



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

Facultad de medicina

División de estudios de posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS

**CREATINA FOSFOCINASA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON COVID19 SEVERA Y CRITICA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Dr. Giuseppe Arturo Castro Lara

ASESORES DE TESIS

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro

CIUDAD DE MÉXICO 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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefe de servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional “La Raza”

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO

Médico adscrito de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional “La Raza”

GIUSEPPE ARTURO CASTRO LARA

Médico Residente de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Numero de Registro CLIS R-2021-3501-130

CONTENIDO

| | |
|-------------------------|----|
| RESUMEN:..... | 4 |
| INTRODUCCION..... | 6 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 10 |
| RESULTADOS..... | 12 |
| DISCUSIÓN..... | 17 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 19 |
| ANEXOS..... | 22 |

RESUMEN

Título: Creatina fosfocinasa como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID19 severa y crítica en el hospital de especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret

Antecedentes: Se requieren de predictores bioquímicos más accesibles para determinar el pronóstico de los pacientes con COVID-19. El presente trabajo pretende determinar si los niveles de Creatina Fosfocinasa incrementados son un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con infección por SARS-COV2.

Objetivo: Estimar si la creatina fosfocinasa sérica es un factor pronóstico de mortalidad pacientes con covid-19 internados en el Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret durante el periodo 2020-2021

Diseño: Retrospectivo, Comparativo, observacional y de tipo transversal.

Material y métodos: Se realizó en pacientes mayores de 18 años con infección por SARS-COV2 confirmado por RT-PCR, entre mayo 2020-abril 2021. Se realizó medición de las variables continuas en media y desviación estándar. Las variables categóricas en números y porcentajes. Las diferencias estadísticas entre el grupo con CK normal y CK elevados se analizaron utilizando la prueba de Mann-Whitney, para las variables categóricas se realizó prueba de X^2 , además se realizó curva de supervivencia Kaplan y Meyer, considerando una $p < 0.05$ estadísticamente significativa.

Resultados: Se incluyeron 344 pacientes con infección por SARS-Cov2, con una media de edad de 51 años, 65.11% fueron hombres, la mortalidad fue 85.18%. Los factores de riesgo para mortalidad incluyeron el género, ($p < 0.0001$) la creatina fosfocinasa mayor 200 UI/dl con una menor supervivencia. ($p < 0.003$).

Conclusiones: La Creatina fosfocinasa mayor de 200 UI/dl es un factor independiente de mortalidad en pacientes con COVID19 crítico y severo

Palabras Clave: COVID-19, SARS-Cov2, mortalidad, Creatina Fosfocinasa

ABSTRACT:

Title: Creatine phosphokinase as a prognostic factor for mortality in patients with severe and critical covid-19 at the Dr. Antonio Fraga Mouret specialty hospital

Background: More accessible biochemical predictors are required to determine the prognosis of patients with COVID19. The present work aims to determine if increased Creatine Phosphokinase levels are a prognostic factor for mortality in patients with SARS-Cov2 infection.

Objective: to determine if serum creatine phosphokinase is a prognostic factor for mortality in covid-19 patients admitted to the Dr. Antonio Fraga Mouret Specialty Hospital during the 2020-2021 period.

Design: Retrospective, Comparative, observational and cross-sectional.

Material and methods: It was carried out in patients over 18 years of age with SARS-Cov2 infection confirmed by RT-PCR, between May 2020-April 2021. Continuous variables were measured in the mean and interquartile range. Categorical variables in numbers and percentages. Statistical differences between the group with normal CK and elevated CK were analyzed using the Mann-Whitne test, for the categorical variables the X2 test was performed, considering a statistically significant $p < 0.05$.

Results: 344 patients with SARS-Cov2 infection were included, with a mean age of 51 years, 65.11% were men, mortality was. Risk factors for mortality included gender, creatine phosphokinase greater than 200 IU/dl with lower survival. ($p < 0.003$).

Conclusions: Increased creatine phosphokinase is an independent factor of mortality in patients with critical and severe COVID19

Keywords: COVID-19, SARS-Cov2, mortality, Creatine Phosphokinase

INTRODUCCION

Los coronavirus han existido desde la prehistoria, son virus de ARN envueltos que se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves que causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas [1]. Hasta el 2019 se conocían 6 tipos de coronavirus, estos son virus pertenecientes a la subfamilia Coronavirinae de la familia coronaviridae, del orden Nidovirales, con estructura monocatenaria. En humanos cuatro de estos (229E, OC43, NL63, HKU1) son causantes de infección en vías respiratorias superiores. Las otras dos cepas: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV) son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades con evolución fatal [2]. Dado la amplia distribución y prevalencia de coronavirus, la gran diversidad genética y recombinación frecuente de sus genomas y aumento de la interfaz humano-animal, se ha presentado la aparición de nuevas cepas infectantes para el humano [3].

A finales de 2019 se reporta un grupo de pacientes con neumonía de tipo viral en Wuhan, Provincia de Hubei China, aislándose una nueva cepa de coronavirus (SARS-COV2) en aspirado bronquioalveolar, que pertenece a los betacoronavirus el cual compartía características genómicas con otras variantes de coronavirus que infectan a humanos, y murciélagos. Su mecanismo de transmisión principal es por vía aérea, lo cual ha permitido al virus en los últimos meses tener una presencia global ocasionando una pandemia con gran repercusión en el sistema de salud a nivel mundial. [4]

El cuadro clínico de los pacientes con COVID-19 inicia con síntomas respiratorios, en la enfermedad leve se caracteriza por presentar por fiebre, tos, malestar general, anosmia y disgeusia, además de otros síntomas inespecíficos de manera sistémica, se ha evidenciado afectación cardiovascular y compromiso renal lo cual conlleva al deterioro clínico y evolución a un COVID-19 severo que se ha definido como el progreso de la insuficiencia respiratoria aguda que se caracteriza por presentar taquipnea, disnea, descenso de la saturación de oxígeno menor 90% y que requiere

apoyo mecánico ventilatorio, esto depende del tropismo del virus hacia los órganos diana del cuerpo, debido a que el SARSCoV-2 utiliza al receptor Enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2) para su entrada en la célula del huésped.

El virus se une al ACE-2 con una afinidad 10-20 veces mayor que el SARS-CoV. Estudios han demostrado que numerosos tipos de células expresan Receptores de ACE-2, incluidas las células vasculares como las células endoteliales, células de músculo liso, pericitos, células madre de músculo (satélite células), macrófagos, células inmunes adaptativas (B, T o naturales células asesinas), células del músculo liso y mionúcleos (fibras musculares), que explica los síntomas inespecíficos iniciales presentes en el pródromo de la enfermedad [5]. Durante la infección respiratoria inicial el SARS-CoV-2 Infecta predominantemente a los neumocitos tipo II que recubren el epitelio respiratorio, que expresan ACE2 y TMPRSS217(que es una proteína transmembrana en el humano que usa los coronavirus como receptor de unión). Aunque el tracto respiratorio parece ser el sitio principal de infección, el epitelio alveolar comprometido en algunos pacientes con COVID-19 puede conducir al desarrollo de viremias [6]. Por tanto, las células de otros tejidos pueden ser susceptibles a infecciones virales directas. Mientras el virus ingresa en las células del huésped, los péptidos antigénicos son presentados a los linfocitos T citotóxicos por medio de las moléculas que hacen parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Se han evidenciado niveles significativamente altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre de pacientes con COVID-19[7]. Algunos de los casos graves han mostrado niveles altos de citocinas proinflamatorias (Interleucinas 2, 7, 10, Factor de necrosis tumoral alfa, Factor de crecimiento transformable beta(TGFb), Interferón Gamma (IFNy), Factor Nucleas Kb (NFkb), entre otras [8]. Por lo que se plantea una relación entre el deterioro progresivo y grave de la infección por SARS-CoV-2 y la liberación de citoquinas o "tormenta de citocinas", que no es más que la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias y células inmunitarias que conlleva al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión potencialmente fatal en los potenciales órganos blanco del SARS-CoV-2 y posteriormente falla multiorgánica [9].

En estudios de imagen han presentado limitaciones respecto a la evolución de la enfermedad y la gravedad de la afectación pulmonar, presentando estudios radiográficos normales en etapas tempranas (0-2 días) de la enfermedad, posteriormente en etapas intermedias se han encontrado opacidades lineales y periféricas, por estudios tomográficos podemos encontrar un patrón con lesiones hiperdensas periféricas de distribución bilateral y datos de consolidación pulmonar, el cual cursa con mala evolución clínica y un pronóstico pobre [10,11].

Se han realizado múltiples algoritmos para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes, en donde se ha determinado que marcadores bioquímicos se relacionan con las respuesta del cuerpo hacia el virus, ejemplos a mencionar son niveles de interleucina 6, TNF α y Ferritina que se asocian a una mortalidad incrementada por la respuesta inflamatoria sistémica severa, además estudios reciente han tratado de buscar índices como la relación neutrófilos/linfocitos, cambios en el ancho de distribución eritrocitaria, niveles de Dímero D, troponinas, CPK, DHL, PCR, VSG para la identificación de paciente con riesgo de desarrollar COVID 19 severo y requiera apoyo mecánico ventilatorio, hay estudios en donde se propone utilizar pruebas de laboratorio para la relación entre el incremento de dichos marcadores bioquímicos y la severidad de la enfermedad [12,13]. Los más importantes han sido los niveles de Interleucinas y expresión de moléculas de adhesión y patrones moleculares asociados a daño, sin embargo su poca accesibilidad en el medio hospitalario convencional se requieren marcadores bioquímicos que puedan determinar la gravedad del paciente, entre estos se ha visto que el Dímero D incrementado 3 veces a su valor normal se relaciona a un riesgo mayor de trombosis y coagulación Intravascular diseminada, otros marcadores indirectos de la inflamación como la Proteína C Reactiva y la velocidad sedimentación globular, que en las fases iniciales de la enfermedad se incrementan hasta 5 veces en su rango normal, pero no se asocian a mayor mortalidad [14,15], hay estudios que utilizaron la creatina fosfocinasa (CPK) en Europa y China como marcador de mortalidad evidenciando que los niveles de CPK altos en cuadros clínicos severos se asocia a un mayor deterioro funcional y más posibilidades de requerir ventilación mecánica asistida, así como un riesgo mayor de mortalidad a corto plazo. [16] , se propone

que la viremia y la carga viral por SARS-COV2 puede relacionarse a la gravedad del enfermedad al tener implicaciones en tejidos musculares, en estudios posmortem se observó atrofia de las fibras, con necrosis focal de fibras musculares e infiltración de células inmunes (principalmente mononucleares), así como desmielinización de la fibra muscular [17]. Un estudio realizado por Wan et al. Muestra que los pacientes con COVID severo internados en las unidades cuidados intensivos presentaron un incremento de creatina fosfocinasa >200 UI/Lt en un grupo de 252 pacientes se asociaba a peor supervivencia[18], Zheng X y col. mostró que los niveles medios de CK al ingreso eran más altos en el grupo más grave con CPK > 190 U / L estaba presente en el 30% de los casos más graves frente al 6%, otro estudio realizado por Zheng G et al mostraba que niveles de CPK > 400 U/Lt tienen una mortalidad superior al 57% en aquellos que requirieron ventilación mecánica asistida y de presentar complicaciones a corto plazo como deterioro neurológico, sepsis, lesión renal y falla orgánica múltiple. [19,20,].

Por lo que en base a estudios previos se propone el uso de Creatina fosfocinasa como un marcador independiente de mortalidad en COVID severo. [21] Otro factor que influye en el pronóstico [de los pacientes con COVID19 son las comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial como factores de riesgo asociados a una mala evolución clínica y con un peor pronóstico, aumentando 4 veces el riesgo de requerir ventilación mecánica asistida en grupos con COVID19 con comorbilidades versus grupos con solo infección por SARS COV2 [22,23], por lo que en México ha sido uno de los países más afectados por el virus presentando hasta un total de casos confirmados hasta marzo de 2021 de 2300000 mediante prueba de cadena de polimerasa, con un total de defunciones de 230000, confirmadas por COVID19 nos da una mortalidad aproximada del 10%, esto se atribuye por la alta prevalencia de enfermedades crónicas degenerativas como diabetes, obesidad e hipertensión [24,25]. Sin embargo, es necesario buscar factores pronósticos de mortalidad en paciente hospitalizados por COVID19 severo que sean accesibles tanto en segundo como en el tercer nivel de atención y en este estudio se determinara si la creatina fosfocinasa es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID19 Critico y Severo.

El objetivo General fue determinar si los niveles altos de creatina fosfocinasa es un factor pronóstico de mortalidad en los pacientes con COVID-19 severo y critico hospitalizados en el Hospital de especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret

MATERIAL Y MÉTODOS

El hospital de especialidades de Centro Médico Nacional La Raza IMSS México, México. Es un hospital con infraestructura de tercer nivel, hospital hibrido durante la contingencia por COVID-19, atendiendo pacientes derechohabientes y no derechohabientes de la ciudad de México. La unidad para 2021 contaba con 97 camas censables para la atención de pacientes con sospecha de infección por SARS-COV2.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal

Se incluyeron pacientes con COVID19 Severo y Critico que hayan ingresado al área COVID con prueba positiva para SARS-Cov2 por PCR durante el periodo mayo 2020-marzo 2021y que tuvieran en su expediente clínico reportes de CPK a su ingreso.

Se excluyeron pacientes con COVID19 Severo que haya ingresado al área COVID con prueba negativa para SARS-Cov2 por PCR durante el periodo mayo 2020-marzo 2021 y que no contaba en su expediente clínico con reportes de CK a su ingreso, también se excluyeron a los pacientes que hayan presentado proceso trombótico agudo (Infarto Agudo de miocardio, insuficiencia arterial aguda, Tromboembolia pulmonar, Evento cerebrovascular agudo, cirugía reciente, miopatía)

Se eliminaron pacientes que hayan presentado otra enfermedad respiratoria antes o durante su ingreso al área COVID del hospital, también se eliminaron a los considerados como casos sospechosos e ingresaron a la unidad COVID con posterior egreso a los 3 días al presentar prueba negativa.

Se realizó búsqueda en el archivo clínico o en el sistema SIOC. Pacientes que hayan ingresado a la unidad COVID durante el periodo mayo 2020- abril 2021, y se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos sobre las características clínicas, demográficas y bioquímicas de los pacientes. Se incluyeron pacientes cuyos laboratorios al ingreso tuvieran creatina fosfocinasa en sus laboratorios de ingreso tomando en cuenta también niveles de Deshidrogenasa Láctica, glucosa, creatinina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos neutrófilos, las comorbilidades que cursaban los pacientes.

Se utilizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar. Las variables categóricas se denotaron como números y porcentajes (%). Las Diferencias estadísticas entre el grupo con CK normal y CK elevados se analizaron utilizando la prueba de Mann-Whitney U y se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnoff para su distribución. Para asociación entre variables categóricas se utilizó χ^2 . Se realizó análisis de regresión logística univariado y bivariado para comparar la relación entre la severidad de la enfermedad COVID19 durante la hospitalización y la CK incrementada. Además, se realizó curva de supervivencia de Kaplan y Meyer para estimar la mortalidad en el grupo con CPK alta. Tomando un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo

Todos los datos fueron analizados en el Programa SPSS (para Windows).

RESULTADOS

Se incluyeron 344 pacientes que, para su análisis inicial fueron divididos en supervivientes (14.82%) y no supervivientes (85.18%) De los cuales en el grupo de vivos estuvo 1 hombre (1.9%) y 51 mujeres (98.1%), en el grupo de pacientes finados fueron 69 mujeres (23.6%) y 223 hombres (76.4%). La edad promedio es de 66 ± 22 en el grupo de pacientes finados y 51 ± 33 años en el grupo de pacientes vivos sin diferencia entre los sexos ($p=0.041$). Se obtuvieron distribuciones no normales en las variables, por lo que los pacientes tuvieron una media de 12 (10-26) días en el grupo de vivos y 9 (1-9) obteniendo una P significativa en relación con la mortalidad, en donde los pacientes con menor estancia tenían una mortalidad incrementa en comparación a los vivos ($p=0.0001$). En cuanto al nivel de hemoglobina a su ingreso no hay diferencias significativas en el grupo de vivos versus finados ($p 0.09$), en cuanto a los niveles de leucocitos no hubo diferencia significativa en ambos grupos ($p 0.483$), tampoco se presentó diferencia significativa en las cifras de neutrófilos ($p 0.700$), linfocitos ($p 0.346$), plaquetas (0.191), Glucosa ($p 0.102$), Creatinina (P 0.146) Deshidrogenasa Láctica (0.299), en cuanto a la creatina fosfocinasa el grupo de pacientes vivos tenía una media de 179 (4-8700) y el grupo de pacientes finados con una media de 80 (41-1423) con una p significativa. ($p=0.006$) (Tabla 1)

Al realizar el análisis bivariado en el grupo sobreviviente y el no sobreviviente se encuentra que el en el género hombre hay una mayor mortalidad con una $p < 0.05$ respecto a las mujeres. En cuanto a las comorbilidades que presentabas los pacientes no había diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, en cuanto a la linfopenia y la glucosa anormal no presentaron diferencias ambos grupos, en cuanto a la Creatina Fosfocinasa Alta (mayor del rango de 200 U/DL) estuvo presente en el 61.6% del total de pacientes no sobrevivientes con una $P < 0.05$ estadísticamente significativa (0.001). Tabla 2

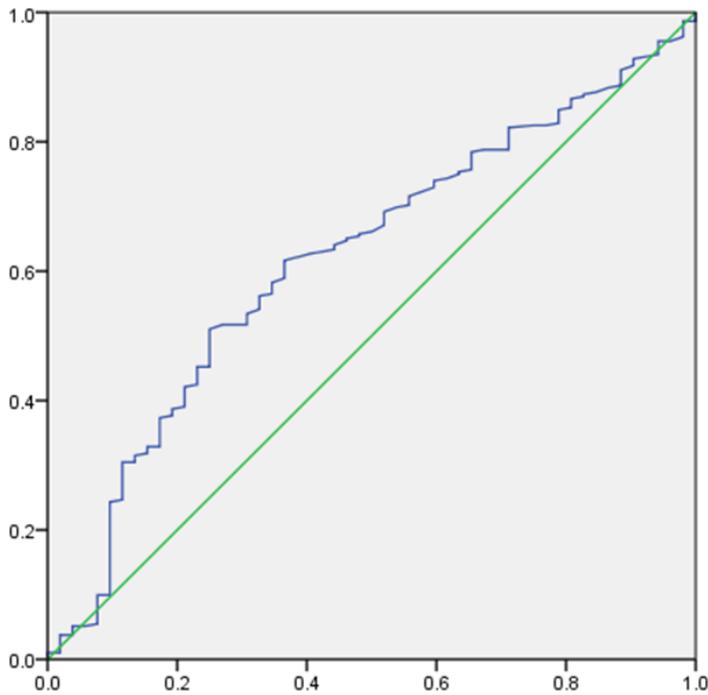
Se realizó curva ROC donde se muestra un Área Bajo La curva 0.627 en una cifra de creatina fosfocinasa de 124 U/ML con una sensibilidad 62% especificidad 60%. (Gráfica 1). También se determinó la supervivencia en pacientes con creatina fosfocinasa alta mediante la curva de supervivencia de Kaplan y Meyer donde obtenemos una $P < 0.05$ siendo estadísticamente significativa. (Gráfica 2).

| Tabla 1. Características demográficas, Días de estancia y bioquímicas entre hombres y mujeres con COVID-19 | | | |
|--|--|---|---------|
| | Supervivientes n= 51 (14.82 %) | No supervivientes n= 292 (85.18%) | P |
| Edad | 51±33 | 63±22 | 0.041 |
| Sexo | Hombres 1 (1.9%) Mujeres 51 (98.1%) | Hombres 223 (76.4%) Mujeres 69 (23.6%) | |
| Días de estancia hospitalaria | 12 (10-26) | 9 (1-9) | 0.0001* |
| Hemoglobina (g/dl) | 14.4 (6-22) | 14.3 (6.3-24.3) | 0.099 |
| Leucocitos Cel/mm ³ | 10800 (3450-76000) | 12600 (5600-25000) | 0.483 |
| Neutrófilos Cel/mm ³ | 9100 (1300-74000) | 9600 (4500-25000) | 0.700 |
| Linfocitos Cel/ mm ³ | 540 (40-3420) | 259 (67-1640) | 0.346 |
| Plaquetas (U/ mm ³) | 216000 (150-574000) | 262000 (89000-463000) | 0.191 |
| Glucosa (mg/dl) | 144 (25-654) | 166 (69-399) | 0.102 |
| Creatinina (mg/dl) | 1.13 (0.22-33) | 1.19 (0.59-4.96) | 0.146 |
| Creatina Fosfocinasa (UI/dl) | 179 (4-8700) | 80 (41-1423) | 0.006* |
| Deshidrogenasa Láctica (U/L) | 722 (168-2722) | 725 (344-4800) | 0.299 |
| Proteína C reactiva | 151 (23-543) | 148.5 (52-449) | 0.173 |

Análisis univariado de grupo de supervivientes y no supervivientes en base a características demográficas y bioquímica, solo fue estadísticamente significativo en cuanto la CPK, los días de estancia hospitalaria y género.

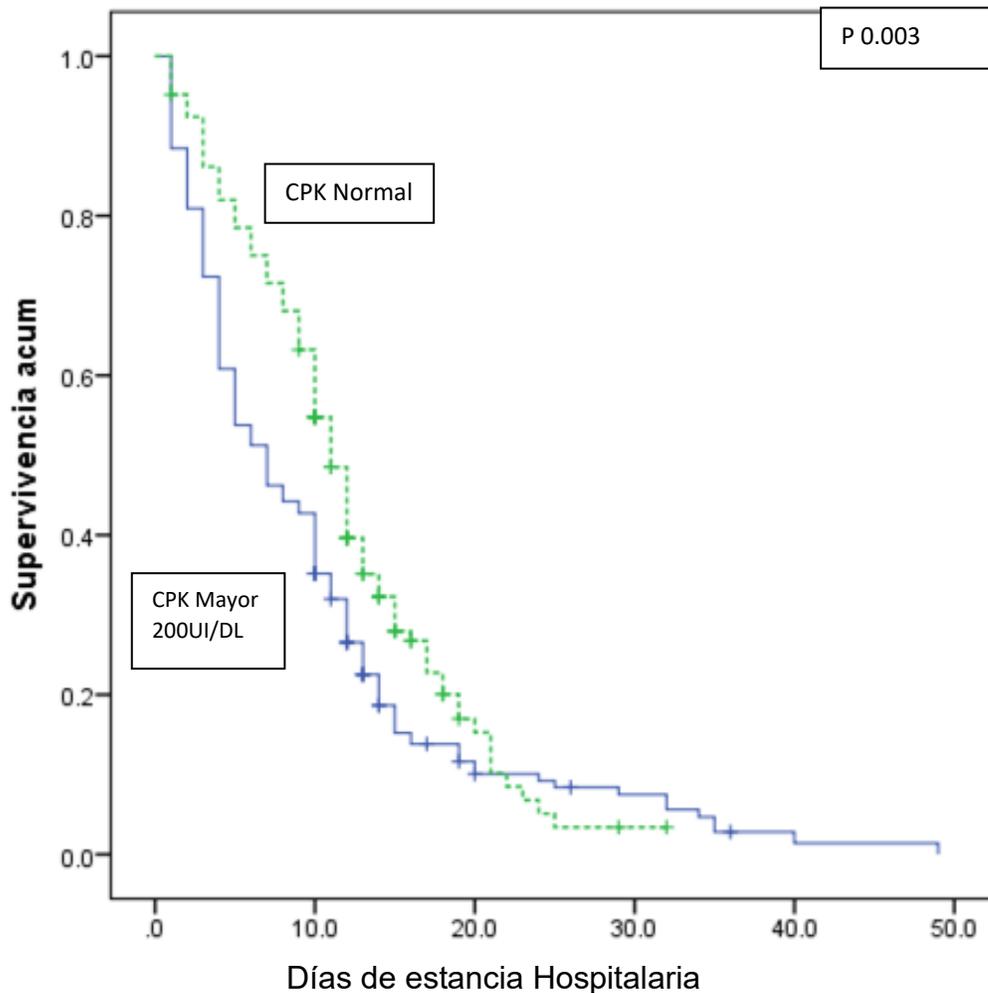
| Tabla 2. Características de grupos sobreviviente y no sobreviviente con CPK Alta y CPK normal | | | | | |
|---|------------------|-------|---------------|-------|--------|
| | No sobreviviente | | Sobreviviente | | P |
| GENERO | 223 | 76.4% | 1 | 1.9% | 0.00 |
| Hombre | | | | | |
| Mujer | 69 | 23.6% | 51 | 98.1% | |
| DIABETES | 76 | 26.0% | 10 | 19.2% | 0.297 |
| HIPERTENSION | 97 | 33.2% | 15 | 28.8% | 0.535 |
| IRCA ^A | 13 | 4.5% | 0 | 0.0% | 0.121 |
| Neumopatía | 8 | 2.7% | 0 | 0.0% | 0.227 |
| Autoinmune | 3 | 1.0% | 1 | 1.9% | 0.566 |
| Neoplasia | 17 | 5.8% | 2 | 3.8% | 0.569 |
| Linfopenia | 242 | 82.9% | 39 | 75.0% | 0.176 |
| Glucosa Anormal | 112 | 38.4% | 23 | 44.2% | 0.424 |
| CPK Alta ^B | 180 | 61.6% | 19 | 36.5% | 0.001* |

^A Insuficiencia Renal Crónica, ^B Creatina Fosfoquinasa (>200 UI/Lt). Análisis bivariado en relación pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con COVID19 en base a comorbilidades y características bioquímicas.



Grafica 1. Curva ROC de la Creatina Fosfocinasa en **pacientes con COVID19**. La CPK tuvo un área bajo la Curva de 0.620

Grafica 2. Supervivencia de pacientes con COVID 19 con Creatina Fosfocinasa incrementada versus creatina Fosfocinasa Normal



DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyó a 344 pacientes de los cuales fueron 295 CON COVID CRITICO (85.75%) con una mortalidad del 100% versus los pacientes con COVID19 severo (54%) que tuvieron una larga estancia hospitalaria y una mortalidad menor, el género que tuvo más mortalidad fue en los hombres con tan solo 1.98% de sobrevivientes; esto apoya el hecho de que los pacientes con COVID19 critico a su ingreso que contaban con niveles de Creatina fosfocinasa alta tuvieron un deterioro respiratorio y hemodinámico que se debe a la respuesta inflamatoria sistémica debido a la liberación de mediadores inflamatorios, ya que se ha descrito que los grupos de coronavirus en especial el grupo SARS-COV2 tienen un tropismo por las células musculares⁶¹ (se ha descrito que presentan receptores de la enzima convertidora de angiotensina), también se ha descrito que la misma tormenta de citocinas produce una mayor actividad a nivel de musculo por la migración de leucocitos como neutrófilos, monocitos y activación de macrófagos en el mismo tejido se ha sugerido que en algunos pacientes desarrollan rabdomiólisis (menos del 6%); en nuestro estudio solo un paciente incrementó la CPK hasta 8700, sin cumplir criterios para rabdomiólisis, sin embargo los pacientes con un cuadro COVID19 crítico con datos de insuficiencia respiratoria severa que requirieron ventilación mecánica tuvo una estancia hospitalaria menor explicando la relación que hay entre la severidad de la infección por SARS COV2 y la estancia hospitalaria. También observamos que en este estudio tuvieron niveles de deshidrogenasa láctica incrementada en ambos grupos que nos habla de una destrucción celular generalizada; además de que en nuestro estudio la DHL no fue significativa al comparar los grupos por lo que no es un factor que se relacione a la enfermedad pero su incremento en la infección por SARS COV2 podría ser un apoyo ante la sospecha de la enfermedad por lo que se requerirán más estudios que puedan apoyar estos datos, en cuanto a la CPK obtuvimos que un valor de 124 U/dl tiene una sensibilidad de 62% y una especificidad de 60% al realizar la curva ROC en nuestro grupo de estudio por lo que tomando un valor mayor a 200 UI/ dl obtenemos una sensibilidad de 74% y una especificidad de 72% que en comparación al

metaanálisis realizado por Akbar et al^[5] donde la CPK incrementada tenía una sensibilidad 0.21 y especificidad 0.91, tomando en cuenta otras variables como el estudio imagenológico y parámetros bioquímicos los cuales no se pudieron realizar en todos nuestros pacientes (la procalcitonina, los niveles de interleucina, el dímero D, fibrinógeno); sin embargo, en cuanto a la supervivencia podemos observar en la grafica que en los pacientes con Creatinina fosfocinasa mayor a 200 UI/dl tienen una mortalidad en los primeros 9 días con una supervivencia acumulada menor (P=0.003) respecto al grupo con CPK menor, el cual comparado con el estudio realizado por Wang et al donde se realizó un estudio con 1884 donde los pacientes que se encontraban en el grupo con CPK incrementada (p.001) tenía un peor pronóstico con una supervivencia menor a 20 días. Además, en nuestros estudios la linfopenia no tuvo relación con el pronostico, lo que se contrasta con otros estudios realizados por Huang et al^[5] que su grupo de estudio la linfopenia se asociaba a una mortalidad mayor, la glucosa alterada no fue dato significativo en relación a la mortalidad de los paciente esto contrasta en otros estudios realizados en esta unidad donde se ha determinado que la que estas variables antes mencionadas asocia una mortalidad incrementada en pacientes con COVID crítico, sin embargo se requeriría realizar mas estudios en nuestra población para buscar otros factores que se relacionen con la mortalidad, en este estudio se demostró que los niveles de creatina fosfocinasa alto esta relacionado a una mayor mortalidad en pacientes con COVID 19 severo y crítico.

Limitaciones

El tipo de estudio se encuentra como una de las principales limitación del estudio, ya que durante la recolección de datos mediante las herramientas electrónicas del hospital del expediente clínico no contaban con datos que se pretendían recabar, ya que muchos pacientes hospitalizados no contaban con creatina fosfocinasa, con paraclínicos relevantes como procalcitonina, dímero D, fibrinógeno, lo cual limitó el uso de variables a la hora de hacer los análisis estadísticos, se eliminaron los pacientes que habían sufrido evento trombótico agudo y cardiopatía a su ingreso motivo por el cual los niveles de Creatina fosfocinasa no se relaciones con estas

entidades, también la insuficiencia renal crónica termina pudo ser un factor que puede influir en los niveles de CPK sin embargo un gran número de paciente con esta patología mostraban niveles de CPK normal. A pesar del manejo de soporte y terapia de sostén con los pacientes graves, al no contar con un tratamiento específico y las limitaciones de recurso de la unidad pudo haber impactado también en el desenlace final de los pacientes.

Conclusión

La Creatina fosfocinasa mayor a 200 UI/dl es un factor independiente de mortalidad en pacientes con COVID19 crítico y severo, asociándose a una supervivencia menor y una estancia hospitalaria corta en comparación a los pacientes con una creatina fosfocinasa menor a 200 UI/dl.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18:398-401.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
3. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel Coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Wkly* 2020;2:61-2.
4. Haynes B, Messonnier NE, Cetron MS. First travel-related case of 2019 novel coronavirus detected in United States: press release, Tuesday, January 21, 2020. Available from: URL:
<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/84535>
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
6. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am* 2020;102:1197-204.
7. Zheng F, Tang W, Li H, Huang YX, Xie YL, Zhou ZG. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:3404-10.
8. Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, et al. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: a retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;101606.
9. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;295:200463.
10. Wu Y, Xie YL, Wang X. Longitudinal CT findings in COVID-19 pneumonia: case presenting organizing pneumonia pattern. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(1):e200031.
11. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-9.

12. Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1472-4.
13. Orsucci D, Trezzi M, Anichini R, Blanc P, Barontini L, Biagini C, et al. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. *J Clin Med* 2021;10:1734.
14. Orsucci D. Is creatine kinase associated with outcome in COVID-19? *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2021;8:216-21.
15. Akbar MR, Pranata R, Wibowo A, Lim MA, Sihite TA, Martha JW. The prognostic value of elevated creatine kinase to predict poor outcome in patients with COVID-19-a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:529-34.
16. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1618-20.
17. Leung TW, Wong KS, Hui AC, To KF, Lai ST, Ng WF, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol* 2005;62:1113-7.
18. Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, Monti G, Fominskiy E, Colombo S, et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc* 2020;22:200-11.
19. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92:797-806.
20. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res* 2020;21:74.
21. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)* 2020;52:498-505.
22. Wang X, Zeng G, Li J, Wu X, Quian W, Yang Y, et al. Elevated serum creatine kinase as an independent prognostic factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Immunogenet Open Access* 2020;6:135.
23. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
24. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with Coronavirus Disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2012270.

25. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:2752-61.
26. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022. México. Disponible en: URL: <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>
27. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la May Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014. México. Disponible en: URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
28. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México.

ANEXOS

Creatina fosfocinasa como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID19 severa y crítica en el Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

| | | | |
|------------------------------|--------|--------------------------------|-------|
| Folio prueba PCR SARS-CoV-2: | Fecha: | Resultado: | |
| Nombre: | | Fecha de ingreso hospitalario: | |
| NSS: | | Fecha de valoración: | |
| Sexo: (M) (F) | Edad: | DEIH: | Cama: |

Diagnósticos de ingreso:

| |
|----|
| 1. |
| 2. |
| 3. |
| 4. |
| 5. |
| 6. |

Comorbilidades:

| | | | | |
|------------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|
| Diabetes () | EPOC () | Autoinmune () | Dislipidemia () | Alcoholismo () |
| Hipertensión () | ERC () | Hematológica () | Obesidad () | Tabaquismo () |
| Cardiopatía () | Neoplasia () | Hepática () | Endocrina () | Otras: |

Tratamiento:

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |

Signos vitales:

| | | | |
|-------|-------|--------|--------|
| TA: | FC: | FR: | SAT02: |
| TEMP: | PESO: | TALLA: | IMC: |

Estudios de laboratorio: ___/___/___ Hora: ___:___

| | | | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|-----|-------|------|-------|-------|--------|
| HB: | HTO: | LEU: | NF: | LF: | PLQ: | GLU: | CR: | URE: | BT: |
| AST: | ALT: | DHL: | CPK: | TP: | TTP: | INR: | DD: | PCR: | PROCA: |
| GASOMETRIA ARTERIAL | | | | PH: | PCO2: | PO2: | HCO3: | FIO2: | PAFI: |

Estudio de imagen: ___/___/___ Hora: ___:___ CORADS:___ ERVI:___

Fecha de inicio ventilación mecánica asistida:

Diagnóstico de egreso: