determinar la utilidad del uso de estatinas con la disminución de biomarcadores enumerados en esta revisión como indicadores de progresión de la enfermedad en COVID-19 requiere más recopilación de datos. Para evaluar más a fondo el papel las estatinas como tratamiento, alentamos grandes intervenciones para estudiar este comportamiento y uso visto desde la aparición de MERSA.

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez, V., Quezada, M. S., Ruiz, S. O., & De Jesús, E. R. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Revista Clínica Española*, 220(8), 463–471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>
2. Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., & Krishnan, U. M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 179, 85–100. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.biochi.2020.09.018>
3. Mas J. F. (2021). Spatio-temporal dataset of COVID-19 outbreak in Mexico. Data in brief, 35, 106843. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.dib.2021.106843>
4. Ronda, V. E., Alcaraz, S. R., Torregrosa, P. R., Suau, M. G., Pérez, E. M., Ramírez, J., Andrés, M., Moreno-Pérez, Ó., Blanes, A., Carbonell, J. G., & De Lucas, E. M. (2021). Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. *Medicina Clínica*, 157(3), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.002>
5. Angus, D. C., & Van Der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851. <https://doi.org/10.1056/nejmra1208623>
6. Huang, I., Pranata, R., Lim, M., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, 175346662093717. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
7. Lippi, G., & Lippi, G. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
8. Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., Ismail, Z., & Harky, A. (2020). The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life sciences*, 254, 117788. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>
9. Rojas, M. C. R., Cuadros, E. a. C., Castillo, J. M., & Cuadros, E. a. C. (2022). Association of biomarkers and severity of COVID-19: A crosssectional study. *Medwave*, 22(06), e002548. <https://doi.org/10.5867/medwave.2022.06.002548>.

10. Bedi, O., Dhawan, V., Sharma, P., & Kumar, P. (2016). Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389(7), 695–712. <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1252-4>
11. Daniels, L. B., Sitapati, A. M., Zhang, J., Zou, J., Bui, Q. M., Ren, J., Longhurst, C. A., Criqui, M. H., & Messer, K. (2020). Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *American Journal of Cardiology*, 136, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>
12. Rizk, J. G., Kalantar-Zadeh, K., Mehra, M. R., Lavie, C. J., Rizk, Y., & Forthal, D. N. (2020). Pharmaco-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*, 80(13), 1267–1292. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>
13. Tleyjeh, I. M. (2009). Statins for the Prevention and Treatment of Infections. *Archives of Internal Medicine*, 169(18), 1658. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.286>
14. Vargas, M., Rodríguez, A., & Fernández, B. D. (2020). Tratamiento hipolipemiante en la era COVID-19. *Medicina De Familia. Semergen*, 46(7), 497–502. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.014>
15. Dashti-Khavidaki, S., & Khalili, H. (2020). Considerations for Statin Therapy in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*, 40(5), 484–486. <https://doi.org/10.1002/phar.2397>
16. Yuan, S. (2015). Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *MBio*, 6(4). <https://doi.org/10.1128/mbio.01120-15>
17. Castiglione, V., Chiriaco, M., Emdin, M., Taddei, S., & Vergaro, G. (2020). Statin therapy in COVID-19 infection. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 6(4), 258–259. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>
18. Troeman, D. P. R., Postma, D. S., Van Werkhoven, C., & Oosterheert, J. J. (2013). The immunomodulatory effects of statins in community-acquired pneumonia: A systematic review. *Journal of Infection*, 67(2), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.04.015>
19. Schönbeck, U., & Libby, P. (2004). Inflammation, Immunity, and HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Circulation*, 109(21_suppl_1). <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000129505.34151.23>
20. Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., Li, Y., Guan, W., Sang, L., Lu, J., Xu, Y., Chen, G., Guo, H., Guo, J., Chen, Z., Zhao, Y., Li, S., Zhang, N., Zhong, N., & He, J. (2020). Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19.

JAMA Internal Medicine, 180(8), 1081.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>

21. Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., Song, X., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
22. Fan, J., Wang, H., Ye, G., Cao, X., Xu, X., Tan, W., & Zhang, Y. (2020). Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism-clinical and Experimental*, 107, 154243. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154243>



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



ANEXO 2: MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Yo Angel Mariano Cabrera Vanegas en calidad de investigador principal de estudio titulado:

ESTATINAS Y ASOCIACIÓN CON BIOMARCADORES DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR SARS COV2 HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EN UN HOSPITAL DE LA SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, exelientes, reportes, estudios, físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo; resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se consideren para este estudio respetando las disposiciones de la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana 004 del expediente clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Angel Mariano Cabrera Vanegas
(nombre y firma del investigador/a)