



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”**

Tesis:

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA CON LOS
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN ADULTOS HOSPITALIZADOS
POR NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS-COV2 MODERADA-SEVERA**

PRESENTA:

ADRIANA MIGUEL ÁLVAREZ

Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad en Medicina Interna

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TUTORES:

DRA. GEORGINA SELENE MORALES GONZÁLEZ

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

DR. GREGORIO IGNACIO IBARRA

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

TÍTULO:

CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA CON LOS DÍAS DE ESTANCIA
HOSPITALARIA EN ADULTOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS-COV2
MODERADA-SEVERA

PRESENTAN:

Adriana Miguel Álvarez

Sexo: Femenino

Médico Residente de Medicina Interna

Matrícula: 9737 4522

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Teléfono: 55 3060 5957

Correo electrónico: adris.miguelita@gmail.com

Fax: Sin Fax

Georgina Selene Morales González

Sexo: Femenino

Maestría en ciencias médicas, Médico cirujano, Médico Internista, no familiar

Matrícula: 9937 6432

Lugar de trabajo: Servicio de Medicina Interna

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Teléfono: 55 5639 5822

Correo electrónico: drapertussis@yahoo.com.mx

Fax: sin fax

Gregorio Ignacio Ibarra

Sexo: Masculino

Maestría en ciencias médicas, Médico Cirujano y partero, Médico Internista, Hematólogo

Matrícula: 1031 3648

Lugar de Trabajo: Jefatura de servicio de Hematología

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Teléfono: 55 1320 8090

Correo electrónico: gregignacio@telmexmail.com

Fax: sin fax

Folio: F-2022-3609-008

Dictamen: Aprobado

Número de registro: R-2022-3609-016

ÍNDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	5
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	26
ASPECTOS ÉTICOS	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
RESULTADOS	30
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	50

RESUMEN

Antecedentes: En la actual pandemia COVID-19, iniciada en Wuhan, China (diciembre 2019) se presentan tres fenotipos clínicos: leve (80%), moderado (15%) por neumonía y/o hipoxemia con inflamación localizada y severa (15%) hiperinflamación sistémica. La mayoría de estos pacientes muestran niveles séricos incrementados de citocinas proinflamatorias y niveles altos de Proteína C reactiva y Procalcitonina, dos biomarcadores de inflamación asociados con alto riesgo de daño orgánico y mortalidad. La proteína C reactiva como reactante de fase aguda en infección o inflamación severa, en neumonía por SARS-CoV2 los niveles se reportan niveles entre 24.7 a 31.4 mg/dL de acuerdo a un meta-análisis realizado en 6320 pacientes en China. Su uso como biomarcador para identificar pacientes graves ante su elevación o con posibilidad de egreso hospitalario al disminuir, es un área en investigación.

Objetivo: Determinar si los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa.

Material y métodos: Estudio observacional cohorte, retrospectivo evaluando los niveles de proteína C reactiva en pacientes hospitalizados por COVID-19 al inicio y egreso de su hospitalización. Población de estudio: pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional 1. El resultado primario es determinar si los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa para el ingreso hospitalario seguro.

Recursos: Investigador principal y asesores, instalaciones y servicios del Hospital, consentimientos informados, computadora, impresora, sistema electrónico de laboratorios y estudios de imagen

Experiencia del grupo: Primer proyecto de investigación de este grupo de médicos como equipo.

Palabras clave: COVID-19; citocinas, inflamación, proteína C reactiva; estancia hospitalaria; mortalidad.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

En la actual pandemia por Coronavirus SARS CoV-2 iniciada en Wuhan, China en diciembre del año 2019, caracterizada por tres fenotipos clínicos: leve (80% de casos), moderado (15% de los casos con neumonía manifiesta con o sin hipoxemia asociada a inflamación localizada, y severa (15% de los casos) con hiperinflamación sistémica con un índice de fatalidad del 1 a 2% (1).

El SARS CoV-2 es un coronavirus beta zoonótico que infecta células humanas por medio de la proteína de envoltura S (spike) al activar a la proteasa de serina TMPRSS2 y unirse a la enzima convertidora de Angiotensina humana tipo 2 que se encuentra en las células alveolares tipo 2, endotelio, corazón, riñón y enterocitos (2). Existe regulación a la baja de la enzima convertidora de angiotensina y propagación de la proteína S ocasionando disfunción del sistema Renina-Angiotensina aumentando la permeabilidad vascular induciendo lesión pulmonar aguda (3).

Se ha observado que el SARS CoV-2 comparte casi 80% del genoma de SARS-CoV, virus que causó una epidemia en 2012 con enfermedades respiratorias severas (4)

Generalidades sobre proteína C reactiva

La proteína C reactiva es una proteína sérica pentamérica de la familia de la pentraxina (5) que en el humano se libera en el hígado como reactante de fase aguda en caso de estados de infección o inflamatorios severos (6). Contiene 5 sitios de unión de fosfocolina a calcio principalmente con residuos de Aspartato y Tirosina (7), sin embargo, para su completo funcionamiento, la forma nativa debe exponerse a pH ácido para exponer los sitios de unión a otros ligandos, un ejemplo de esto es su unión a LDL (8).

Durante la inflamación, la proteína C reactiva cambia de configuración a una forma monomérica, la cual tiene un efecto proinflamatorio y protrombótico (5) que inicia principalmente con la activación del endotelio a través de la regulación positiva de moléculas de adhesión (9) además de la activación de la cascada de coagulación a través de la unión de balsas lipídicas (10)

Inmunopatología del COVID 19

Varios estudios muestran cambios relevantes que ocurren en la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunológico en pacientes con COVID 19, en particular es común la linfopenia y modulación de los neutrófilos totales (11), pareciendo estar relacionados con la severidad de enfermedad, (12). Existe un decremento marcado en niveles de linfocitos CD4, CD8 y Natural killer circulantes, (13) (14) incluyendo celularidad general del tipo monocitos, eosinófilos y basófilos circulantes (15)

La mayoría de estos pacientes muestran niveles séricos incrementados de citocinas proinflamatorias como Interleucina (IL) IL 6, 1, 1B, 2, 8, 17 (17), Factor estimulante de colonias de Granulocitos y Monocitos (GM-CSF), Proteína inflamatoria de Macrófago 1 (MIP-1), Factor de necrosis Tumoral alfa (TNF-a) (16), (18), así como altos niveles de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-RCP) y Procalcitonina, dos marcadores de inflamación importantes asociados con alto riesgo de daño orgánico y mortalidad (19)

Existe similitud entre SARS CoV y SARS CoV-2 en cuanto a infección de monocitos y macrófagos por un mecanismo aun no bien dilucidado, siendo posible que el virus sea capaz de unirse a otros receptores específicos y/o por otros mecanismos de entrada (19), incluso mostrándose en estudios que los pacientes fallecidos comparados con sobrevivientes cuentan con menor porcentaje de conteo de linfocitos CD3, CD4 y CD8, tomándose en cuenta como valor predictivo positivo falla orgánica, neumonía severa y mortalidad intrahospitalaria (19).

La linfopenia observada depende de que el SARS CoV-2 puede infectar linfocitos que expresan receptores de Enzima convertidora de Angiotensina tipo 2 (ECA 2), sin embargo, no hay datos disponibles de disminución de tamaño de ganglios linfáticos (20).

En pacientes con COVID 19, no mostraron unión cruzada con la subunidad S1 de la proteína Spike de SARS CoV, mientras que ha sido observada reacción cruzada en muestras séricas a antígenos de nucleocápside de SARS CoV (21), Dicho estudio menciona que 96.8% de pacientes estudiados mostró seroconversión de IgM a IgG dentro de los primeros 20 días posterior al inicio de los síntomas, con títulos en meseta dentro de los 6 días posteriores a la seroconversión, cabe destacar que 100% de los pacientes tuvo IgG específicas aproximadamente 17 a 19 días posteriores al inicio de los síntomas (21)

Citocinas proinflamatorias y daño pulmonar

Cambios extensos de niveles de citocinas juegan un rol pivote en la patogénesis del COVID 19. Dicha hipercitocinemia también llamada “Tormenta de Citocinas”, ha sido propuesto como uno de los factores principales que llevan al proceso patológico determinado por incremento de permeabilidad vascular, fuga de plasma, coagulación intravascular diseminada, observado en los pacientes que cuentan con síntomas respiratorios que amenazan la vida (14).

Se ha determinado que las concentraciones en plasma de IL-1B, IL1ra, IL 2, IL 4, IL 5, IL 10, IL 12, IL17, Quimocina IP-10, Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), GM-CSF, Interferón gamma (IFN G), Proteína quimioatrayente de Macrófagos tipo 1 (MCP.1), MIP 1A Y B, Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TNF alfa y Factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG) fueron mayores en pacientes en Unidad de Terapia Intensiva seguido de pacientes hospitalizados fuera de la unidad de terapia intensiva que en pacientes adultos sanos, observando una correlación con la severidad de la enfermedad (22).

Otro estudio mostro que concentraciones más altas de las quimocinas estaban asociadas con el daño pulmonar demostrada en el puntaje de Murray (23), por lo que se espera que la severidad de la infección correlacione con los niveles de citocinas y sea tal la causa de deterioro clínico

Vías de señalización desencadenadas por SARS CoV-2

La proteína Spike se une al receptor ECA 2, favoreciendo la endocitosis del RNA viral reconocido como Patrón molecular asociado a patógeno (PAMPs), detectado por receptores de reconocimiento de patrones, incluido en la familiar de receptores tipo Toll (TLR), El RNA viral de SARS CoV es reconocido por receptores endosomales de RNA, TLR3 y TLR 7/8 y el sensor citosólico de RNA gen inducido por ácido retinoico (RIG-I) (24).

Como consecuencia del reconocimiento viral, se activan señales de transducción cruciales para respuesta antiviral adecuada como el factor 3 regulado por Interferón (IRF-3), factor nuclear Kappa B (NF-kB), JAK/STAT (Transcripción de activador y transductor de señales. La infección viral puede inducir activación de vías intracelulares compartidas, en particular aquellas involucradas principalmente en la respuesta inmunológica innata (25).

Vía de señalización de NF-kB

Es un regulador crucial de respuesta innata y adaptativa. En condiciones basales, es retenido en el citoplasma por proteínas inhibitorias (IκBs), estímulos celulares incluidos patógenos inducen fosforilación, ubiquitinización y degradación de las proteasas, promoviendo translocación nuclear de NF-kB, su activación ha sido reportada en inmunopatología inflamatoria implicada en el pulmón, inducida por respiratorios virales incluido SARS CoV (26), (27)

Wang y colaboradores demostraron en macrófagos de murino que la exposición de proteína Spike de SARS CoV indujo una liberación masiva de Interleucina 6 (IL-6), y TNFα dependientes de tiempo y concentración. NF-kB es requerida para la inducción de IL-6 y TNFα a secundaria a la exposición de proteína Spike (28).

Vía de Señalización IL-6/JAK/STAT

Descubierto como mediador primario de señalización intracelular inducido por INF en células del sistema inmune y hematopoyéticas, la vía de señalización JAK/STAT es una llave de transducción de señales extracelulares por un gran número de citocinas, linfocinas y factores de crecimiento, en particular un subgrupo de citocinas emplea la vía de señalización JAK/STAT para inducir sus efectos biológicos (16). La familia de (JAK) incluye 4 tirosin cinasas intracelulares: JAK 1, JAK2, JAK3 y TYK2 (proteína de tirosin sinasa 2), las cuales fosforilan y activan las vías de señalización mediadas por STAT (29).

Una de las mayores activadoras de esta vía es la IL-6, reportada dramáticamente incrementada en pacientes con COVID 19 (16), (18). La IL-6 ha sido reportada activadora de numerosos tipos celulares que expresan receptor glicoproteína gp130 y receptor de membrana de IL 6, promoviendo activación de señal JAK/STAT (30).

La IL 6 es producida por múltiples tejidos, incluidos los macrófagos activados, las células musculares lisas y el endotelio vascular. Estimula producción de MCP-1, de los macrófagos para promover aterogénesis (31), incrementa la expresión de moléculas de adhesión celular (32), (33) y estimula la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares (34).

Los incrementos de IL-6 pueden estar implicados en parte en enfermedades cardiovasculares, resultando en microangiopatía trombótica difusa en pacientes con COVID 19 (35).

Se ha demostrado que la IL-6 es inducida por Angiotensina II, producida de manera local por vasos inflamados de una manera dependiente de JAK/STAT (36). Se ha visto que el Receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT1), activa la vía de señalización de JAK/STAT y promueve la producción subsecuente de IL-6 (36), (37).

Se ha demostrado que la proteína Spike del SARS-CoV-2 regular expresión a la baja de receptores ECA2, llevando a una sobreproducción de angiotensina II, realzando la producción de IL-6 dependiente de AT1/JAK/STAT, y posteriormente llevando a inflamación vascular y daño pulmonar asociado a implemento del sistema renina-angiotensina (38).

Se reporta que la activación de STAT 3 es requerida para completar la inducción de la vía de NF-kB. Una vez activada induce múltiples enfermedades inflamatorias y autoinmunes (39). La amplificación de IL-6 promueve la producción y secreción de citocinas proinflamatorias y reclutamiento de células mieloides y linfoides (40), además se ha encontrado que la metaloproteasa ADAM17 media la transactivación del Factor de crecimiento epidérmico inducido por Angiotensina en células musculares lisas (38).

Existen preocupaciones principalmente sobre evidencia reportando que la activación de las vías de JAK/STAT mediadas por IFN es requerida para la inducción de varios genes regulados por IFN, jugando un rol pivote en el sistema de defensa innato contra infecciones virales, por lo tanto, es probable que la inhibición de la señales JAK/STAT produzca una discapacidad de respuesta antiviral mediada por Interferón, exacerbando la infección por SARS –CoV-2, Sin embargo, el bloqueo de entrada viral y la atenuación de la respuesta excesiva inflamatoria del hospedero brinda un uso racional fuerte de los Inhibidores de las Vías JAK/STAT para el manejo de pacientes con COVID 19 (4).

Importancia de biomarcadores de inflamación en la neumonía por SARS-COV2

Existen algunos estudios que han intentado puntualizar el momento ideal y qué biomarcadores se deben utilizar para darle seguimiento a la infección por SARS-COV2 o bien para identificar si son predictivos para el desenlace del paciente. Esta necesidad ha surgido de los altos costos para la cuantificación de citocinas en la mayoría de los laboratorios o en el caso de nuestra práctica médica, los estudios deberían subrogarse a unidades con laboratorios especializados o particulares.

Por lo anterior, se han utilizado biomarcadores como la ferritina, la deshidrogenasa láctica (DHL) y la proteína C reactiva (PCR) que correlacionan con los valores de IL-6, además de las alteraciones ya reconocidas en la biometría hemática como la linfopenia (41).

Particularmente la proteína C reactiva se ha asociado al desarrollo de enfermedad severa y pese a que los estudios iniciales se realizaban con muestras menores a 50 pacientes (42) sigue estando vigente como marcador de inflamación, incluso recientemente la relación de los niveles de albumina—proteína C reactiva (muy en estudio en paciente con cáncer de colon), así como la relación linfocito-neutrófilo han ganado espacio en esta área de estudio como predictores de desenlace adverso como intubación o muerte en pacientes con manejo avanzado de la vía aérea (43)

En un estudio prospectivo evaluando si los niveles de IL-6, proteína C reactiva y procalcitonina elevados se asociaban con enfermedad severa, identificaron que los niveles de procalcitonina son factor independiente de severidad en COVID-19 y que los niveles de proteína C-reativa e IL-6 tienen una gran correlación con la severidad de COVID-19. Además, en el análisis multivariado, identificaron que los siguientes factores tenían mayor asociación de riesgo para enfermedad severa: niveles de IL-6, la edad, los niveles de proteína C reactiva, la edad, los niveles de procalcitonina y la edad (44).

A destacar respecto a la interpretación de los niveles de proteína C reactiva, es que los puntos de corte utilizados varían dependiendo la entidad, siendo de utilidad para distinguir entre infecciones bacterianas y virales. Múltiples estudios se han enfocado en la proteína C reactiva, en una revisión evidenció que la sensibilidad y especificidad reportada en 18 ensayos variaba entre 61.2 a 100% y 26-100% para identificar infecciones bacterianas (45). Para distinguir de neumonía viral y bacteriana los niveles de PCR son más elevados en esta última, considerando el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad entre 40 para infección viral y >80 mg/dL par bacteriana (46).

En el caso de neumonía por SARS-CoV2 los niveles de proteína C reactiva se reportan entre 24.7 a 31.4 mg/dL de acuerdo a un meta-análisis realizado en 6320 pacientes en China, evaluado en 4409 pacientes con una p significativa (47), por lo que valores más allá de este rango podrían asociarse a otros procesos agregados como se ha demostrado previamente y parece que en infección por SARS CoV-2 sigue un patrón similar.

Por lo anterior, es importante la monitorización de los niveles de la proteína C reactiva e identificar oportunamente elevaciones de la misma o su descenso. Al inicio de la pandemia se consideraba que la asociación con infecciones nosocomiales y neumonía por SARS-CoV2 era casi nula, no obstante, en nuestra población clínicamente muchos parecían comportarse como neumonías asociadas a ventilación mecánica de tipo bacteriano, esto último podría ser otro enfoque de estudio, sin embargo, al menos en la práctica hospitalaria, faltaron cultivos de aspirado bronquial que confirmaran el crecimiento bacteriano.

Un dato que nos permite orientar la sospecha, es precisamente la elevación de la proteína C reactiva respecto al día previo. En una cohorte retrospectiva, se identificó que en valores de proteína C reactiva por encima de 3.47 mg/L/h, identificaban infecciones bacterianas con una especificidad del 93.8% y sensibilidad de 50% (48)

Además de la proteína C reactiva, otro marcador indirecto de inflamación, aunque es reconocido más por su respuesta ante la coagulación, es el dímero D, cuyo papel se explica por la inmunopatología del daño endotelial asociado a depósitos intralveolares de fibrina, con trombosis difusa de pequeños vasos y que, en estadios tempranos de COVID, su elevación 3 a 4 veces se asocia con peor pronóstico (49).

En un análisis retrospectivo, realizado en Alemania se evaluaron los cambios dinámicos del dímero D y la proteína C reactiva en pacientes que sobrevivieron o fallecieron secundario a neumonía por SARS-COV2, a través del cálculo de velocidad de incremento de ambos como variables continuas, lo que permitió que se determinaran los valores debajo del límite de detección y posteriormente evaluando la asociación en el desenlace de cada paciente valorado con la prueba del Wilcoxon. Lo que encontraron fue una asociación entre una elevación al doble de los niveles de Dímero D iniciales o más bajos con una p 0.017, algo similar con lo analizado para los niveles de Proteína C reactiva pero con mayor significancia estadística con una p <0.001 con rangos intercuartiles de 1.4 a 6.0 mg/dL/día en los pacientes que fallecieron, aunque el valor que con mayor fuerza se asoció a muerte, fue la elevación de dímero D (50).

Medicamentos utilizados en el hospital con enfoque en la inflamación asociada a neumonía atípica por SARS-CoV2

Dentro de las diversas opciones terapéuticas basadas en la fisiopatología de la infección, se considera que la respuesta inflamatoria exacerbada generada por SARS-COV2 sería un punto clave para evitar la progresión y secuelas, proponiendo así medicamentos con efecto sobre citocinas proinflamatorias como Tocilizumab inhibidor de IL-6, o medicamentos recientemente aprobados por la FDA y Cofepris como el Baricitinib, inhibidor de tirosin cinasa Janus 1 y 2 que actúan a nivel intracelular y reducen la liberación de citocinas inflamatorias. Asociado a este último medicamento, el Ruxolitinib, de la misma familia de inhibidores directos, se ha propuesto como alternativa durante la pandemia (51) en nuestro hospital. En este protocolo solo se describirán aquellos que fueron utilizados en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y cuyo enfoque principal fue la tormenta de citocinas, no con finalidad comparativa, únicamente para ver si hubo alguna relación con el tratamiento y los días de estancia intrahospitalaria, por lo que describiré a

los Glucocorticoides (dexametasona y metilprednisolona), así como inhibidores de interleucina 6 y de tirosin cinasa.

A partir del ensayo descrito en el New England Journal of Medicine sobre el uso de dexametasona en los pacientes con SARS-COV2, surgió una pequeña esperanza para el manejo de los paciente con cuadros severos, se trató en un ensayo clínico controlado comparando posibles tratamientos, haciendo uso de dexametasona 6mg cada 24 horas por 10 días, evaluando la mortalidad a 28 días, de la cual se evidenció una disminución de la mortalidad al 22.9% en el grupo de tratamiento con una tasa ajustada a edad de 0.83 con intervalo de confianza del 95% y $p < 0.001$, especialmente en aquellos pacientes que recibieron oxígeno o ameritaron ventilación mecánica invasiva, con un beneficio si se llevaba el tratamiento por más de 7 días (52).

Por tanto, es importante recordar que la Dexametasona es un glucocorticoide sintético que posee un Flúor en el carbono 9 con potencia 10 veces mayor a la hidrocortisona. El eje hipotálamo (núcleo paraventricular) - hipófisis anterior – adrenal (53), permite la liberación de cortisol ante estrés o inflamación, el cual actúa vía intracelular a través del receptor de glucocorticoides nuclear, que transcribe de manera positiva o negativa uniéndose a los elementos de respuesta a glucocorticoides y con ello desencadenas efectos inmunológicos, metabólicos, neurales y cardiovasculares de manera transitoria por efecto de retroalimentación negativa (54).

Los glucocorticoides tienen 3 efectos/blancos principales: producción de moléculas bioactivas, migración de macrófagos o leucocitos, regulación de la inmunidad celular y humoral (55). Particularmente en la infección por SARS-COV2 se ha hipotetizado insensibilidad o resistencia desarrollada por las células infectadas (56)

Otro de los medicamentos utilizados con enfoque en la tormenta de citocinas, especialmente contra la IL-6, fue el Tocilizumab, el cuanto es un agente que bloquea al receptor de IL-6 inicialmente utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide refractaria y artritis idiopática juvenil, pero que en el 2017 fue aprobado como tratamiento para el síndrome de liberación de citocinas (57) y es por ello que se ha propuesto para el manejo en neumonía atípica por SARS-CoV2 y la tormenta de citocinas.

En una revisión sistemática y metanálisis de este año evidenció que el efecto del medicamento sobre el riesgo de ventilación mecánica resulta con un riesgo relativo de 0.71 (95%CI 0.52–0.96, $I^2 = 0\%$), que corresponde a un número necesario a tratar de 17; en cuanto a su mortalidad se encontró una RR de 0.58 independientemente del grado de severidad de la infección (58), por lo que aun se siguen investigaciones respecto al efecto del mismo, debido a que en la última actualización del National Institutes of Health aún se encuentra con un nivel de evidencia III con un grado de recomendación A, por lo que son importantes ensayos clínicos que realmente evalúen el medicamento.

Por su parte, respecto a la vía de JAK/STAT, se han propuesto los inhibidores de tirosin cinasa. El Ruxolitinib (INC424) es un inhibidor reversible de clase I selectivo de *Janus kinase* (JAK) 1 y 2, al competir con Adenosin trifosfato (ATP) en el sitio catalítico de tirosina cinasas de JAK, aprobado por la FDA en el 2011 para el tratamiento de Mielofibrosis por su efecto significativo en la reducción de esplenomegalia compensatoria a la pancitopenia y la carga sintomática favoreciendo la sobrevida (29).

También está indicado en Policitemia vera y actualmente se encuentra en estudio en enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas y por su mecanismo de acción, los inhibidores de señalización de JAK como baricitinib (aprobados para manejo de Artritis reumatoide), fedratinib y ruxolitinib, han reportado atenuar la respuesta inflamatoria del hospedero asociada liberación masiva de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (59) y sean efectivos contra las consecuencias de los niveles elevados de citocinas observados en pacientes con COVID 19 (60)

En neumonía por SARS-CoV2 recientemente se realizó un meta-análisis demostrando que el ruxolitinib tiene un efecto en disminuir el tiempo de ventilación mecánica, hospitalización, necesidad de vasopresores así como disminución en la mortalidad a 28 días con un odds ratio de 1.48 (intervalo de confianza del 95% con p:0.45), sin embargo en este estudio solo se contó con 168 pacientes en total, de los cuales 122 fue de cohortes y el resto en casos clínicos y estudios controlados, por lo que es necesario continuar investigaciones para confirmar dichos hallazgos (61)

Implicación de sanitaria de pandemia por SARS-CoV2

Los sistemas de salud a nivel mundial se vieron afectados por esta pandemia, debido a la alta tasa de hospitalización y servicios de unidad de cuidados intensivos, con pacientes graves que ameritaban uso de ventilación mecánica invasiva, lo que implica además el uso de medicamentos intravenosos que deben ministrarse en dispositivos de bombas de infusión como sedantes, vasopresores, relajantes musculares, entre otros.

Durante el año 2020, hubo gran escasez de medicamentos, falta de bombas de infusión, incluso de ventiladores, que el curso y evolución de los pacientes con criterios de severidad se veía mermado, incrementando la tasa de mortalidad debido a asincronías, infecciones asociadas a ventilación mecánica con estados de choque refractarios.

No solo en nuestro país se ha visto esta deficiencia, en un estudio observacional retrospectivo en Turquía, evaluaron la tasa de mortalidad que se reportó en un 9.6% del total de los casos, considerando que tenían limitaciones terapéuticas que en otros países han permitido mayor sobrevida como el uso de ECMO (62)

En una cohorte de población mexicana realizada en Tabasco evidenciaron que la mayoría de los pacientes que fallecieron por neumonía atípica eran hombres (60.1%) con

un tiempo de estancia intrahospitalaria de 4.75 +/- 4.4 días, ingresando principalmente por disnea en un 88.7% y que al menos en dicho hospital, los medicamentos más utilizados fueron azitromicina 69.6%, hidroxicloroquina 53% y oseltamivir en un 27.3%. en este estudio llama la atención la corta estancia intrahospitalaria, ¿habrá afectado el grado y tiempo de evolución con el que se presentaron por primera vez estos pacientes para atención médica? Esto podría ser una posibilidad ya que en sus gráficos se demuestra que la mayoría permanecía solo un día en hospitalización y encontraron que al menos en su población la hipertensión (que nos refleja gran daño endotelial, así como expresión de receptores de enzima convertidora de angiotensina) fue la principal enfermedad en su población (63).

En revistas indexadas, son pocos los estudios estadísticos con cohortes amplias de lo ocurrido en nuestra población, por lo que es necesario que centros de gran concentración reporten su casuística para evidenciar las áreas de oportunidad que tenemos en México.

En México se reportan 954 010 pacientes que ameritaron hospitalización de 3 528 972 casos reportados como positivos para SARS-COV2 solo por reacción en cadena de polimerasa y una tasa de mortalidad del 212.5 por cada 100 000 habitantes en nuestro país (64). Esto refleja la necesidad de seguir buscando alternativas terapéuticas para disminuir la tasa de mortalidad y el requerimiento de hospitalizaciones e incluso de manejo avanzado de vía aérea, lo que conlleva a altos gastos en atención por cuadro agudo de la infección.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Buscamos identificar un parámetro que guíe el tiempo de estancia hospitalaria ideal en la atención del paciente con neumonía atípica, así como otros determinantes que permitan la optimización de recursos durante la hospitalización, como la edad, sexo, comorbilidades, factores clínicos y bioquímicos, tiempo y tipo de tratamiento empleado.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con neumonía por SARS-COV2 moderada a severa?

JUSTIFICACIÓN

Como parte de mi formación en Medicina Interna llevada a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y habiendo cursado ésta, durante la actual pandemia por SARS-CoV2, resulta pertinente abordar este tema y buscar mejores herramientas para la atención y pronóstico de los pacientes, ya que como misión del IMSS, se busca otorgar a los trabajadores mexicanos y a sus familias, la protección suficiente y oportuna ante contingencias, tales como la enfermedad (la actual neumonía por COVID), la invalidez (las posibles secuelas atribuidas a COVID hasta este momento), la vejez (atención a todos los grupos de edad afectados) o la muerte (México que lleva una alta tasa de mortalidad en esta pandemia), por lo que la contribución al instituto sería encontrar una herramienta o parámetro clínico y de laboratorio que permita optimizar la atención a toda la población afectada para disminuir los costos y evidentemente, beneficiar a la comunidad afectada por este virus.

La finalidad es identificar a los pacientes con probabilidad de larga estancia intrahospitalaria, debido a que esto implica la necesidad de ventilación mecánica invasiva así como a mayores complicaciones asociadas a los cuidados de la salud como infecciones nosocomiales, lesión renal aguda, falla orgánica múltiple; así como reducir los insumos médicos requeridos por cama censable, debido a que en el 2020, las hospitalizaciones por COVID correspondieron a la 3ª causa de motivos de egreso, con una relación Días-paciente de 726, que corresponde al 9% de las hospitalizaciones totales, o la creación de unidades ambulatorias o temporales para contener la cantidad de pacientes afectados, solo esto último ameritó la inversión de al menos 2 833.5 millones pesos en el 2020 (65) y con ello poder optimizar los recursos y continuar la atención de todas las enfermedades.

Finalmente, el identificar las áreas de oportunidad en la atención de pacientes con SARS-CoV2, permitirá guiar de manera oportuna su manejo, disminuyendo los recursos y gastos excesivos acumulados por esta pandemia, para no olvidar las enfermedades que siguen aquejando a nuestra población mexicana.

METODOLOGÍA

OBJETIVOS

Primario:

- Determinar si los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa.

Secundarios:

1. Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes atendidos por neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General Regional 1
2. Determinar los días de estancia intrahospitalaria promedio en pacientes en estudio
3. Determinar si los niveles de proteína C reactiva correlacionan con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva
4. Determinar si los niveles de proteína C reactiva correlacionan con la severidad de afectación parenquimatosa por estudio de imagen
5. Realizar curva ROC para determinar el punto de corte de proteína C reactiva que pudiera ser predictor de larga estancia intrahospitalaria
6. Realizar un análisis multivariado de los factores que influyen en los días de estancia intrahospitalaria
7. Identificar factores que disminuyen los días de estancia intrahospitalaria como propuestas de manejo subsecuente.

HIPÓTESIS

1. La proteína C reactiva elevada se relaciona con el tiempo de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

- Observacional y descriptivo

Variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES		DEFINICIÓN		INDICADOR	Tipo de variable
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL		
Edad		Tiempo que ha vivido una persona o ser vivo contando desde su nacimiento.	Medida en años	Años cumplidos	Cuantitativa de razón
Sexo		Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Mujer u hombre de acuerdo al registro en expediente	Hombre o mujer	Cualitativa dicotómica
Niveles séricos de:	Proteína reactiva C	Proteína plasmática liberada en el hígado, que aumenta en respuesta a la inflamación, valores normales de 0-0.5 mg/dL	Medición cuantitativa con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Uso como marcador de inflamación y severidad, hipótesis de que permitirá correlacionar con días de estancia intrahospitalaria	Rango normal entre 0-0.5 mg/dL. Elevada si: >1 mg/dL	Cuantitativa continua
	Deshidrogenasa láctica	Enzima cuyo aumento sérico se relaciona con destrucción o proliferación celular en caso de infecciones, tumores, inflamación, valores normales 135-214 U/L	Medición enzimática colorimétrica y calculada con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Uso como marcador de inflamación	Rango normal entre 135 y 214 U/L. Elevada si: >250 U/L	Cuantitativa continua
	Dímero D	Producto de degradación de la fibrina (2 fragmentos de fibrina unidos por entrecruzamiento) que refleja el proceso de fibrinólisis después de formarse un coágulo. Valores normales 0-0.5 mcg/mL	Medida por Turbometría, con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Uso como marcador de inflamación, coagulación y severidad en	Rango normal entre 0-0.5 mcg/mL, Elevado si >1 mcg/mL	Cuantitativa continua

			infección por SARS-CoV2		
	Velocidad de sedimentación globular	Medida indirecta de inflamación por la rapidez en que se precipitan los eritrocitos en un tubo de ensayo largo y estrecho, Valores normales 0-20 mm/h	Medida por técnica de Westergren con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Uso como marcador de inflamación sistémica	Rango normal 0-20 mm/h Elevado si <50 años hombre: >15, mujer >20 Si >50 años hombre: >20, mujer: >30 mm/h	Cuantitativa continua
	Ferritina	Proteína celular para el depósito de hierro que se eleva como reactante de inflamación. Valores normales 15-150 ng/mL	Medida por quimioluminiscencia con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1, Uso como reactante de inflamación	Rango normal entre 15 y 150 ng/dL. Elevado si >500 ng/mL	Cuantitativa continua
Número	Linfocitos	Leucocito de 12 micras en sangre y tejido linfático, con función de regulación de respuesta inmune innata y adaptativa. Valores normales en sangre 1.5-4.1 célulasx10 ³	Medidos por citometría de flujo con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1	Recuento entre 1500 y 4100 células Linfopenia si <1500 y linfocitosis si >4100 células	Cuantitativa continua
Comorbilidades	Sobrepeso	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud determinada por índice de masa corporal (IMC) 25-29.9 kg/m ²	Determinada por índice de masa corporal entre 25 y 29.9 kg/m ² como posible factor de riesgo de complicaciones	IMC por Peso y talla. Rango 25-29.9 kg/m² Peso normal de 18.5 a 24.9 kg/m ²	Cualitativa nominal
	Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud determinada por IMC ≥30 kg/m ²	Determinada por índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m ² como posible factor de riesgo de complicaciones	IMC por Peso y talla. Rango >30 kg/m² Peso normal de 18.5 a 24.9 kg/m ²	Cualitativa nominal
	Cardiopatía crónica	Síndrome con disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio que de manera estructural y/o funcional afecte el libre flujo de sangre de una o más arterias epicárdicas o de la microcirculación	Determinada por el antecedente de infarto del miocardio (>3 meses), angina, cirugía de revascularización con o sin consumo de medicamentos para falla cardiaca o	Si/No tiene antecedente(s)	Cualitativa dicotómica

			cardiopatía isquémica		
	Neumopatía crónica	Antecedente de patología pulmonar crónica, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis o enfisema), hipertensión pulmonar, síndrome de apnea, hipopnea del sueño, con uso previo broncodilatadores y/o de oxígeno suplementario o tratamiento específico; no atribuido a patología actual.		Si/No tiene antecedente(s)	Cualitativa dicotómica
	Tabaquismo	Trastorno relacionado con el tabaco, con tolerancia, dependencia o adicción al tabaco por al menos 12 meses	Consumo de cigarrillo activo a razón 3 o más cigarrillos al día por más de 1 año por riesgo cardiovascular o índice tabáquico >10 paquetes/año	Si/No fuma 3 o más cigarrillos al día por más de 1 año o Si/No tiene índice tabáquico >10 paq/año	Cualitativa dicotómica
	Índice de comorbilidad de Charlson	Sistema de evaluación de esperanza de vida al año y diez años, por edad y las comorbilidades del sujeto, asociado a mortalidad intrahospitalaria	Índice de comorbilidades asociado a peor pronóstico intrahospitalario. Uso como referencia el estado basal del paciente infectado por COVID	Ausencia de comorbilidad 0-1 punto Comorbilidad baja 2 puntos Comorbilidad alta 3 puntos	Cualitativa de intervalo
	Tiempo de inicio de tratamiento	Tiempo en que se inicia manejo médico	Días a partir del inicio de síntomas hasta la instauración de tratamiento dirigido a SARS-CoV2	<10 días (fase temprana) de 10 a 14 días (fase pulmonar) >14 días (fase hiperinflamatoria)	Cuantitativa de intervalo
	VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN		INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL		
	Días de estancia hospitalaria	Días que está un enfermo en cama de unidad hospitalaria	Días que recibe atención médica intrahospitalaria el paciente infectado por SARS-CoV2 que se asocia a mayores costos y limitación de atención de otras enfermedades de relevancia en la población	De 0-5 días, de 6 a 10 días, 11 a 15 días, > 15 días	Cuantitativa de intervalo
	Condición al egreso hospitalario	Carácter o estado del paciente al finalizar el proceso asistencial en un centro sanitario	Estado clínico en que es egresado el paciente, alta por mejoría con o sin	Vivo (por mejoría) o Defunción.	Cualitativa nominal

		oxígeno, tratamiento, anticoagulantes, alta por defunción.	Con o sin Uso de oxígeno	
Uso de ventilación mecánica invasiva	Modalidad de soporte ventilatorio a través de intubación orotraqueal para suministrar oxígeno por dispositivo mecánico	Requerimiento de soporte ventilatorio mecánico por insuficiencia respiratoria severa por SARS-CoV2 o manejo paliativo.	Si/No uso de ventilación mecánica invasiva	Cualitativa Dicotómica
Tabla 1. Definición de variables de estudio				

Población de estudio:

El presente estudio tomará en cuenta a la población del Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro” en el periodo comprendido de la semana 35 a la 50 del año 2020.

Tamaño de muestra

Se calculó una muestra total de 195 pacientes con un intervalo de confianza de 90% con un margen de error de 5% lo que corresponde a una puntuación z de 1.65, con criterios de neumonía por SARS-CoV2 moderado a grave, con base a la casuística de esta unidad de un total de 1351 pacientes en el periodo de la tercera semana del mes de agosto a la segunda semana de diciembre de 2020 (semanas 35 a 50 de reporte epidemiológico), de los cuales 675 corresponden a la población total de estudio, debido a que fue atendida por médicos del servicio de medicina interna. Los pacientes deberán encontrarse con un rango de edad entre 25 y 75 años que fueron admitidos en el hospital con diagnóstico confirmatorio de COVID 19 por PCR o anticuerpos o alta sospecha (clínica, analítica y radiológica) con menos de 16 días de inicio de síntomas y tener criterios de severidad.

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

N = tamaño de la población • e = margen de error (porcentaje expresado con decimales) • z = puntuación z

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán los expedientes que incluyan los siguientes parámetros:

a) Clínica:

- Oxígeno suplementario mayor a 5 litros por minuto (Fracción inspirada de Oxígeno >40%) con o sin (mascarilla facial simple o de alto flujo)
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto, con tolerancia a la vía oral

b) Analítica:

- Linfopenia (<1500 células/microlitro) asociada a Elevación de al menos 2 de los siguientes reactantes de fase aguda:
- Ferritina >500 (ng/mL)
- Deshidrogenasa láctica (DHL) >250 Unidades internacionales sobre litro (UI/L)
- Proteína C Reactiva (PCR) >1 (mg/dL)
- Dímero >0.5 microgramos/mililitro (mcg/mL)
- Velocidad de Sedimentación globular (VSG) en milímetros sobre hora (mm/hr) elevada ajustado por edad

c) Radiológica: Imagen por tomografía altamente sugestiva de neumonía por COVID sugerida por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (CORADS >4) o Afección moderada o mayor de acuerdo a la escala de severidad (>10/25 puntos) o Patrón predominante en deslustrado y/o empedrado

d) Firma de consentimiento informado: Ingreso hospitalario

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expediente clínico que no cuente con los datos clínicos, analíticos y radiológicos
- Edad menor a 18 años
- Pacientes sin determinación inicial de proteína C reactiva

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Expedientes con hoja de Alta voluntaria
- No contar con determinación de PCR al egreso

Recolección de información

Se llevará a cabo por el médico residente que desarrolla este protocolo bajo supervisión de tutores, con visto bueno del médico adscrito del Instituto Mexicano del Seguro Social, los datos se recabarán a partir de los expedientes clínicos que cumplan los criterios de inclusión de los pacientes hospitalizados durante la pandemia, los cuales identificaremos de acuerdo a los censos diarios elaborados por el servicio de medicina interna durante este periodo, en los cuales se especificaba el nombre, edad, fecha de ingreso, diagnóstico y estado clínico del paciente

Para complementar la información se hará uso del sistema de laboratorio y de gabinete intrahospitalario, además de hojas de enfermería y notas médicas de los expedientes. De ninguna manera se citará o llamará al paciente por respeto de su privacidad y confidencialidad

Estrategias para mantener confidencialidad

Para la base de datos que se elabore a partir de la información recabada de expediente, con la finalidad de no difundir la identidad del paciente, se hará uso de siglas en lugar del nombre, con eliminación posterior de los datos personales que no sean necesarios en el protocolo de investigación, para evitar que en caso de difusión de dicha base de datos, se evite la identificación personal; así mismo, datos de poca relevancia para el estudio o de carácter personal fueron disociados de la identidad de los pacientes para su posterior análisis. Dicha base de datos se almacena de manera electrónica en sistemas operativos dentro de la institución, con acceso limitado únicamente a investigadores.

Este protocolo de investigación fue sometido a comité hospitalario de bioética, y al ser un estudio observacional, se omitió el consentimiento informado, únicamente se presenta como ejercicio académico.

Maniobras para control de sesgos

De acuerdo al de estudio planteado, observacional con una cohorte retrospectiva, el tipo de sesgos que esperamos con mayor probabilidad será de pérdidas de seguimiento, tiempo necesario y costos, considerándose muy baja la probabilidad de sesgos de selección, memoria o confusión. Sin embargo, se hanpreciado todas para aumentar la validez interna del estudio.

Partiendo de las variables, la posibilidad de sesgo por las condiciones de la observación, se controlará al tomar en cuenta el periodo en que se utilizaron los mismos manejos debido a los conocimientos que se tenían sobre el SARS-CoV2, de la semana 35 a 50, en las que llegaban en promedio la misma cantidad de pacientes por mes y se contaba

con los mismos recursos para todos. En cuanto a la naturaleza de medición, se considerarán aquellos estudios (mediciones de PCR, ferritina, DHL, VSG, etcétera) que fueron cuantificados por el mismo laboratorio y el mismo sistema de datos, ya que en nuestro hospital se cambió el sistema de laboratorios en el mes de mayo de 2020, por lo que se eliminarán todos aquellos pacientes con estudios previos a esta fecha. Respecto a la clasificación, para evitar los errores, únicamente se utilizarán escalas o criterios que son válidos actualmente y que fueron utilizadas en la misma temporalidad.

De los expedientes a revisar, solo se contemplarán los pacientes que fueron supervisados por médicos del servicio de medicina interna, para el reconocimiento de los aspectos clínicos necesarios del expediente médico, con la finalidad de disminuir sesgos de observación, garantizando que sea una población homogénea de acuerdo a los criterios de inclusión y el tipo de población de interés.

Sesgo de información y de instrumentos de medición: para evitarlo, se revisará que el método o ensayo para la cuantificación de proteína C reactiva, DHL, dímero D, entre otras, sea el mismo en los casos reportados, además de que se considerarán aquellos pacientes y determinaciones séricas que tuvieran una temporalidad similar (al inicio, a los 5, 10, 15 y hasta 20 días +/-1 día para cada cuantificación) identificando como PCR elevada en esta entidad a partir de 1mg/dL hasta 40 ng/dL (de acuerdo a lo investigado en marco teórico y los parámetros del laboratorio; lo mismo aplica para las PCR para detección de SARS-CoV2 ya que eran del mismo hospital las contempladas y durante la misma cepa de COVID.

Sesgo de selección: su control se establece al no agregar ningún paciente que no cumpla los requisitos de inclusión, independientemente de su desenlace hospitalario. Por otra parte, al tratarse de una cohorte retrospectiva, el riesgo de sesgo por pérdidas de seguimiento es nulo. Un sesgo importante en este tipo de estudio es el sesgo de memoria, sin embargo, la selección de pacientes, parte de los expedientes clínicos y la información que se fue recabando durante todo el año que el hospital fue 100% COVID, por lo que no existe pérdida de datos y aquellos sujetos que no tengan la información completa, no serán considerados dentro de la población en estudio. Sesgo de detección, durante la recopilación de datos se presentaron cambios debido a las nuevas investigaciones que se desarrollaron en el 2020 relacionadas a COVID, por tanto, para el estudio se tomarán en cuenta los datos clínicos completos que permitan clasificar a todos de manera homogénea con la escala de News o SOFA por ejemplo

Las variables independientes, en su mayoría son reactantes de inflamación, lo que podría sugerir el riesgo de confusión, no obstante, ninguna refleja exactamente lo mismo y su cuantificación es precisa, lo que además contribuye para el sesgo de las variables de comorbilidades, debido a que ninguna entidad es causa directa de la otra y aunque exista un grado de inflamación basal en los pacientes (como en aquellos con obesidad), el tener varios elementos que evalúan inflamación, permitirá ver los cambios o deltas de la

cuantificación de proteína C reactiva, tengan correlación con la enfermedad aguda (infección por SARS-CoV2).

El sesgo de evaluación inicial del proyecto, será poco probable ya que la información del expediente no se completó orientada en este protocolo, por tanto se reportaron todos los datos obtenidos de los pacientes al momento que el hospital fue 100% COVID y de los mismos, se utilizarán datos precisos para este protocolo.

Para evitar el sesgo de falta de representatividad de la población, se especificará que la intervención es para el centro hospitalario, por lo que se utilizarán las estadísticas del mismo, con el servicio de Epidemiología del hospital, quienes proporcionaron los datos específicos de la semana 35 a 50 del años 2020 y la muestra fue calculada a partir de la población total proporcionada por dicho servicio, además de que no se considerarán otros aspectos que no son accesibles para realizar el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo a los objetivos, las variables y el diseño de estudio, se pretende utilizar algunas medidas descriptivas como las de tendencia central (media, moda y mediana) para caracterizar a la población en estudio respecto a sus comorbilidades, la edad, sexo; estas mismas medidas de tendencia central nos permitirán saber cual fue el rango de estancia hospitalaria, el promedio de días en general de nuestra población con infección moderada a severa.

El análisis multivariado (métodos que evalúan el efecto simultáneo de múltiples variables), permitirá responder gran parte de los objetivos. Uno de los modelos que puede ser de utilidad, es la regresión logística, ya que permite predecir la presencia o ausencia de una característica o resultado a partir de los valores de un conjunto de predictores, particularmente con variables dependientes dicotómicas.

Para los días de estancia intrahospitalaria y los factores que influyen en su duración, así como en el objetivo sobre el uso de ventilación mecánica, el método de regresión logística será propuesto para el análisis. Como ejemplo, la variable dependiente dicotómica, sería el uso de ventilación mecánica invasiva, si ameritó o no se requirió; mientras que las variables independientes, del tipo categóricas, englobarían el sexo (mujer y hombre), el exceso de peso (sobrepeso y obesidad) o peso normal. Una de las consideraciones en este tipo de modelo, será el uso de variables continuas, como el dímero D, ya que al clasificarlo en categoría como con Dímero D alto o bajo, la información obtenida y su representación se ve limitada, por lo que, en función de tiempo y complejidad, la regresión lineal sería una alternativa más enriquecedora, debido a que ésta también evalúa si dos o más variables independientes influyen en la variable dependiente.

El objetivo principal es la correlación de los niveles de proteína C reactiva y los días de estancia intrahospitalaria, se propone además del modelo de regresión logística, la elaboración de curva ROC (Receiver Operating Characteristic), al ser un buen indicador de la precisión de clasificación entre el estado de salud que evalúa nuestra prueba. Para ello, buscará que nuestra variable proteína C reactiva, se estudie como independiente continua, debido a que se logra la capacidad de discriminación entre los que necesiten mayor estancia hospitalaria y los que puedan egresarse.

Otra prueba de utilidad para el objetivo de correlación de niveles de proteína C reactiva, es el coeficiente de correlación lineal de Pearson, el cual mide el grado de covariación de variables relacionadas linealmente, considerando que la disminución o aumento de proteína C reactiva podría tener una relación perfecta negativa o positiva con la variable de días de estancia hospitalaria.

RECURSOS

Recursos humanos

- Investigador principal y asesores:
 - Dra. Georgina Selene Morales González (femenino; grado máximo de estudios: Maestría en ciencias): Asesoría de tesis en enfermedades infecciosas y metabólicas
 - Dr. Ignacio Gregorio Ibarra (masculino; grado máximo de estudios: Maestría en ciencias) Asesoría de tesis en enfermedades hematológicas y metabólicas
 - Dra Adriana Miguel Álvarez (femenino, grado máximo de estudios: Licenciatura Médico Cirujano) atención actualizada e integral de pacientes
- Pacientes del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

Recursos físicos

- o Instalaciones y servicios del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

Recursos materiales:

- o Consentimientos informados, computadoras, impresora, cuestionarios impresos, expedientes médicos, sistema electrónico hospitalario de laboratorios y de gabinete, medicamentos utilizados durante la pandemia en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

Factibilidad:

- El presente estudio es factible en nuestra unidad ya que se cuentan con los datos e información indispensables para su desarrollo al haber sido un hospital 100% COVID por un año, con la atención abierta para la población afectada. No amerita ningún financiamiento extraordinario a los documentos, recursos materiales, instalaciones y personal ya establecido en la unidad

ASPECTOS ÉTICOS

Se incluirán todos los expedientes con previo consentimiento informado de ingreso hospitalario, siendo un estudio observacional retrospectivo, con recolección de datos obtenidos del expediente clínico, sistemas de laboratorio y de imagen, protegiendo la privacidad y dignidad el paciente de acuerdo a los siguientes códigos y declaraciones bioéticas:

Declaración de Helsinki: El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. De acuerdo a la declaración este proyecto de investigación médica NO tiene intervención directa en humanos, no obstante, siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad - lo que consideramos sus datos personales- , tomando toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente. El consentimiento informado en este caso no requiere justificación de ninguna intervención, ya que NO se someterá al paciente a ningún riesgo, costo o intervención no establecida previamente por los estándares de salud; así mismo, en este protocolo no se verá afectada la seguridad del paciente.

Declaración de Belmont: El Decreto Sobre Investigación Nacional se convirtió en ley el 12 de Julio de 1974 (Ley Pública 93348), establece que los principios éticos básicos de respeto a las personas, la beneficencia y justicia deben ser protegidos. En el caso de este protocolo se consideran los principios generales de la conducta de investigación, cuyos requisitos son: a) consentimiento consciente, el cual en realidad no es necesario dada la naturaleza del estudio, debido a que no se solicitará ninguna nueva intervención, ni toma de laboratorio, ni aplicación de medicamentos o tratamientos, únicamente se considerará el consentimiento de hospitalización al ingreso, el cual se solicita en toda unidad de salud, la cual incluye el manejo integral durante su estancia intrahospitalaria, b) evaluación de riesgo/beneficio y la selección de sujetos de investigación, la cual no tiene ningún riesgo para el paciente ya que se tomarán en cuenta únicamente los datos proporcionados en expediente clínicos y bases de datos de censos de pacientes, laboratorio e imagen; mientras que el beneficio será encontrar si este biomarcador (proteína C reactiva) nos es útil para la atención y el pronóstico del paciente a tratar en esta pandemia.

CIOMS establece dentro de las responsabilidades éticas, que el estudio debe ser acorde a los estándares locales e internacionales, con aval dentro de la institución, asegurando la protección y confidencialidad de los participantes, además de que se deben sopesar los riesgos sobre los beneficios potenciales de la investigación. Se debe minimizar el riesgo de reidentificación de los participantes de cualquiera de los datos proporcionados y compartidos en el estudio, por lo que se deben identificar estrategias para evitar que dicha información se expuesta, lo que particularmente ocurre en este protocolo, donde la información será manejada de manera objetiva, únicamente entre los investigadores.

Código de Nuremberg: en el código de Nürnberg se establecen 10 puntos esenciales para la investigación, de los cuales se consideran aquellos apegados al tipo estudio que se llevará a cabo (investigación no experimental, observacional, retrospectiva), por lo que coincide en que debe proveer un beneficio a la sociedad, los resultados previos pautados en el marco teórico, justifican la realización del experimentos, no implica ningún tipo de sufrimiento físico ni mental o daño, el grado de riesgo que se ha tomado no excede el determinado por la importancia humanitaria del problema; así mismo se protege al sujeto, evitando incapacidad o muerte producida por este estudio, el estudio es no experimental y se lleva a cabo por personal calificado y asesores en el área, además de que el paciente se encuentra el libertad, sin ameritar rehospitalización ni otra intervención innecesaria y al no ser un estudio experimental, el código establece que no hay justificación para terminarlo, ya que no afecta a ningún sujeto.

Ley General de Salud; de acuerdo a ésta en su artículo 192 fracción VII. En toda investigación en que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad, la protección de sus derechos y su bienestar. En el diseño y desarrollo de este tipo de investigaciones se debe obtener el consentimiento informado y por escrito de la persona y, en su caso, del familiar más cercano en vínculo, o representante legal, según sea el caso, a quienes deberán proporcionárseles todos los elementos para decidir su participación, el cual es necesario si es un tipo de investigación experimental. En este protocolo por tanto no es necesario el consentimiento, debido a que se tratará solamente de recopilación de datos -sin riesgo para el paciente- los cuales se analizarán de forma profesional protegiendo la dignidad de información personal. (66)

En conclusión, el estudio no realizará intervención directa sobre seres humanos, será documental con revisión de expediente clínico, por lo que éticamente es un estudio sin riesgo, que busca un beneficio en la atención de la comunidad. Se anexa formato de consentimiento informado como parte formación académica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero-Febrero 2022	Marzo 2022	Abril-Junio 2022	Julio-Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Identificar el problema a estudiar	X								
Búsqueda de información	X	X	X						
Elaboración del protocolo		X	X	X					
Presentación de protocolo en plataforma SIRELCIS			X	X	X				
Presentación al comité de investigación					X	X			
Evaluación del comité de ética e investigación						X	X		
Recolección de datos							X	X	
Depuración de datos								X	
Análisis de la información								X	X
Presentación final									X

En negritas se indican las actividades ya realizadas

RESULTADOS

Respecto a las características clínicas se obtuvieron las siguientes características:

Tabla 2. Características descriptivas de la muestra analítica (n=198)

	Media o proporción	Rango (mediana)
<i>Variables independientes</i>		
Días de estancia hospitalaria	10.54	1-42 (10)
Condición al egreso hospitalario (alta por mejoría)	57.58%	
Uso de ventilación mecánica invasiva (Sí)	33.84%	
<i>Variable dependiente</i>		
Proteína C reactiva	16.77	0.44-56.3 (10.98)
<i>Covariables</i>		
Edad	52.53	25-74 (53)
Sexo (hombres)	71.21%	
Deshidrogenasa láctica	447.84	43-4740 (385)
Dímero D	3.61	0.03-84.1 (1.32)
Velocidad de sedimentación globular	37.78	3-58 (39)
Ferritina	1611.37	2.4-39275 (1179)
Linfocitos	878.1	
IMC		
Normal	18.18%	
Sobrepeso	41.92%	
Obesidad	39.90%	
Cardiopatía Crónica	4.04%	
Neumopatía Crónica	6.06%	
Tabaquismo	10.61%	
Índice de Comorbilidad de Charlson		
Sin Comorbilidad	52.02%	0-1 (0)
Baja Comorbilidad	26.26%	2
Alta Comorbilidad	21.72%	3-5 (3)
Días de inicio de tratamiento	8.79	0-26 (8)

MATRIZ DE CORRELACIÓN DE PEARSON

Matriz con variables continuas

Este signo negativo significa que a mayor proteína c reactiva, menos días de estancia hospitalaria, sin significancia estadística con valor de p 0.053

	deih	pcr1
deih	1.0000	
pcr1	-0.1377 0.0530	1.0000

	deih_di	pcr_di
deih_di	1.0000	
pcr_di	0.0385 0.5887	1.0000

Matriz con variables dicotómicas:

Este signo positivo significa que se correlacionan positivamente, pero está correlación no es significativa y es pequeña.

Regresión lineal

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	198
Model	127.018679	1	127.018679	F(1, 196)	=	3.79
Residual	6570.15809	196	33.5212147	Prob > F	=	0.0530
Total	6697.17677	197	33.9958212	R-squared	=	0.0190
				Adj R-squared	=	0.0140
				Root MSE	=	5.7898

deih	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
pcr1	-.0780549	.0400983	-1.95	0.053	-.1571345 .0010247
_cons	11.83962	.7840682	15.10	0.000	10.29332 13.38591

Regresión con variables continuas y sin variables de ajuste: Este coeficiente (negativo) indica que ante una unidad más de proteína c reactiva, los días de estancia hospitalaria disminuirán en 0.078 días (lo cual no es lo intuitivo).

deih	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
pcr1	-.0879652	.0467779	-1.88	0.062	-.1803744 .0044441
edad	.1669587	.0549312	3.04	0.003	.0584429 .2754746
sexo	.7574206	1.107618	0.68	0.495	-1.430667 2.945508
dh11	.0024386	.0027756	0.88	0.381	-.0030446 .0079218
ddl	-.078348	.0477338	-1.64	0.103	-.1726455 .0159496
vsg1	.0605471	.0488783	1.24	0.217	-.0360115 .1571056
ferr1	.0001339	.0001574	0.85	0.396	-.0001771 .0004448
linfos1	.0004308	.0011472	0.38	0.708	-.0018354 .0026971
grado					
Sobrepeso	1.692946	1.286841	1.32	0.190	-.8491924 4.235084
Obesidad	.7381912	1.323796	0.56	0.578	-1.876951 3.353334
Cardiopatía	.7033575	2.23944	0.31	0.754	-3.72063 5.127345
Neumopatía	2.158504	1.979836	1.09	0.277	-1.752639 6.069647
tabaquismo	-2.05943	1.455483	-1.41	0.159	-4.93472 .8158597
charlson					
Baja comorbilidad	-3.463891	1.266086	-2.74	0.007	-5.965029 -.9627533
Alta comorbilidad	-4.348065	1.62562	-2.67	0.008	-7.559458 -1.136672
días_tratamiento	.138466	.1037021	1.34	0.184	-.0663963 .3433283
_cons	-.9530892	4.304056	-0.22	0.825	-9.4557 7.549522

Regresión con variables continuas y variables de ajuste (continuas): Nuevamente el signo de la variable de proteína c reactiva es negativo, pero no hay significancia al 5%.

Solo la **edad y el índice de Charlson son significativos**. Ejemplo de interpretación: Ante un año más de edad, los días de estancia hospitalaria aumentarán en 0.16 días. Índice de Charlson: Comparado con un índice sin comorbilidad, tener baja comorbilidad disminuye los días de hospitalización en 3.4 días.

Regresión logística con proteína c reactiva dicotómica

```
Iteration 0:  log likelihood = -138.46939
Iteration 1:  log likelihood = -138.32101
Iteration 2:  log likelihood = -138.32099
```

```
Logistic regression                Number of obs    =          200
                                   LR chi2(1)         =           0.30
                                   Prob > chi2         =          0.5859
Log likelihood = -138.32099        Pseudo R2       =          0.0011
```

deih_di	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr_di	1.645158	1.520227	0.54	0.590	.2689335 10.06399
_cons	.6666682	.6085818	-0.44	0.657	.1113968 3.989759

La regresión logística sin variables de ajuste muestra lo siguiente: La posibilidad de tener una **estancia hospitalaria extendida es 64% mayor si se tiene un nivel de proteína c reactiva alta comparada con proteína c reactiva normal (<1)**. Sin embargo, esta asociación **no es significativa**.

```
Iteration 0:  log likelihood = -136.48654
Iteration 1:  log likelihood = -135.881
Iteration 2:  log likelihood = -135.88094
Iteration 3:  log likelihood = -135.88094
```

```
Logistic regression                Number of obs    =          197
                                   LR chi2(3)         =           1.21
                                   Prob > chi2         =          0.7503
Log likelihood = -135.88094        Pseudo R2       =          0.0044
```

deih_di	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr_di	1.509666	1.409233	0.44	0.659	.2422739 9.407081
sexo	1.078254	.343731	0.24	0.813	.5772597 2.014055
edad	1.011195	.0123131	0.91	0.361	.9873475 1.035619
_cons	.3719283	.4094254	-0.90	0.369	.0429973 3.217195

La regresión logística con sexo y edad como covariables de ajuste muestra lo siguiente: La **posibilidad de tener una estancia hospitalaria extendida es 50% mayor si se tiene un nivel de proteína c reactiva alta comparada con proteína c reactiva normal (<1)**. Sin embargo, esta asociación **no es significativa**.

Logistic regression

Number of obs = 197

LR chi2(5) = 2.86

Prob > chi2 = 0.7218

Pseudo R2 = 0.0105

Log likelihood = -135.05746

deih_di	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr_di	1.192103	1.142712	0.18	0.855	.1821288 7.802768
sexo	.9536418	.3292586	-0.14	0.891	.4847253 1.876182
edad	1.009	.0125194	0.72	0.470	.9847587 1.033839
ferr_di	1.468479	.6678491	0.84	0.398	.602213 3.580844
dd_di	1.342913	.3973059	1.00	0.319	.7519981 2.398165
_cons	.3499022	.3912601	-0.94	0.348	.0390962 3.131547

Incluyendo sexo, edad, ferritina y dímero como covariables, tampoco es significativo, La posibilidad de tener una estancia hospitalaria extendida es 19% mayor si se tiene un nivel de proteína c reactiva alta comparada con proteína c reactiva normal, mientras que ferritina 46% y dímero D 34%

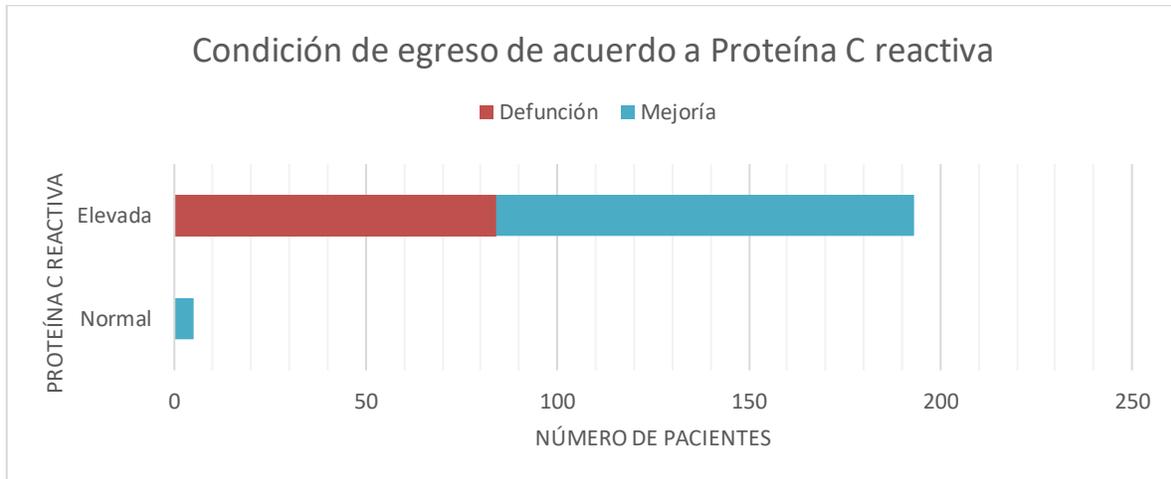
deih_di	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr_di	.7355267	.7592797	-0.30	0.766	.0972542 5.562737
dhl_di	3.335635	2.013495	2.00	0.046	1.021801 10.88907
dd_di	1.243638	.4023495	0.67	0.500	.6596414 2.34466
vsg_di	.8423835	.3281736	-0.44	0.660	.3925554 1.807668
ferr_di	1.549094	.7095024	0.96	0.339	.6312738 3.801348
linfos_cuali					
Normal	1.947853	.9710373	1.34	0.181	.7331925 5.17481
Cardiopatía	.8227235	.6452431	-0.25	0.804	.1768789 3.826764
Neumopatía	1.391887	.8891418	0.52	0.605	.3979731 4.868041
tabaquismo	.5297327	.2626827	-1.28	0.200	.200431 1.400067
charlson					
Baja comorbilidad	1.120525	.448194	0.28	0.776	.5116266 2.454087
Alta comorbilidad	.7550523	.3416947	-0.62	0.535	.3110073 1.833089
tt_cuali					
Fase Pulmonar	.8026013	.2921032	-0.60	0.546	.3932864 1.637913
Fase Hiperinflamatoria	1.247925	.6296921	0.44	0.661	.4641726 3.355038
grado					
Sobrepeso	1.175709	.5097019	0.37	0.709	.5026675 2.749913
Obesidad	.8834352	.3873327	-0.28	0.777	.3740886 2.086291
_cons	.3091849	.3325552	-1.09	0.275	.0375558 2.54542

Agregando todas las variables de ajuste, cambia de dirección. El coeficiente nos dice que a una alta proteína c reactiva la posibilidad de días de estancia hospitalaria alta es 26% menor

Esta omisión que se muestra ocurre por lo siguiente:

Hay un cero dentro de la tabla, indica que no hubo defunciones con personas con proteína c reactiva normal. Por lo tanto, no puede estimarse la regresión logística.

Condición al egreso hospitalario	Proteína C dicotomica		Total
	Normal	Elevada	
Defunción	0	84	84
Mejoría	5	109	114
Total	5	193	198



Grafica 1. Condición de egreso de pacientes por niveles de proteína C reactiva. No hubo pacientes que fallecieran con proteína C reactiva normal, mientras que 84 (43%) de 193 pacientes con proteína C reactiva elevada fallecieron

Con un corte en la proteína c reactiva en 10:

```
Iteration 0: log likelihood = -134.96164
Iteration 1: log likelihood = -127.00573
Iteration 2: log likelihood = -126.95573
Iteration 3: log likelihood = -126.95573
```

```
Logistic regression      Number of obs   =      198
                        LR chi2(1)                =      16.01
                        Prob > chi2                 =      0.0001
                        Pseudo R2                  =      0.0593
Log likelihood = -126.95573
```

alta	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr_10	.2610129	.093094	-3.77	0.000	.1297384 .5251161
_cons	3.615385	1.132947	4.10	0.000	1.956208 6.681809

Interpretación: Los pacientes **con proteína c elevada tienen 74% (1-0.26) menos posibilidades de tener un alta por mejoría** que las personas que tienen proteína c reactiva normal o moderada. **Lo cual es intuitivo.**

Logistic regression
 Log likelihood = -110.62498

Number of obs = 195
 LR chi2(15) = 44.13
 Prob > chi2 = 0.0001
 Pseudo R2 = 0.1663

alta	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
pcr_10	.2995232	.1176603	-3.07	0.002	.1386938	.6468506
dhl_di	.4908955	.329348	-1.06	0.289	.1317975	1.828399
dd_di	1.244777	.4466863	0.61	0.542	.6160827	2.515034
vsg_di	2.43585	1.081127	2.01	0.045	1.020595	5.813631
ferr_di	.5523474	.2823414	-1.16	0.246	.2028181	1.504243
linfos_cuali						
Normal	1.142952	.625478	0.24	0.807	.3910297	3.340767
Cardiopatía	.4054247	.3846891	-0.95	0.341	.0631312	2.603614
Neumopatía	.4281101	.3139027	-1.16	0.247	.1017255	1.801694
tabaquismo	.6914541	.3653276	-0.70	0.485	.2454899	1.94757
charlson						
Baja comorbilidad	.7081714	.3043678	-0.80	0.422	.304998	1.644295
Alta comorbilidad	.4173884	.2022076	-1.80	0.071	.1614984	1.07873
tt_cuali						
Fase Pulmonar	.9159134	.3658173	-0.22	0.826	.4186809	2.003668
Fase Hiperinflamatoria	1.887509	1.078853	1.11	0.266	.6156918	5.786484
grado						
Sobrepeso	1.479564	.7296921	0.79	0.427	.5627786	3.889822
Obesidad	.7843792	.3850966	-0.49	0.621	.2996557	2.053192
_cons	10.20525	9.95923	2.38	0.017	1.507101	69.1043

Incluyendo todas las variables de ajuste: Los pacientes con **proteína c elevada tienen 71% (1-0.29) menos posibilidades de tener un alta por mejoría** que las personas que tienen proteína c reactiva normal o moderada. **Lo cual es intuitivo.**

Proteína c reactiva como variable continua

Logistic regression
 Log likelihood = -124.54066

Number of obs = 198
 LR chi2(1) = 20.84
 Prob > chi2 = 0.0000
 Pseudo R2 = 0.0772

alta	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
pcr1	.9345297	.014752	-4.29	0.000	.906059	.963895
_cons	4.288901	1.332951	4.68	0.000	2.332386	7.886635

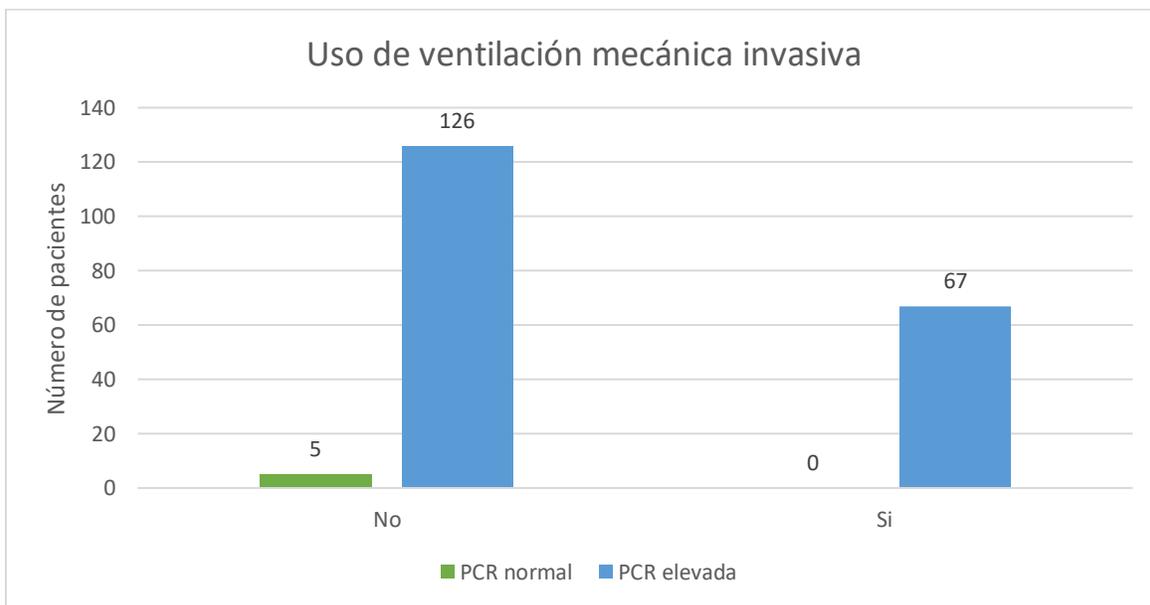
Sin variables de ajuste, el coeficiente es menor a 1, se interpreta de la siguiente forma: **A mayor proteína c reactiva, los pacientes, tienen 6.6% (1-0.934) menor posibilidad de alta por mejoría** con un intervalo de confianza de 0.90-0.96

Regresión logística con proteína c reactiva como variable dicotómica.

Esta omisión ocurre por lo siguiente:

Hay un cero dentro de la tabla, indica que no hubo personas con proteína c reactiva normal que usaran ventilación mecánica. Por lo tanto, no puede estimarse la regresión logística.

Uso de ventilación mecánica	Proteína C dicotomica		Total
	Normal	Elevada	
No	5	126	131
Sí	0	67	67
Total	5	193	198



Grafica 2. Condición de egreso de pacientes por niveles de proteína C reactiva. No hubo pacientes que requirieran ventilación mecánica invasiva con proteína C reactiva normal, mientras que 67 (34%) de 198 pacientes con proteína C reactiva elevada si.

Con un corte en la proteína c reactiva en 10

Logistic regression	Number of obs	=	198
	LR chi2(1)	=	9.87
	Prob > chi2	=	0.0017
Log likelihood = -121.77497	Pseudo R2	=	0.0390

iotuci	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr_10	3.042128	1.143814	2.96	0.003	1.455905 6.356557
_cons	.2244898	.0748993	-4.48	0.000	.1167346 .4317115

Sin variable de ajuste, los pacientes con proteína c reactiva elevada tuvieron 3 veces más posibilidades de requerir ventilación mecánica comparados con los pacientes con una proteína c reactiva normal o moderada.

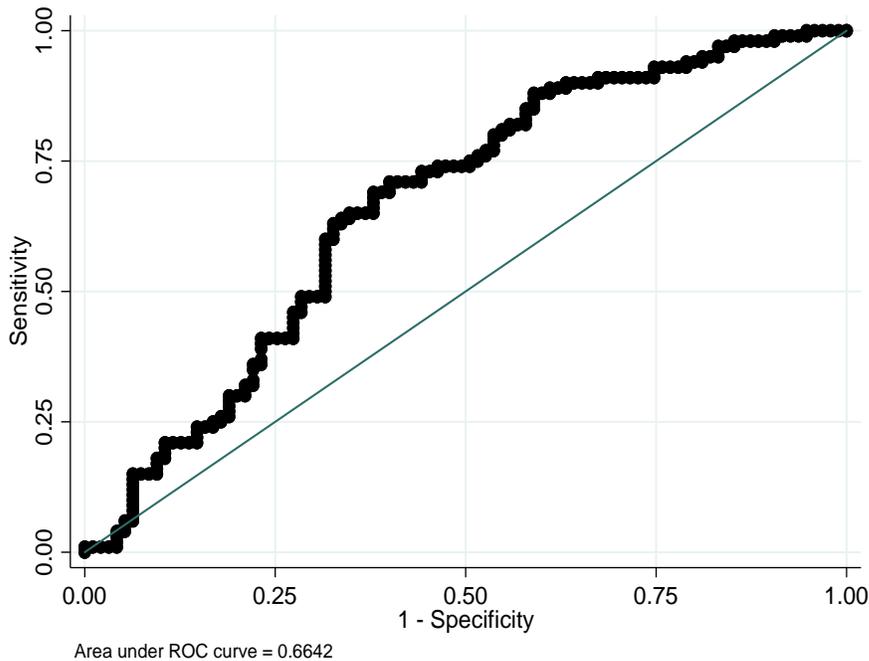
Logistic regression
 Log likelihood = -113.09631

Number of obs = 195
 LR chi2(15) = 22.05
 Prob > chi2 = 0.1066
 Pseudo R2 = 0.0888

iotuci	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
pcr1	1.031951	.017024	1.91	0.057	.999118 1.065863
dhl_di	1.586324	1.016149	0.72	0.471	.452001 5.567298
dd_di	.9725703	.3458388	-0.08	0.938	.48444 1.952549
vsg_di	.6345575	.2833447	-1.02	0.308	.264478 1.522482
ferr_di	1.073756	.52782	0.14	0.885	.4097187 2.814011
linfos_cuali					
Normal	1.113069	.6116413	0.19	0.845	.3791223 3.267871
Cardiopatía	2.061863	1.657776	0.90	0.368	.4264597 9.968772
Neumopatía	1.471005	.9835445	0.58	0.564	.3967193 5.454377
tabaquismo	.7502625	.3984004	-0.54	0.588	.2649798 2.12429
charlson					
Baja comorbilidad	1.735753	.7505129	1.28	0.202	.7437744 4.05074
Alta comorbilidad	1.790535	.8517842	1.22	0.221	.7047803 4.54896
tt_cuali					
Fase Pulmonar	.7460703	.2943246	-0.74	0.458	.3443348 1.616511
Fase Hiperinflamatoria	.3683131	.2348804	-1.57	0.117	.1055333 1.285419
grado					
Sobrepeso	1.272614	.635751	0.48	0.629	.4780437 3.387861
Obesidad	1.838251	.919151	1.22	0.223	.6899094 4.897984
_cons	.1217612	.1138832	-2.25	0.024	.0194707 .7614423

Con variables de ajuste: A mayor proteína c reactiva los pacientes tenían 3.2% mayor posibilidad de requerir uso de ventilación mecánica.

Curva ROC



Tenemos una curva más cercana a la línea de 45°, lo que indica que es un modelo con baja sensibilidad y especificidad. En la gráfica, el área bajo la curva es de 0.66,.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Se recolectaron datos de un total de 199 expedientes de pacientes que contaban con los criterios de inclusión descritos en el protocolo, destacando que el 71.2% se trataban de hombres (57 mujeres vs 142 hombres), compatible con lo descrito en la literatura respecto al sexo masculino como factor de riesgo y de mayor asociación para infección severa por SARS-CoV2, con promedio de edad de 52.3 años y una media de 53 años. Así mismo, el 81.82% de los pacientes tenían exceso de peso (que representa inflamación crónica) de los cuales 41.92% presentaban sobrepeso y 39.9% obesidad, lo que refleja un gran problema de salud en nuestra población, siendo este sector, el más afectado ameritando hospitalización por infección secundaria a SARS-CoV2.

El 47.98% de los pacientes tenían comorbilidades de importancia de acuerdo al índice de Charlson, siendo llamativo que solo el 4.04% y 6.06% tenían diagnóstico basal de cardiopatía o neumopatía, respectivamente y solo el 10.61% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo, lo cual, al realizar el análisis multivariado, estos antecedentes no tuvieron significancia estadística. No obstante, por el índice de Charlson, existe una relación significativa entre los pacientes que tenían un índice de comorbilidad alto disminuyendo en 2.4 días el tiempo de estancia hospitalaria, pero también aquellos con un índice de comorbilidad bajo con disminución de 3.4 días de estancia intrahospitalaria, considerando que el promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 10.54 días con un rango de 1-42 días, lo cual despertó la duda sobre la condición de egreso de estos pacientes con mayor comorbilidad y menor estancia hospitalaria, lo cual se explicará posteriormente.

Hasta este punto, se han descrito las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como determinado los días de estancia intrahospitalaria promedio en pacientes en estudio atendidos por neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General Regional 1 correspondientes a los objetivos secundarios 1 y 2

En la primera regresión lineal de la proteína C reactiva (como *variable continua*) aunada con la edad, destacó que ante un año más de edad, los días de estancia intrahospitalaria aumentarán en 0.16 días de forma significativa con una $p < 0.003$ (IC 95% 0.05-0.27), lo que se asocia a lo descrito arriba respecto a las comorbilidades, siendo más presentes población de mayor edad.

De acuerdo al objetivo primario de este estudio, se realizó de forma inicial una correlación de Pearson, destacando que a mayor valor de proteína C reactiva como variable *continua*, habrán menores días de estancia hospitalaria, resultado similar obtenido con regresión lineal sin variables de ajuste a la proteína C reactiva, evidenciando una disminución en los días de hospitalización en 0.078 días ante la elevación de una unidad más de proteína C reactiva con una $p < 0.053$ (IC 95% -.157-0.001), mientras que como variable dicotómica se evidenció correlación directamente positiva, sin embargo, esta

correlación fue pequeña de 0.0385 siendo no significativa (p 0.58), lo que nuevamente nos hizo interrogarnos sobre la condición de egreso, ya que múltiples pacientes ingresaban tan graves o en malas condiciones que fallecían de forma temprana.

Se realizó una regresión logística para evaluar la relación entre los niveles de proteína C reactiva (como variable dicotómica) y los días de estancia intrahospitalaria, sin variables, demostrando que sí existe asociación, debido a que la posibilidad de tener una estancia hospitalaria extendida es 64% mayor si se tiene un nivel de proteína c reactiva alta comparada con proteína c reactiva normal (<1), no obstante, no fue significativo con una p 0.59 (IC 95% 0.2-10.0), incluso al incluir covariables como sexo, edad, ferritina y dímero D, tampoco mejoró la asociación.

También se evaluó la proteína C reactiva como una variable *continua*: sin covariables el resultado fue que a mayor proteína C reactiva existe una posibilidad de estancia hospitalaria elevada del 3.1% (1-96.9) con $p=0.030$ (IC 95% 0.94-0.99) siendo significativo incluso al evaluarlo con ferritina, dímero D, sexo y edad (eligiendo estas variables debido a su mayor correlación en los análisis y resultados previos), además, se identifica que la elevación de la DHL también influye con los días de estancia intrahospitalaria con un OR (odds ratio) de 3.33 con una p 0.046 (IC 95% 1.02-10.89), concluyendo que el mejor modelo es cuando la proteína c reactiva se añade como variable *continua* a la regresión logística, ya que tiene significancia estadística como hipótesis alterna del objetivo primario y al objetivo secundario del análisis multivariado de los factores que influyen.

Por todo lo anterior, se evaluó la condición de egreso, considerando que aquellos pacientes con defunciones tempranas condicionarían pocos días de estancia intrahospitalaria, al menos por lo observado en este tiempo, lo que se asociaría a una proteína C reactiva elevada a su ingreso. Para ello, se realizó una regresión logística que resultó en omisión, debido que al análisis se evidenció que no hubo defunciones con personas con proteína c reactiva normal y que los pacientes con proteína c elevada tienen 74% menos posibilidades de tener un alta por mejoría que las personas que tienen proteína c reactiva normal o moderada, con una $p=0.000$ (IC 95% de 0.129-0.525). Incluso al incluir todas las variables de comorbilidades y demás reactantes, los pacientes con proteína c elevada tienen 71% (1-0.29) menos posibilidades de tener un alta por mejoría que las personas que tienen proteína c reactiva normal o moderada. Esto mismo se mantuvo aún evaluando la relación de la proteína C reactiva como variable *continua*, la cual, a mayor valor, los pacientes tienen 6.3% (1-0.937) menor posibilidad de alta por mejoría ($p=0.000$ con IC 95% 0.90-0.97).

Para el objetivo de determinar si los niveles de proteína C reactiva correlacionan con el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, en el modelo de regresión lineal no logro obtenerse debido a que no hubo pacientes que requirieran ventilación mecánica si tenían proteína C reactiva normal. Para poderlo evaluar, se tomó la variable de proteína C reactiva como continua, demostrando que los pacientes tenían 3.2% mayor posibilidad de requerir

uso de ventilación mecánica con una $p=0.057$ (IC 95% de 0.99-1.065). Por otra parte, considero que en la literatura también se describe que la proteína C reactiva elevada es a partir de un punto de corte de 10, ajustando esta variable, se identificó que los pacientes con proteína c reactiva elevada tuvieron 3 veces más posibilidades de requerir ventilación mecánica comparados con los pacientes con una proteína c reactiva normal o moderada con una $p= 0.003$ (IC 95% 1.45-6.35), siendo significativo.

Y finalmente, se buscaba realizar curva ROC para determinar el punto de corte de proteína C reactiva que pudiera ser predictor de larga estancia intrahospitalaria, sin embargo, el área bajo la curva es de 0.66 lo que representa baja sensibilidad y especificidad para usar la proteína C reactiva como predictor, debido a que el modelo no esta cercano a 1, si no más próximo a la línea de 45°.

CONCLUSIONES

Para el objetivo primario, sobre determinar si los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa, se concluye que la hipótesis es nula, al no tener la significancia estadística en todos los modelos. Esto parece estar influido por la condición de egreso de los pacientes ya que a mayor proteína c reactiva, los pacientes, tienen 6.6% (1-0.934) menor posibilidad de alta por mejoría con una $p=0.000$ un intervalo de confianza 95% de 0.90-0.96, sin embargo, esto podría verse afectado por el tamaño de muestra de la población, por lo que deberá considerarse un ajuste del mismo.

De los objetivos secundarios se determinaron e identificaron las características clínicas, demográficas y los días de estancia intrahospitalaria promedio de los pacientes atendidos por neumonía atípica por SARS-COV2 en el Hospital General Regional 1, concluyendo que el 71.21% son hombres, con edad 52 años como media, sin comorbilidades en el 52.02%, recibiendo tratamiento a los 8.7 días de inicio del cuadro en promedio, ameritando en general 10.54 días de estancia intrahospitalaria con rango de 1 a 42 días.

Respecto a la ventilación mecánica invasiva, si se demostró que la proteína C reactiva correlaciona con el requerimiento de ésta, ya que los pacientes con proteína c reactiva elevada tuvieron 3 veces más posibilidades de requerir ventilación mecánica comparados con los pacientes con una proteína c reactiva normal o moderada (punto de corte de 10) con una $p= 0.003$ (IC 95% 1.45-6.35), así como 3.9% mayor posibilidad de requerir uso de ventilación mecánica con una $p= 0.01$ (IC 95% 1.009-1.069).

Para el análisis multivariado de los factores que influyen en los días de estancia intrahospitalaria e identificar aquellos que disminuyen los días de estancia intrahospitalaria, fue significativo el índice de comorbilidad de Charlson ($p= 0.62$ IC 95% de -0.18 a 0.004), la edad ($p=0.003$ IC 95% 0.05-0.27) y la DHL con OR 3.33 con una $p 0.046$ (IC 95% 1.02-10.89, sin embargo, son variables que no se pueden modificar directamente, solo en el caso del índice de Charlson se podría buscar el mejor control de las enfermedades como los niveles de glucosa y tensión arterial, por ejemplo.

Finalmente, al realizar la curva ROC para determinar el punto de corte de proteína C, esta no tiene adecuada sensibilidad y especificidad para ser utilizada como ser predictor de larga estancia intrahospitalaria.

En conclusión, la proteína C reactiva, correlaciona con el uso de ventilación mecánica invasiva, pero no fue significativa su correlación con los días de estancia intrahospitalaria, viéndose afectada por la condición de egreso de los pacientes, debido a que su elevación si disminuye la probabilidad de egreso por mejoría

Limitaciones del estudio:

Nuestro estudio tiene como limitaciones el tamaño de muestra, probablemente aumentar la población evaluada mejoró la significancia estadística de los hallazgos, sin embargo, muchos expedientes no estaban bien identificados en fecha debido a la alta demanda de trabajo. Respecto al análisis, podrían considerarse otros modelos como ANOVA, aunque se consideró que Logit era un buen modelo.

Aunque el estudio refleja las deficiencias y condiciones de nuestros pacientes en la segunda ola de infección por SARS-CoV2, estos hallazgos no podrían ser aplicables a la población actual, ya que el tiempo en que se tomó esta población fue previo a la vacunación.

Por otra parte, en ese periodo, no estaba estandarizado el estudio ni el manejo de los pacientes, por lo que el desenlace de cada paciente pudo haber sido influenciado por la falta de recursos, ya que muchos pacientes pese a tener solicitada la proteína C reactiva, no todos contaban con el reactivo al momento de la toma y no se cuentan con todas las proteínas C reactivas en el expediente, además de encontrarse en un periodo álgido de la enfermedad y muchos medicamentos escaseaban.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fu L, Wang B, Yuan T, et al.. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;; p. 656-665.
2. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al.. Should we stimulate or suppress immune responses in Covid-19? Cytokine and anti-cytokines interventions. *Autoimmunity Reviews*. 2020;; p. 1-13.
3. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, et al.. Differential downregulation of ACE2 by the Spike proteins of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63. *Journal of Virology*. 2010;; p. 1198-1205.
4. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M. Immune Response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020;; p. 1-10.
5. Wu Y, Potempa LA, Kebir DE, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol.Chem*. 2015; 396(11): p. 1181-1197.
6. Kushner I. The phenomenon of acute phase response. *Ann NY Acad Sci*. 1982; 1: p. 39-48.
7. Agrawal A, Shrive A, Greenhough T, et al. Topology and structure of the C1q binding site on C reactive protein. *J Immunol*. 2001; 166(1): p. 3998-4004.
8. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-reactive protein. *Front. Immunol*. 2019 april 30; 10: p. 1-12.
9. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 200;(102): p. 2165-2168.
10. Li R, Ren M, Lou M, et al. Monomeric C-reactive protein alters fibrin clot properties on endothelial cells. *Thromb Res*. 2012;(129): p. 251-256.
11. Zhou L, Liu K, Liu HG. Cause analysis and treatment strategies of recurrence with novel coronavirus pneumonia (covid - 19) patients after discharge from hospital. *Chin. J. Tuberc. Respir. Dis*. 2020;; p. 43.
12. Wu F, Zhao S, Yu B. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;; p. 265 - 275.
13. Chaolin H, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond. Engl*. 2020;; p. 497-506.
14. Hu Z, Shi L, Yiyin W. Pathological findings of COVID - 19 as associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020;; p. 420-422.
15. Shi Y, Tan M, Chen X. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 case in Guangzhou, China. *medRxiv*. 2020.
16. Qin C, Zhou L, Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19OM Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis. Publ. Infect. Dis. Soc. Am*. 2020.
17. Zhang B, Zhou X, Zhu C. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
18. Mehta P, McAuley D, Brown M. COVID-19: Consider Cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;; p. 1033-1034.

19. Li D, You C, Liu H. Immune dysfunction leads to mortality injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;; p. 1-3.
20. Tan L, Wang Q, Zhang D. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;; p. 1-3.
21. Xin Long Q, Liu BZ, Deng HJ. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 2020;; p. 1-15.
22. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond. Engl.* 2020;; p. 497-506.
23. Liu Y, Zhang C, Huang F. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020;; p. 1003-1011.
24. de Marcken M, Dhaliwal K, Danielsen AC. TLR7 and TLR8 activate distinct pathways in monocytes during RNA virus infection. *Sci. Signal.* 2019;; p. 347.
25. Olejnik J, Hume A, Mühlberger E. Toll-like receptor 4 in acute viral infection: Too much of a good thing. *PLoS Pathog.* 2018.
26. DeDiego M, Nieto-Torres J, Regla-Nava J. Inhibition of NF- κ B-mediated inflammation in severe acute distress syndrome of coronavirus-infected mice increases survival. *J. Virol.* 2014;; p. 913.
27. Smith S, de Lang A, van den Brand J. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 2010.
28. Wang W, Ye L, Li B. Up-regulation of IL-6 and TNF- α induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF- κ B pathway. *Virus Resp.* 2007;; p. 1-8.
29. Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, et al. Ruxolitinib. *Small molecules on Hematology.* 2018;; p. 119-132.
30. Zhang C, Wu Z, Li JW. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;; p. 1-6.
31. Biswas P, Delfanti F, Benasconi S. Interleukin-6 induces monocyte chemotactic protein-1 in peripheral blood mononuclear cells and in the U937 cell line. *Blood.* 1998;; p. 258-265.
32. McLoughlin R, Hurst S, Nowell M. Differential Regulation of Neutrophil-Activating Chemokines by IL-6 and Its Soluble Receptor Isoforms. *J. Immunol.* 2004;; p. 5676-5682.
33. van der Meer I, de Maat M, Bots M. Inflammatory Mediators and Cell Adhesion Molecules as Indicators of Severity of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;; p. 838-842.
34. Xiang S, NG D, JP L. Inhibitory effects of suppressor of cytokine signaling 3 on inflammatory cytokine expression and migration and proliferation of IL-6/IFN- γ -induced vascular smooth muscle cells. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2013;; p. 615-622.
35. Qu D, Liu J, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. *Br. J. Pharmacol.* 2014;; p. 1-25.
36. Schieffer B, Lutcheffeld M, Braun S. Role of NAD(P)H Oxidase in Angiotensin II-Induced JAK/STAT Signaling and Cytokine Induction. *Circ. Res.* 2000;; p. 1195-1200.

37. Marreno M, Schieffer B, Paxton W. Direct stimulation of Jak/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor. *Nature*. 1995;; p. 247-250.
38. Eguchi S, Kawai T, Scalia R. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension*. 2018;; p. 1-5.
39. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity*. 2019;; p. 812-823.
40. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020;; p. 731-733.
41. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in clinical laboratory sciences*. 2020; 57(6): p. 389-399.
42. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 april 13;; p. 1-7.
43. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation markers to predict COVID-19 prognosis. *Frontiers in immunology*. 2021 oct; 12(741061).
44. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID19. *Journal of Clinical Virology*. 2020 april 11;(127): p. 1-5.
45. Kapasi A, Dittrich S, González I, Rodwell T. Host Biomarkers for Distinguishing Bacterial from non-bacterial causes of acute febrile illness: a comprehensive review. *Research Article*. 2016 Aug 3; 11(8): p. 1-29.
46. Heffernan A, Denny K. Host Diagnostic Biomarkers of Infection in the ICU: Where Are We. *Curr Infect Dis Resp*. 2021 Feb 12; 23(4): p. 1-11.
47. Elshazli R, Toralh E, Elgami A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. *PLoS ONE*. 2020 Aug 21.
48. Coster D, Wasserman A, Fisher E, et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection*. 2020 Dec 24; 48: p. 241-248.
49. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov; 13(11): p. 1265-1275.
50. Valerio L, Ferazzi P, Sacco C, et al. Course of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels in Survivors and Nonsurvivors with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Analysis of 577 Patients. *Thromb Haemost*. 2021; 121: p. 98-101.
51. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Online].; 2021. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
52. Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;(384): p. 693-704.
53. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;(324): p. 1307-1216.
54. Kino T, Burd I, Segars JH. Dexamethasone for severe COVID-19: How does it work at cellular and molecular levels? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6764): p. 1-18.

55. Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: From HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;(1261): p. 55-63.
56. Xia Y, Radwan A, Keenan C, et al. Glucocorticoid insensitivity in virally infected airway epithelial cells is dependent on transforming growth factor B activity. *Plos Pathog.* 2017; 13: p. 138.
57. Roche. FDA approves Roche's Actemra/RoActemra (tocilizumab) for the treatment of cytokine release syndrome. Basel; 2017.
58. Tleyjeh I, Kashour Z, Damlaj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol and Infection.* 2021 Feb; 27(2): p. 215-227.
59. Montealegre G, Reinhardt A, Ramsey S. Inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J. Clin. Invest.* 2018;; p. 3041-3051.
60. Tejairo J, Walsh K, Rice S. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014;; p. 3799-3804.
61. Quiros J, Ross-Comptis J, Hathaway D, et al. Ruxolitinib and the mitigation of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Chemother.* 2021 Sep; 53(3): p. 436-448.
62. Birtay T, Bahadir S, Kabacaoglu E, et al. Prognosis of patients hospitalized with a diagnosis of COVID-19 pneumonia in a tertiary hospital in Turkey. *Ann Saudi Med.* 2021 Dec 2; 41(6).
63. Ruiz-Quiñonez JA, Guzmán-Priego CG, Nolasco-Rosales GA, et al. Features of patients that died for COVID-19 in a hospital in the south of Mexico: A observational cohort study. *PLoS One.* 2021 Feb 19; 16(2): p. 1-11.
64. Instituto Nacional de Salud Pública. Tablero Analítico de seguimiento de casos documentados de SARS-CoV2 en México. [Online].; 2021 [cited 2021 09 15. Available from: <https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019.html>.
65. Instituto Mexicano del Seguro Social. INFORME al Ejecutivo federal y al Congreso de la Unión sobre la situación financiera y los riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México: IMSS; 2021.
66. Congreso de la Unión de los Estados Unidos Mexicanos. Ley general de salud. Ciudad de México;; 2021.

ANEXOS

Dictamen de registro



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3609.
H GRAL ZONA 1 Carlos Mc Gregor

Registro COFEPRIS 13 CI 09 014 189

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 016 2017061

FECHA Viernes, 06 de mayo de 2022

Dra. GEORGINA SELENE MORALES GONZALEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA CON LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN ADULTOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS-COV2 MODERADA-SEVERA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3609-016

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtro. Arturo Hernández Paniagua

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3609

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1. Escalas y definiciones

ESCALAS

Escala News

PHYSIOLOGICAL PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Level of Consciousness				A			V, P, or U

Definiciones:

- Peso normal: índice masa corporal 18-25 kg/m²
- Sobrepeso: índice de masa corporal 25-29.9 kg/m²
- Obesidad: índice de masa corporal >30 kg/m²
- **Paciente con requerimiento alto de oxígeno:** Oxígeno suplementario mayor a 5 litros por minuto (Fracción inspirada de Oxígeno >40%) con o sin (mascarilla facial simple o de alto flujo)
- **Taquipnea:** Frecuencia respiratoria ≥22 respiraciones por minuto

Puntos de corte en la analítica:

- Linfopenia (<2000 células/microlitro) asociada a Elevación de al menos 2 de los siguientes reactantes de fase aguda:
- Ferritina >500 (ng/mL)
- Deshidrogenasa láctica (DHL) >250 Unidades internacionales sobre litro (UI/L)
- Proteína C Reactiva (PCR) >1 (mg/dL)
- Dímero >1000 microgramos/mililitro (mcg/mL)

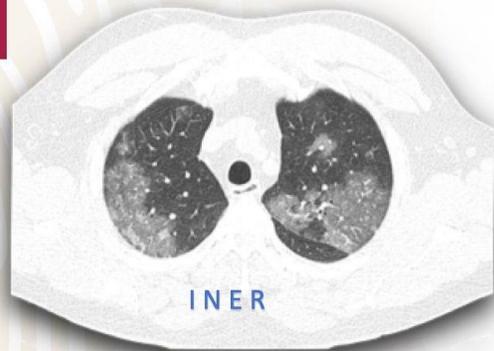
- Velocidad de Sedimentación globular (VSG) en milímetros sobre hora (mm/hr) elevada ajustado por edad

Escala de Charlson

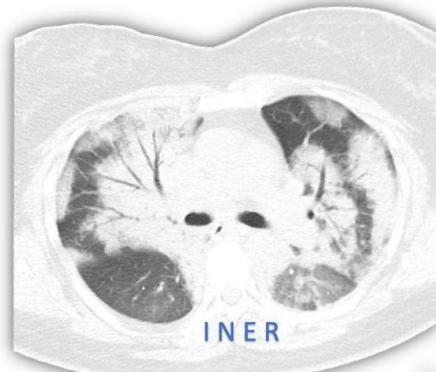
Criterio	Puntos
Infarto al Miocardio (historia o presencia actual)	1
Falla Cardíaca Congestiva	1
Enfermedad Vasculat Periférica	1
Evento cerebrovascular o Isquemia Cerebral Transitoria	1
Demencia	1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1
Enfermedad Reumatológica	1
Úlcera Péptica	1
Enfermedad hepática:	
Leve – Hepatitis crónica sin hipertensión portal	1
Moderada a Severa – Cirrosis con hipertensión portal	3
Diabetes Mellitus:	
No complicada	1
Con lesión de órganos	2
Hemiplejia	2
Enfermedad Renal Crónica Severa (en sustitución renal, uremia, post trasplante o con creatinina sérica ≥ 3)	2
Tumores sólidos:	
Localizado	2
Metastásico	6
Leucemia	2
Linfoma	2
SIDA	6

Patrón de neumonía tomográfica

Patrón de neumonía viral



Vidrio Deslustrado

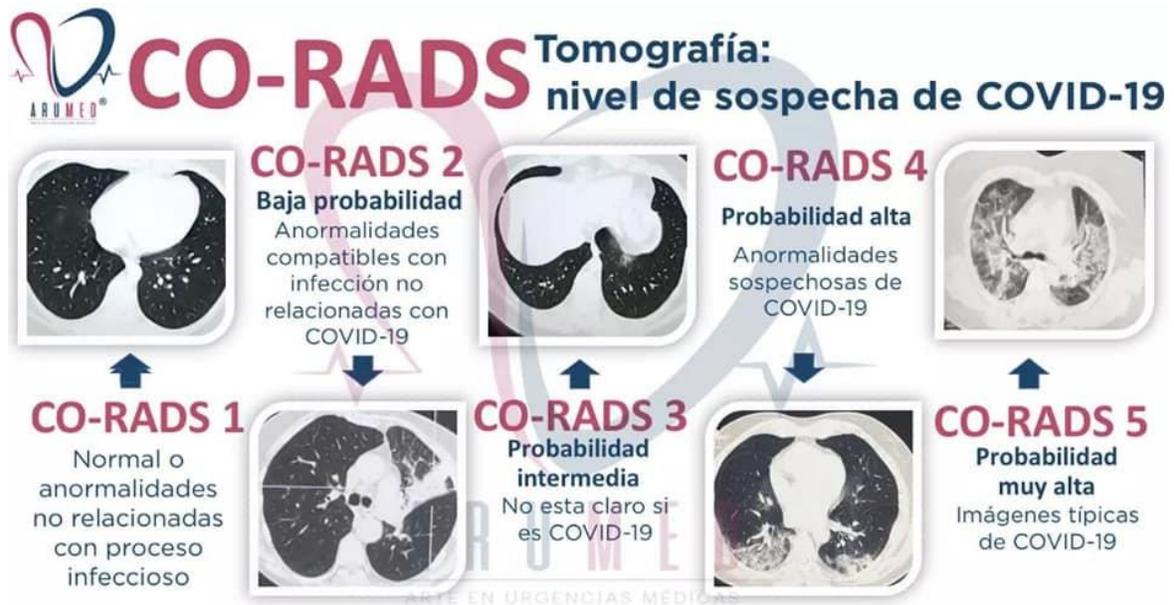


Consolidación



Empedrado

Escala de severidad tomográfica del INER para neumonía por SARS-COV2



2. Instrumentos de recolección

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Datos generales de identificación:

1. Edad
2. Sexo
3. Comorbilidades
4. Fecha de inicio de síntomas
5. Fecha de ingreso hospitalario

Al momento de selección:

1. ¿Paciente con sospecha de neumonía atípica por SARS-CoV2? **Si** / No
2. ¿El inicio de síntomas dentro de los 16 días previos? **Si** / No
3. ¿Requiere uso de oxígeno suplementario >5 litros/min? **Si** / No
4. ¿El paciente presenta taquipnea (≥ 22 respiraciones/min)? **Si** / No
5. ¿Cuenta con Reacción en cadena de polimerasa Positiva? **Si** / No
6. ¿Cuenta con tomografía de tórax con CORADS >4? **Si** / No
7. ¿El patrón de afectación es en vidrio deslustrado +/- empedrado? **Si** / No ¿Cuál predomina?
8. ¿El grado de severidad tomográfico es >10/25 puntos en escala del INER? **Si** / No ¿Cuántos puntos? _____
9. ¿Tiene solicitados reactantes de fase aguda? **Si** / No
10. ¿La Proteína C Reactiva se encuentra elevada >1 mg/dL? **Si** / No ¿Cuánto? _____
11. ¿El dímero D se encuentra Elevado >1000 mcg/mL? **Si** / No ¿Cuánto? _____
12. ¿La deshidrogenasa láctica se encuentra >250U/L? **Si** / No ¿Cuánto? _____
13. ¿La velocidad de sedimentación globular se encuentra elevada para edad? **Si** / No ¿Cuánto? _____
14. ¿La Ferritina se reporta >500 ng/mL? **Si** / No ¿Cuánto? _____
15. ¿Presenta linfopenia <2000 células/mcL? **Si** / No ¿Cuánto? _____

Al seguimiento a los 5 días, 10 días o si se presentaba nueva eventualidad:

1. ¿Ha necesitado manejo avanzado de vía aérea? Si/No
2. ¿Ha presentado sangrado de tubo digestivo? Si / No
3. ¿La Proteína C Reactiva disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
4. ¿El dímero D se encuentra disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
5. ¿La deshidrogenasa láctica disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
6. ¿La velocidad de sedimentación globular disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
7. ¿La Ferritina se reporta disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
8. ¿Se ha elevado el recuento de linfocitos? **Si** / No ¿Cuánto? _____
9. ¿El paciente desarrolló Trombocitopenia severa (<50 000 células/mcL)? Si / **No** ¿Cuánto?

10. ¿El paciente desarrolló Neutropenia severa (<500 células/mcL)? Si / **No** ¿Cuánto?

11. ¿El paciente presentó tiene elevación de transaminasas >3 veces el límite superior de la normalidad? Si / **No** ¿Cuánto? _____
12. ¿El paciente se encuentra estable y puede egresarse a su domicilio? Si / No
13. ¿El paciente falleció por complicaciones de la neumonía atípica?

A su egreso:

1. ¿Condición de egreso del paciente? Mejoría / Defunción
2. ¿A los cuántos días de su ingreso fue dado de alta?
3. ¿La Proteína C Reactiva disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
4. ¿El dímero D se encuentra disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
5. ¿La deshidrogenasa láctica disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____
6. ¿La velocidad de sedimentación globular disminuyó? **Si** / No ¿Cuánto? _____

7. ¿La Ferritina se reporta disminuyó? Si / No ¿Cuánto? _____

8. ¿Se ha elevado el recuento de linfocitos? Si / No ¿Cuánto? _____

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Id	Nombr e	Edad	Sexo	FDx	FIS	FIP	PCR- I	ITxS /FIS	FEgr eso	PCR- F	DEIH	Alta
1												
2												
...												
2 0 0												

Claves

Id	Número de registro		
Nombre			
Edad			
Sexo	0 hombre	1 mujer	
FDx	Fecha de diagnóstico por PCR		
FIS	Fecha de inicio de síntomas		
FIP	Fecha ingreso a piso		
PCR-I	Niveles de PCR iniciales		
ITxS/FIS	Días de Inicio de tratamiento estándar respecto a síntomas		
FEgreso	Fecha de egreso hospitalario		
PCR-F	Niveles de PCR finales		
DEIH	Días de estancia intrahospitalaria		
Alta	1 mejoría	0 defunción	

3. Ejemplo de consentimiento informado para participación de protocolos

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL	
 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD	
Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)	
Nombre del estudio:	CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA CON LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN ADULTOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS-COV2 MODERADA-SEVERA
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	21.02.2022 Ciudad de México
Número de registro institucional:	3809
Justificación y objetivo del estudio:	<p>En esta pandemia, con los altos costos de hospitalización y de larga estancia intrahospitalaria, es necesario identificar factores o elementos para guiar e identificar un biomarcador en pacientes graves ante su elevación o con posibilidad de egreso hospitalario al disminuir, es un área en investigación.</p> <p>Objetivo: Determinar si los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa.</p>
Procedimientos:	Ninguno
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno, estudio sin riesgos
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribuir al seguimiento y pronóstico de pacientes hospitalizados por SARS-CoV2; no afectará física ni moralmente su persona
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados me permitirán establecer factores asociados a mortalidad y mejorar el seguimiento de pacientes graves, mantendré la confidencialidad de los datos e información recabada. No propongo ningún tratamiento fuera de los establecidos dentro del hospital durante esta pandemia, por ser un estudio no experimental retrospectivo
Participación o retiro:	Libre e independiente
Privacidad y confidencialidad:	De acuerdo a lo establecido en el CIOMS y la Ley General de Salud, ninguno de los datos que nos proporcione será difundido, aquellos datos personales serán omitidos o en siglas para evitar reconocimiento de identidad
Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto <u>participar</u> en el estudio.
<input checked="" type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigadora o Investigador Responsable:	GEORGINA SELENE MORALES GONZALEZ; Matrícula 9937 8432; correo drapertussis@yahoo.com.mx ; teléfono: 55 5639 5822; Especialidad: Medicina interna
Colaboradores:	ADRIANA MIGUEL ÁLVAREZ; Matrícula 9737 4522; correo adris.miguelita@gmail.com ; teléfono: 55 30805957; Licenciatura Médico Cirujano GREGORIO IGNACIO IBARRA; Matrícula 1031 3648; correo gregignacio@telmexmail.com ; teléfono: 55 1320 8090; Especialidad: Medicina Interna y Hematología
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del IMSS: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro", Calle Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 3100. Teléfono (55) 50 87 58-71, Correo electrónico: conbioeticahgr@gmail.com	



Nombre y firma del participante

Adriana Miguel Álvarez - Matrícula: 9737 4522
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

4. Cara de no inconveniencia del director de la unidad médica



HOSPITAL GENERAL REGIONAL 1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"
MEDICINA INTERNA

Ciudad de México, a 07 de enero de 2022.

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

ASUNTO: CARTA DE NO INCONVENIENTE.

A través de este medio hago constar que no existe inconveniente para la realización del proyecto de investigación "CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA CON LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN ADULTOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS-COV2 MODERADA-SEVERA", el cual se planea llevar a cabo en el Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la responsabilidad del **Dra. Georgina Selene Morales González** (médico no familiar, especialista en Medicina Interna, matrícula 9937 6432, adscrito a esta unidad), así como la **Dra. Adriana Miguel Álvarez** (médico residente de tercer año de la especialidad en Medicina Interna, con sede en este hospital, matrícula 97374522) y el **Dr. Gregorio Ignacio Ibarra** (médico no familiar, especialista en medicina interna y hematología, Jefe de servicio de Hematología, matrícula 10313648, adscrito a esta unidad) como investigadores secundarios.

Dicho estudio pretende evaluar si los niveles de proteína C reactiva tiene correlación con los días de estancia intrahospitalaria para dar seguimiento a los pacientes e identificar en quienes es seguro el egreso, para lo cual, se realizará un estudio observacional, de cohorte, retrospectivo, comparando aquellos pacientes adultos hospitalizados previamente por COVID-19 en esta unidad (durante su periodo como "hospital 100% COVID-19", entre el 2020 y 2021) y que, por cualquier enfermedad, se tomaron estudios séricos midieron los valores de proteína C reactiva al inicio o al final de su curso de enfermedad durante su hospitalización. El resultado primario es determinar si los niveles de proteína C reactiva se correlacionan con los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Neumonía atípica por SARS-CoV2 moderada a severa para el ingreso hospitalario.

Sin más por el momento, me despido agradeciendo de antemano la atención brindada y enviando un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

DR. ARTURO HERNÁNDEZ PANIAGUA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1

"DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

Agradecimientos:

Quiero agradecerle a mi hermosa madre, quien, pese a todas las adversidades y la enfermedad, sigue aquí conmigo, más fuerte que nunca y jamás dejó de apoyarme en la residencia, te amo mamá, gracias por todo tu apoyo incondicional.

Quien agradecerle a mi papá y mis hermanos que hemos sido un gran equipo en estos 5 pesados años y que me han apoyado siempre que lo necesite, gracias por todo, los amo.

A mi pareja, Felipe, por nunca soltar mi mano estos 4 años de residencia, que me ayudaste a ser mejor y siempre me apoyaste a seguirme superando a pesar de que eso significara menos tiempo de diversión, gracias por ser mi amigo y compañero de vida en estos 4 años de residencia y siempre hacerme reír, te amo.

A todos mis profesores y médicos que siempre estuvieron para enseñarme y ayudarme cuando estaba cansada de tanto trabajo, doctora Alvarado, Moctezuma por ser más que un adscrito, siempre fueron una luz en lo oscuro de la residencia y el COVID. A la Doctora Gina Morales porque además de ser mi tutora, fue una amiga en ese momento en que el mundo sería diferente si no me hubiera apoyado en aquella guardia.

A todo el equipo de hematología, doctor Gregorio (uncle Greg), doctora Jessi, Raquel, Luisa, Cindy, Teresa, gracias por haberme incluido en sus proyectos y permitirme crecer profesionalmente a su lado

Gracias a la doctora Edith Huerta y al doctor Luis Moreno por haber sido parte de mi formación como internista

Gracias a todos