UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

TÍTULO:
CREATINA CINASA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS CoV-2

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
FELIPE VICENTE VILLASEÑOR PÉREZ
Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad en Medicina Interna
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

TUTOR:
Humberto Gudiño Solorio
Médico especialista en Medicina Interna, adscrito al Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro". Mtro en educación, Mtro. en alta dirección, Doctorante en alta dirección en establecimientos de salud.
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2022

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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 DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

TÍTULO:

CREATINA CINASA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS CoV-2

PRESENTAN:
Felipe Vicente Villaseñor Pérez
Médico Residente de Medicina Interna
Matrícula: 9737 4722
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"
Teléfono: 55 21 51 17 65
Correo electrónico: felvillasenorp@gmail.com
Fax: Sin Fax

Médico: **Humberto Gudiño Solorio**
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" Sexo: Masculino
Grado máximo de estudios Doctorado en alta dirección en establecimientos de salud.
Matrícula: 9937 4966
Lugar de Trabajo: Hospital General Regional no. 1 "Dr. Caros Mac Gregor Sánchez Navarro
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"
Teléfono: 5525636748
Correo electrónico: humsugvan1981@hotmail.com

Fax: 5557144674

Número de Registro Institucional:
R-2022-3609-031
Ciudad de México, 2022

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN Salud

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 **CONBIOETICA 09 CEI 016 2017061**

FECHA **Jueves, 03 de noviembre de 2022**

Dr. HUMBERTO GUDI&O SOLORIO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CREATINA CINASA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS CoV-2** 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-2022-3609-031

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 hernandez paniagua
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3609

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

_____
DR ARTURO HERNANDEZ PANIAGUA
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA
DIRECTOR MEDICO DE HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1 "DR CALOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

_____
DRA TZEITHEL ATHENEA CASTILLO ALTAMIRANO
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

_____
DR ARTURO HERNANDEZ PANIAGUA
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA
DIRECTOR MEDICO DE HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO.1 "DR. CALOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

_____
DRA EDITH ALEJANDRA HUERTA ROMERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO 1. "DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

_____
DR HUMBERTO GUDIÑO SOLORIO
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
TUTOR DE TESIS

DR FELIPE VICENTE VILLASEÑOR PÉREZ
PRESENTA

INDICE

RESUMEN…….……..6

MARCO TEÓRICO……..7

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA…….,,….13

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN…….....13

JUSTIFICACIÓN……...…13

METODOLOGÍA……..….……..14

OBJETIVOS……..……..14

HIPÓTESIS……..……14

VARIABLES……..…15

POBLACIÓN DE ESTUDIO…….…….17

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA…….……..18

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN..19

MANIOBRAS PARA CONTROL DE SESGOS…….……20

ASPECTOS ÉTICOS…….……..…..21

RECURSOS……21

ANÁLISIS ESTADÍSTICO…….23

DISCUSIÓN……..…29

CONCLUSIONES……...…31

BIBLIOGRAFÍA…….…….……32

ANEXOS

-Cronograma de actividades…….…. 36
-Anexos pertinentes…….38
-Carta de consentimiento informado…….43
-Instrumentos de medición y recolección de datos…….……44
-Dictamen de aprobación de protocolo…… 46
-Agradecimientos……..47

Resumen

Antecedentes: La creatina cinasa (CK) es una enzima que se encuentra en el músculo esquelético, miocárdico y cerebro. La sociedad europea de neurología establece una elevación por encima de 200 UI/l.
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 en células alveolares tipo 2, endotelio, corazón, riñón y enterocitos.
Se clasifica desde infección asintomática hasta síndrome de distrés respiratorio severo, coagulopatía y falla multiorgánica.
Se han descrito en ensayos clínicos recientes asociación entre el incremento de niveles séricos de CK en individuos con enfermedad severa y mayor mortalidad comparado con aquellos que mantuvieron un nivel dentro de la normalidad. El mecanismo de daño descrito para que exista esta elevación de CK sérica es secundario a una invasión por las partículas virales al tejido muscular, generando lisis celular, liberando la enzima al espacio extracelular y por daño muscular inmunomediado.

Objetivo: Determinar si la creatina cinasa incrementada al ingreso hospitalario es un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV-2

Material y métodos: Estudio retrospectivo, evaluando niveles séricos de creatina cinasa al ingreso hospitalario en individuos con neumonía por SARS CoV-2. Población de estudio: Pacientes hospitalizados por neumonía por SARS CoV-2 diagnosticada con PCR de exudado nasofaríngeo, prueba rápida de antígeno sérico, tomografía sugerente de afección por SARS-CoV2 o clínica sugestiva

Recursos: Investigador principal y asesores, infraestructura hospitalaria, consentimientos informados, computadoras, impresora, sistema electrónico de laboratorio e imagen que se obtendrán por medio de información de expedientes clínicos, programa hospitalario de resultados de laboratorio y programa hospitalario de estudios de imagen.

Experiencia del grupo: primer proyecto de investigación de este grupo de investigadores como equipo

Palabras clave: SARS CoV-2, COVID 19, neumonía atípica, creatina cinasa, severidad, estancia hospitalaria, falla respiratoria, falla multiorgánica, mortalidad

Tiempo a desarrollarse: 8 meses aproximadamente

Marco Teórico

La creatina cinasa (CK) es una enzima que se encuentra en el músculo estriado esquelético, miocárdico y en el cerebro. Es un dímero compuesto por dos subunidades: M y B, cuya combinación da lugar a tres isoenzimas[1]:

1. BB o 1, que predomina en el tejido cerebral y supone el 90% del total de CK
2. MB o 2, predomina en el músculo cardíaco y representa el 40 a 50% del total de CK en el organismo.
3. MM o 3, que supone el 96% de la CK del músculo esquelético

Los niveles de CK varían de acuerdo con sexo y raza. Las razones posibles incluyen diferencias en masa muscular o masa corporal total y diferencias heredadas en la permeabilidad del sarcolema a la CK. También hay una disminución progresiva mientras la persona envejece. La federación europea de sociedades en neurología sugiere que la elevación de CK se define como el incremento 1.5 veces arriba del límite superior de la normalidad[1,2].

Su valor normal varía de acuerdo a laboratorios, pero oscila entre 55 a 170 U/l para hombre y 45 a 135 U/l para mujeres, aunque la sociedad Europea de neurología establece un punto de cohorte para daño muscular significativo por arriba de 200 U/l[1,3].

El Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus tipo 2 (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. 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[4,5].

Vías de señalización desencadenadas por SARS CoV-2

La proteína Spike se une al receptor de la ECA 2, favoreciendo la endocitosis del ácido ribonucléico (RNA) viral reconocido como patrón molecular asociado a patógeno (PAMPs), detectado por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluido en la familia de receptores tipo Toll (TLR); El RNA viral de SARS CoV-2 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)[6].

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[7].

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[8], por lo tanto es de esperar que las características y cuadro clínico ocasionado por este sea similar al observado con este primer virus mencionado.

Vía de Señalización IL-6/JAK/STAT

Descubierto como mediador primario de señalización intracelular inducido por interferón (IFN) 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 biológicos9. La familia JAK incluye 4 tirosin cinasas intracelulares: JAK 1, JAK2, JAK3 y TYK2 (proteína de tirosin cinasa 2), las cuales fosforilan y activan las vías de señalización mediadas por STAT[10].

Una de las mayores activadoras de esta vía es la IL-6, reportada dramáticamente incrementada en pacientes con COVID 19[9,11].

Se ha reportado como activadora de numerosos tipos celulares que expresan receptor glicoproteína gp130 y receptor de membrana de IL 6, promoviendo activación de señal JAK/STAT[12].

La IL-6 se produce por múltiples tejidos, y células como macrófagos activados, células musculares lisas y células endoteliales vasculares. Estimula producción de MCP–1, de los macrófagos para promover aterogénesis, incrementa la expresión de moléculas de adhesión celular y estimula la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares[13-15]. Es inducida por Angiotensina II, producto local de vasos inflamados dependiente de JAK/STAT. El Receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT1), activa la vía de señalización de JAK/STAT y promueve la producción subsecuente de IL-6[16,17].

La proteína Spike del SARS-CoV-2 produce regulación a la baja de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), llevando a una sobreproducción

de angiotensina II, incrementando la producción de IL-6 dependiente de AT1/JAK/STAT, y posteriormente, generando inflamación vascular y daño pulmonar asociado a estimulación del sistema renina-angiotensina[18].

La activación de STAT 3 se requiere para completar la inducción de la vía de NF-kB, al activarse induce múltiples enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La amplificación de IL-6 promueve la producción y secreción de citocinas proinflamatorias y reclutamiento de células mieloides y linfoides. También se ha encontrado que la metaloproteasa ADAMTS 17 media la transactivación del Factor de crecimiento epidérmico inducido por angiotensina en células musculares lisas[18-20].

Algunas enfermedades cardiovasculares pueden ser resultado de microangiopatía trombótica en pacientes con infección por SARS CoV-2, debido a incrementos de IL-6[21]. La activación de 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 estas señales produzca discapacidad de respuesta antiviral mediada, exacerbando la infección por SARS-CoV2, sin embargo, el bloqueo de entrada viral y la atenuación de la respuesta inflamatoria excesiva brinda una probabilidad para el manejo de pacientes con la infección[22].

Vía de señalización de NF-kB

Es un regulador crucial de respuesta innata y adaptativa que se encuentra dentro del citoplasma por proteínas inhibitorias (IkBs), estímulos celulares incluidos patógenos que inducen fosfo[7,23]rilación, ubiquitinización y degradación de las proteasas, promoviendo translocación nuclear de NF-kB, su activación ha sido reportada en inmunopatología inflamatoria del pulmón, inducida por partículas respiratorias virales, incluido SARS CoV.

Se ha demostrado en macrófagos de murino que la exposición de proteína Spike de SARS CoV induce una liberación masiva de Interleucina 6 (IL-6), y TNFa dependientes de tiempo y concentración. El NF-kB es requerido para la inducción de la IL-6 y TNF-alfa secundaria a la exposición de proteína Spike[24].

En la pandemia actual por COVID 19, iniciada en Wuhan, China, se ha desarrollado una crisis sanitaria mundial. En México se reportaron 954,010 pacientes que ameritaron hospitalización de 3,528,972 casos positivos por reacción en cadena de la polimerasa, con una tasa de mortalidad de 212.5 por cada 100,000 habitantes[25].

Las características clínicas de la infección por SARS-CoV 2 tiene presentación clínica desde paciente asintomático, hasta un síndrome de distrés respiratorio severo (ARDS), con insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca, coagulopatía, sepsis y falla multiorgánica, requiriendo manejo en una unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica. La CK es un marcador de daño muscular, se ha encontrado elevada en pacientes con enfermedad severa y que han fallecido, por lo tanto, puede ser utilizado como marcador pronóstico para indicar la severidad del cuadro clínico[3,30].

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.

Se han descrito hasta la fecha 3 grados de severidad de la infección clínica por SARS-CoV 2: enfermedad leve, enfermedad severa y enfermedad crítica, definidas por lo siguiente:

Enfermedad leve: paciente con saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO2)

>94% sin requerimiento de oxígeno suplementario.

Enfermedad severa: definida como paciente con SpO2 <94% al aire ambiente o requerimiento de oxígeno suplementario.

Enfermedad crítica: paciente con ventilación mecánica y/o membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), sepsis o choque séptico[27].

A nivel mundial, el sistema de salud resultó afectado por esta pandemia, debido a la alta tasa de hospitalización y servicios de unidad de cuidados intensivos, con pacientes graves que requirieron uso de ventilación mecánica invasiva, implicando el uso de medicamentos intravenosos como sedantes, vasopresores, relajantes musculares, entre otros que deben administrarse en dispositivos de bombas de infusión. De hecho, en un estudio observacional retrospectivo en Turquía, fue evaluada la tasa de mortalidad siendo reportada en 9.6% del total de los casos, llegando a la consideración de que existían limitaciones terapéuticas que en otros países han permitido mayor sobrevida[28].

Las probables causas por la que existe incremento de niveles séricos de CK en la

infección por SARS-CoV 2 se debe a una invasión al tejido muscular por parte del virus, generando lisis de algunas células musculares, liberando al espacio extracelular la enzima, y por daño muscular inmunológico[29].

En un estudio hecho en Valcamonica, Italia, donde se evaluaron 144 pacientes adultos con neumonía por SARS CoV-2, fue determinado que aquellos fallecidos como consecuencia de la enfermedad mostraban niveles de CK más altos comparados con pacientes que fueron dados de alta, en promedio 162 vs 92.5 UI/l, respectivamente[31].

En una cohorte de 799 pacientes adultos, Chen y cols. determinaron que las concentraciones elevadas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), creatinina, CK, deshidrogenasa láctica (DHL), troponina I, péptido natriurético N-Terminal (NT BNP) y dímero D se encontraron más elevados en pacientes fallecidos que en sobrevivientes[33].

En un metaanálisis de 14 estudios con 2,741 pacientes se tuvo como hallazgo, que la incidencia de la elevación de CK estaba asociada con mal pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV 2, con un odds ratio (OR) de 3.01 y $p < 0.001$. El efecto no varió con la edad, el sexo, antecedente de hipertensión arterial sistémica o diabetes. Se estableció sensibilidad de 24% y especificidad de 91%, confiriendo una probabilidad pretest de 49% de mal pronóstico[3].

En otro metaanálisis Kiss y cols. analizaron 78 estudios y se determinaron que el incremento de CK por arriba de 185 U/l se asoció con mayor mortalidad a comparación de valores menores, con un OR de 3.37 [Intervalo de confianza (IC) 1.87, 5.95)], $p<0.001$[32].

Qin y cols. publicaron en la revista Hypertension que hasta el 44% de pacientes con neumonía atípica severa por SARS-CoV 2 tuvieron incremento de CK por encima del límite superior a la normalidad[36].

En el metaanálisis realizado por Izacovich y cols, que incluyó 207 estudios, se observó que en pacientes adultos con neumonía atípica severa por SARS-CoV 2, fue observado un incremento de valores séricos de CK mayores de 185-200 UI/l comparado en pacientes con cuadros de menor severidad (11.5% vs 8.8%), así como en aquellos que fallecieron por la misma causa, en comparación con los sobrevivientes (28.1 vs 11.5%). También se ha descrito un incremento de casi tres

veces de valores de CK en pacientes con mal pronóstico (OR 2.87, IC 95% 1.80-4.57; p <0.00001). En un estudio pequeño de 82 pacientes se describe que el promedio de nivel sérico de CK en pacientes fallecidos fue de 373 UI/l, mientras que en sobrevivientes fue de 130 UI/l[34-44]. Otro metaanálisis que evaluó 19 estudios con resultados de laboratorio entre neumonía severa comparada con neumonía leve, se obtuvieron resultados de CK similares, con valores de 121.13 ± 115.63UI/l y 77.47 ± 56.26 UI/l respectivamente[45].

Zhou y cols. demostraron que de 116 pacientes adultos ingresados por neumonía leve y moderada por SARS-CoV 2, el 55.6% con niveles séricos iniciales de CK

>180 UI/l progresaron a neumonía severa, mientras que el 91.5% de los que tuvieron <180 U/l no progresaron dentro de los 14 días siguientes[46]. Otro estudio realizado en Alemania con 50 pacientes adultos determinó que los pacientes con neumonía que desarrollaron ARDS (n:24) tenían en promedio valores de CK de 245 UI/l, mientras que aquellos que no lo desarrollaron (n:26) contaban con valores promedio de CK de 134 UI/l[47]. Similares resultados se obtuvieron en Corea, con 110 pacientes evaluados que fueron clasificados en 2 grupos: severo (23 pacientes) y no severo (87 pacientes), donde los niveles de CK fueron de 152.2 ±182 UI/l y 95 ±145 UI/l respectivamente[48]. También se ha descrito como factor predictor de uso de ventilación mecánica comparado con pacientes que no requirieron[49].

A pesar de los estudios reportados previamente, hay metaanálisis publicados comparando alteraciones de laboratorio en pacientes con neumonía severa comparadas en pacientes con neumonía leve, sin evidenciar una asociación significativa con el incremento de la CK (p 0.053)[50,51]

Tratamientos actuales en el paciente hospitalizado con infección por SARS CoV-2

Debido a la respuesta inflamatoria exacerbada descrita en la fisiopatología inducida por el SARS CoV-2, existen algunas opciones terapéuticas cuya finalidad es inhibir esta respuesta inflamatoria para disminuir o evitar la progresión y por lo tanto las secuelas. Dentro de los fármacos utilizados existen los inhibidores de receptores de interleucina 6 como el tocilizumab, aprobado por la FDA y Cofepris, cuyo uso está aprobado en el síndrome de tormenta citocinas, sin embargo, aún se encuentra con un nivel de evidencia III con un grado de recomendación A para

su uso en la infección por SARS CoV-2, por lo que aún son importantes más ensayos clínicos que evalúen la eficacia.

Otros medicamentos incluyen inhibidores de tirosina cinasa Janus 1 y 2 como el ruxolitinib y baricitinib, utilizados en síndromes mieloproliferativos como mielofibrosis y policitemia vera, y en enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, han reportado atenuar la respuesta inflamatoria asociada a la liberación masiva de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, siendo propuestos como posible tratamiento en pacientes con infección por SARS CoV-2, con un metaanálisis reciente en donde el ruxolitinib demostró disminuir el tiempo de ventilación mecánica, hospitalización, necesidad de fármacos vasopresores y disminución en la mortalidad a 28 días, con OR de 1.48, IC 95% y p 0.45), con un total de 168 pacientes, por lo que aún requiere más estudios de investigación para establecer una población significativa[52].

Como pilar fundamental siendo presentado en el estudio Recovery presentado por el New England Journal of Medicine, el glucocorticoide dexametasona el cual actúa a nivel intracelular a través del receptor nuclear de glucocorticoides, que transcribe de manera positiva o negativa elementos de respuesta a glucocorticoides, desencadenando efectos inmunológicos, metabólicos, neurales y cardiovasculares de manera transitoria por retroalimentación negativa, éste glucocorticoide sintético se estableció a una a dosis de 6 mg cada 24 horas por un plazo de 101 días, en donde se evidenció un decremento de la mortalidad de 22.9% en el grupo de tratamiento contra el grupo placebo, con tasa ajustada de edad de 0.83, intervalo de confianza de 95% con p significativa (<0.001), especialmente en los pacientes que ameritaron oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica invasiva[53-55].

Planteamiento del problema

Identificar una asociación entre los niveles séricos de creatina cinasa (CK) y la gravedad de la infección por SARS CoV 2, independientemente de la edad, sexo, comorbilidades, y otros factores

Pregunta de investigación:

¿La creatina cinasa es un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV-2?

Justificación

Debido a la pandemia actual por SARS-CoV 2 que inició en Wuhan, China, ha habido una gran cantidad de casos, entre ellos casos con neumonía atípica clasificada como severa o crítica, requiriendo manejo con ventilación mecánica invasiva e incluso en unidades de cuidados intensivos.

Se realizará este estudio para determinar si los niveles séricos elevados de CK pueden ser utilizados como predictor de mortalidad en aquellos pacientes que al ingreso a la sala de hospitalización hayan sido considerados con estado salud muy delicado a grave. Esto, con la finalidad de identificar oportunamente aquellos pacientes y dar manejo en una unidad de cuidados intensivos, para mayor vigilancia y evitar desenlaces fatales

Ya con lo previamente expuesto entre la asociación entre CK y cuadros graves o mortalidad, se determinará la probabilidad de aplicarse en pacientes de nuestro medio hospitalario, debido a que los estudios previamente comentados son pacientes de características sociodemográficas diferentes (anglosajones, europeos y orientales en su mayoría) a la que se pretende evaluar.

METODOLOGÍA

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Determinar si a creatina cinasa incrementada al ingreso hospitalario es un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía con SARS CoV-2

Objetivos secundarios:

1. Describir las características epidemiológicas de la población en estudio
2. Determinar el promedio de días de evolución al ingreso hospitalario
3. Determinar la prevalencia de neumonía crítica
4. Determinar la mortalidad hospitalaria por neumonía por SARS CoV-2
5. Determinar los factores predictores clínicos y bioquímicos de muerte

6. Determinar los factores predictores clínicos y bioquímicos de ventilación mecánica
7. Realizar curvas ROC para determinar los puntos de corte de los biomarcadores que muestren significancia clínica y estadística
8. Realizar curva ROC para determinar el punto de corte de creatina cinasa que pudiera ser predictor de muerte
9. Realizar un análisis multivariado de los factores que puedan influir en la mortalidad hospitalaria

Hipótesis

La creatina cinasa incrementada al ingreso hospitalario es un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV-2

Tipo de estudio

- Retrospectivo

Variables

- Independientes:
- Valores séricos de creatina cinasa
- Valores séricos de otros biomarcadores (LDH, creatinina, Dímero D)
- Edad
- Sexo
- Comorbilidades:
    1. Obesidad
    2. Sobrepeso
    3. Cardiopatía crónica
    4. Neumopatía crónica
    5. Nefropatía crónica
    6. Tabaquismo

<u>Variables dependientes</u>

- Mortalidad de pacientes con neumonía por SARS CoV-2
- Días de estancia hospitalaria

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN	CARACTERÍSTICAS
Edad	**Conceptual**: tiempo que ha vivido un ser vivo contando desde su nacimiento **Operacional**: Medida en años	**Tipo:** cuantitativa de razón **Indicador:** años cumplidos
Sexo	**Conceptual:** condición orgánica que distingue a los machos de las hembras **Operacional:** mujer u hombre de acuerdo al registro en expediente clínico	**Tipo:** cualitativa dicotómica **Indicador:** Hombre o mujer
Creatina cinasa	**Conceptual:** enzima que se encuentra en músculo esquelético, cardiaco y cerebro (valor normal 38 – 308 U/L) **Operacional:** Medición cuantitativa con valores estandarizados del laboratorio del HGR	**Tipo:** Rango normal entre 38 – 308, Elevada si mayor a 320 UI/L **Indicador**: Cuantitativa continua

Deshidrogenasa láctica	**Conceptual:** Enzima cuyo aumento sérico se relaciona con destrucción o proliferación celular en caso de infecciones, tumores, inflamación, valores normales 135-214 U/L **Operacional**: Medición enzimática colorimétrica, calculada con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Marcador de destrucción celular	**Tipo:** Rango **normal** entre 135 y 214 U/L. **Elevada** si: >250 U/L **Indicador:** Cuantitativa continua
Creatinina sérica	**Conceptual:** compuesto orgánico a partir de la degradación de creatina proveniente de los músculos y que normalmente filtran los riñones excretándolos por la orina, valor normal <1.2 mg/dL, marcador de daño renal **Operacional**: Medición enzimática colorimétrica con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Marcador de daño renal agudo.	**Tipo:** Rango normal **< 1.2 mg/dL o menos de 1.5 veces el valor basal** en daño crónico irreversible **Indicador:** Cuantitativa continua
Dímero D	**Conceptual**: 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 **Operacional:** Medida por **Turbometría**, con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Uso como marcador de inflamación, coagulación y severidad en infección por SARS-CoV2	**Tipo:** Rango **normal** entre 0-0.5 mcg/mL, **Elevado** si >1 mcg/mL **Indicador:** Cuantitativa continua

Sobrepeso	**Conceptual:** Acumulación anormal y excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud, determinada por índice de masa corporal (IMC) 25-29.9 kg/m2 **Operacional:** Determinada por índice de masa corporal entre 25 y 29.9 kg/m2 como	**Tipo:** IMC por Peso y talla. **Rango 25-29.9 kg/m2** Peso **normal** de 18.5 a 24.9 kg/m2 **Indicador**: Cualitativa nominal

	posible factor de riesgo de complicaciones	
Obesidad	**Conceptual:** Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud determinada por IMC ≥30 kg/m2 **Operacional**: Determinada por índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m2 como posible factor de riesgo de complicaciones	**Tipo:** IMC por Peso y talla. **Rango >30 kg/ m2** Peso **normal** de 18.5 a 24.9 kg/m2 **Indicador:** Cualitativa nominal
Cardiopatía isquémica crónica	**Conceptual**: 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 **Operacional:** Determinada por el antecedente de infarto del miocardio (>3 meses), angina, cirugía de revascularización con o sin consumo de medicamentos para falla cardiaca o cardiopatía isquémica	**Tipo: Si/No** tiene antecedente (s) Indicador: Cualitativa dicotómica
Neumopatía crónica	**Conceptual:** Afección persistente del componente de la vía respiratoria baja que incluye vía aérea o parénquima pulmonar, que incluye enfermedades restrictivas u obstructivas. **Operacional**: 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	**Tipo: Si/No** tiene antecedente(s) Indicador: Cualitativa dicotómica

Nefropatía crónica:	**Conceptual:** Alteración de la función renal con <60 ml /min de tasa de filtrado glomerular o alteración determinada por estudio de imagen o histopatológico por 3 meses o más	**Tipo: Si/No** tiene antecedente(s) **Indicador**: Cualitativa dicotómica

	Operacional: antecedente de enfermedad renal crónica determinada por la definición, con o sin uso de terapia sustitutiva de la función renal incluyendo trasplante renal	
Tabaquismo:	**Conceptual:** Trastorno relacionado con el tabaco, con tolerancia, dependencia o adicción al tabaco por al menos 12 meses **Operacional:** Consumo de cigarrillo activo a razón 3 o más cigarrillos al día por más de 1 año por riesgo cardio-vascular o índice tabáquico >10 paquetes/año	**Tipo: Si/No** fuma 3 o más cigarrillos al día por más de 1 año **o** **Si/No** tiene índice tabáquico >10 paq/año **Indicador:** Cualitativa dicotómica
Variables dependientes		
Días de estancia hospitalaria	**Conceptual:** Días que está un paciente en cama censable de unidad hospitalaria **Operacional:** 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	**Tipo:** De 0-5 días, de 6 a 10 días, 11 a 15 días, > 15 días **Indicador:** Cuantitativa de intervalo
Mortalidad	**Conceptual:** Cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o encefálicas **Operacional:** Defunción relacionada a la infección por SARS CoV-2 o por complicaciones secundarias a ésta.	**Tipo: Si/No** defunción como consecuencia de la infección por SARS CoV-2 Indicador: cualitativa dicotómica

Población de estudio

El presente estudio se realizará en población del Hospital General Regional no. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” de la Ciudad de México, que estuvo

hospitalizada por neumonía por SARS CoV-2 moderada a grave desde la semana epidemiológica 25 a 35 del año 2020 de acuerdo al reporte epidemiológico local.

Se incluirán 204 pacientes, mayores de 18 años de edad que fueron admitidos en el hospital con diagnóstico de neumonía atípica por SARS-COV 2 confirmado por prueba de reacción en cadena de polimerasa en muestra de exudado nasofaríngeo o anticuerpos séricos o por alta sospecha (clínica + estudio tomográfico), con uso de oxígeno suplementario.

Cálculo de tamaño de muestra

Se calculó una muestra total de 204 pacientes con un intervalo de confianza de 90%, con margen de error de 5%, correspondiendo a puntuación z de 1.65, con criterios de neumonía por SARS - CoV 2 moderado a grave, con base a la casuística de esta unidad de un total 620 pacientes del periodo de tiempo de la tercera semana del mes de junio a la segunda semana del mes de agosto del 2020 (semanas 25 a 35 de reporte epidemiológico). Los pacientes se encuentran en un rango de edad entre 18 a 75 años que fueron ingresados al hospital con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV 2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), anticuerpos ó alta sospecha clínica (clínica, analítica y radiológica, con menos de 2 semanas de inicio de sintomatología

Fórmula para el cálculo de muestra

$$\boldsymbol{SS} = \frac{((\boldsymbol{t}^2)(\%\boldsymbol{prevalencia})(\mathbf{1} - \%\boldsymbol{prevalencia})}{\boldsymbol{e}^{\mathbf{2}}}$$

Donde:

SS: Tamaño de muestra
T: coeficiente para intervalo de confianza
%: Porcentaje
e: rango de precisión

Criterios de inclusión

Expedientes clínicos que cumplan con:

a) **Clínica: Pacientes con uso de** oxígeno suplementario mayor a 3 litros por minuto (Fracción inspirada de Oxígeno 30%).

b) **Radiológica:** Imagen por tomografía altamente sugestiva de neumonía por COVID sugerida por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) (CORADS >4)

c) **Laboratorio:** Prueba rápida para detección de COVID-19 ó prueba de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) reactiva para SARS CoV 2

Criterios de exclusión
Expedientes clínicos que cumplan con:

- Edad menor a 18 años
- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión

Criterios de eliminación

- Alta voluntaria o traslado a otras unidades hospitalarias.

Maniobras para control de sesgos

Sesgo de información y de instrumentos de medición: Para evitar este tipo de sesgo, se realizó revisión del método o ensayo para la cuantificación de resultados de laboratorio, con intervalos de mediciones de aproximadamente cada 5 a 10 días como máximo para cada reactivo.

Sesgo de selección: se estableció su control al no agregar a pacientes que no cumplan los criterios de inclusión, independientemente de la calidad de su egreso de este nosocomio, considerando el estado de salud inicial de los pacientes de acuerdo a las guías o escalas de valoración, siendo identificados como casos de neumonía moderada o grave y por tanto, justificara o ameritara ingreso hospitalario, por lo que aquellos pacientes ingresados como cuadros leves, no se incluirán o se eliminarán, ya que produciría su sesgo sobreestimando supervivencia y en realidad se trata de pacientes que no deberían ser ingresados.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, el riesgo de pérdidas de seguimiento es nulo.

Sesgo de memoria: importante en este tipo de estudio, sin embargo, los pacientes fueron incluidos en una base de datos en la que se iban agregando al ingresarse, con actualización de datos durante días de estancia hospitalaria, por lo tanto, no existe pérdida de datos y aquellos individuos que no tengan la información completa no serán considerados dentro del estudio.

Sesgo de detección: Se presentaron cambios debido a otras investigaciones que se desarrollaron en el año de la investigación relacionadas a infección por SARS-CoV 2, en este caso únicamente se consideraron datos completos que permitan clasificar a la población de manera homogénea con diferentes escalas pronósticas.

Sesgo de evaluación inicial

Es poco probable debido a que la base de datos no se completó orientada en este protocolo, si no donde se reportaron los casos obtenidos al momento del ingreso hospitalario mientras la unidad era un hospital 100% COVID, posteriormente obteniendo los datos para los fines actuales de la investigación.

Sesgo de falta de representatividad a la población:

Se especificará que el estudio es para la unidad hospitalaria, por lo que se consideran las estadísticas de esta, siendo los datos proporcionados por el servicio

de epidemiología del Hospital, de la semana 25 a la semana 35 del año 2020. La muestra fue calculada a partir de la población total

Recursos

Recursos humanos

- Investigador principal y asesores
- Pacientes hospitalizados del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.

Recursos físicos

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

Recursos materiales:

- Computadoras, impresora, hoja de recolección de datos, 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”.

Aspectos éticos

Todos los pacientes incluidos en este protocolo contienen consentimiento informado del ingreso hospitalario, siendo un estudio retrospectivo con recolección de datos obtenidos del expediente clínico, sistemas electrónicos de resultados de estudios de laboratorio y de estudios de gabinete, protegiendo la privacidad y dignidad del paciente de acuerdo con los códigos y declaraciones bioéticas siguientes.

Declaración de Helsinki

El objetivo principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, así como comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Este proyecto de investigación médica no tiene intervención directa en humanos, sin embargo, se debe respectar el derecho de los participantes en la investigación, protegiendo su integridad y confidencialidad de toda la información relacionada al paciente. El consentimiento informado en este caso no requiere justificación de ninguna intervención, ya que se trata de un estudio retrospectivo y por lo tanto los pacientes no se someterán a ninguna intervención, riesgo o costo no establecidos previamente por los estándares de salud.

Declaración de Belmont

El Decreto Sobre Investigación Nacional se convirtió en ley el 12 de julio de 1974, estableciendo que los principios éticos básicos de respeto a las personas, la

beneficencia y justicia deben ser protegidos. En el caso de este estudio, se consideran los principios generales de la conducta de investigación cuyos requisitos son: a) consentimiento consciente, siendo innecesario en este caso debido a la naturaleza del estudio, ya que se trata de un estudio retrospectivo y no requiere intervención futura alguna (intervenciones diagnóstico-terapéuticas), únicamente se considerará el consentimiento de hospitalización al ingreso, solicitado en toda unidad de salud; b) evaluación de riesgo/beneficio y selección de sujetos de investigación, no tiene ningún papel en este caso debido a que no hay ningún riesgo para el paciente, ya que se tomarán a consideración los datos proporcionados en el expediente clínico y bases de datos de resultados de estudios de laboratorio y de gabinete, mientras que el beneficio será encontrar si el incremento de niveles séricos de creatina cinasa nos es útil para la atención y el pronóstico de los pacientes 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 sea expuesta, o que particularmente se expresa en este estudio, donde la información será manejada de manera objetiva y únicamente entre investigadores.

Código de Núremberg

Se establecen 10 puntos esenciales para la investigación, de los cuales se consideran en aquellos apegados al tipo de estudio que será llevado 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 de 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 humana del problema; así mismo se protege al individuo, evitando la incapacidad o muerte producida por el estudio, el cual no es experimental y se lleva a cabo por personal calificado y asesores en el área, además de que el individuo se encuentra en libertad, sin ameritar nuevas intervenciones debido a que no es estudio experimental. El código establece que no hay justificación para terminarlo, ya que no afecta a ningún individuo.

Ley General de Salud

De acuerdo a ésta en su artículo 192 fracción VII. En toda investigación en la que l ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio de 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 se les deberán proporcionar todos los elementos para decidir su participación, el cual es necesario si es un tipo de

investigación experimental. En este estudio no es necesario el consentimiento debido a tratarse de un estudio retrospectivo con recolección de datos de situaciones pasadas, las cuales se analizarán de manera profesional protegiendo la dignidad de información personal

En conclusión, debido a que en el estudio no habrá intervenciones directas a futuro sobre seres humanos, se trata de un estudio sin riesgo éticamente, que busca un beneficio en la atención de la comunidad.

Con respecto a la base de datos, únicamente se tomaron en cuenta pacientes que estuvieron a cargo del servicio de medicina interna del hospital, para reconocer aspectos clínicos necesarios del expediente médico quienes fueron egresados por el mismo servicio por mejoría o por defunción, eliminando aquellos pacientes que fueron trasladados a otra unidad para evitar el sesgo de pérdida de datos con la finalidad de disminuir sesgos de observación, garantizando una población homogénea de acuerdo con criterios de inclusión y el tipo de población de interés. Considerando pacientes con neumonía moderada a grave,

Análisis estadístico

De acuerdo a las variables previamente establecidas en la población a estudiarse, y tratándose de un estudio retrospectivo se valorará la correlación que existe entre la neumonía por SARS CoV-2 y las variables dependientes y a su vez, ver si existen diferencias para éstas con las variables independientes. Se analizarán medidas de tendencia central, medidas de dispersión, frecuencias, forma y distribución a través del programa STATA para realizar dicho análisis y establecer las diferencias de manera objetiva, para valorar diferencias significativas entre una y otra variable independiente con respecto a una dependiente.

Características descriptivas de la muestra analítica (n=204)

Variables independientes	Media o proporción
Días de estancia hospitalaria	10.57
Condición al egreso hospitalario (mortalidad)	41.46%
Variable dependiente	
Creatina Cinasa	185.98
Covariables	
Edad	52.75
Sexo (hombres)	71.29%
Deshidrogenasa láctica	442.34
Dímero D	3.13
Creatinina sérica	1.10
IMC	
Normal	19.14%
Sobrepeso	41.15%
Obesidad	39.71%
Cardiopatía Crónica	3.83%
Neumopatía Crónica	5.74%

Nefropatía Crónica	1.91%
Tabaquismo	11.48%

Figura 1. Número de muestra y media de valores de características demográficas (edad y sexo), mortalidad peso corporal, comorbilidades y factores de riesgo expresados en porcentaje en porcentaje, resultados de estudios de laboratorio (creatina cinasa, dímero D, deshidrogenasa láctica), y días de estancia hospitalaria en valor numérico).

Resultados

Se analizó una muestra de 204 individuos en donde el 71.29% fueron hombres (n=145) y el 28.71% fueron mujeres (n=59), con edad promedio de 52 años. Se analizaron otras variables (tabla 1) como índice de masa corporal, resultando 19.14% de la población dentro del peso normal (n=39), 41.15% con sobrepeso (n=84) y 39.71% con obesidad (n=81). En cuanto a otras comorbilidades se encontró 3.83% (n=8) con cardiopatía crónica, 5.74% (n=12) con neumopatía crónica y 1.91% (n=4 con nefropatía crónica). 11.48% (n=23) contaban con antecedente de tabaquismo. En cuanto a valores promedio de resultados de laboratorio se encontró que la media de creatina cinasa fue de 185.98 UI/L, mientras que de dímero D fue de 3.18 mcg/L y valores de creatinina sérica de 1.10 mg/dL.

Se evidenció que el 41.46% (n=85) de la población falleció durante el estudio, con una media de estancia hospitalaria de 10.57 días (rango 2 – 27 días).

Se realizaron varios análisis, entre ellos el coeficiente de correlación de Pearson en cuanto a creatina cinasa y días de estancia hospitalaria, encontrando en este estudio un coeficiente de 0.0258. El significado denota que a mayor valor de creatina cinasa, mayor es la estancia hospitalaria, lo cual es esperado, sin embargo, el coeficiente no es significativo por un valor de p de 0.7399 (figura 2)

	deih	ckl
deih	1.0000	
ckl	0.0258 0.7399	1.0000

Figura 2. Correlación de Pearson con valores de creatina cinasa y días de estancia hospitalaria. P de 0.7399.

Al realizar en análisis con variables dicotómicas, se establece un valor de -0-0531, lo cual significa que se correlacionan negativamente los valores de creatina cinasa y los días de estancia hospitalaria, con p no significativa (figura 3).

	deih_di	ck_di
deih_di	1.0000	
ck_di	-0.0531 0.4452	1.0000

Figura 3. Coeficiente de correlación con variables dicotómicas.

Al realizar en análisis con regresión lineal con variables continuas y sin variables de ajuste, se tuvo como resultad un coeficiente positivo de 0.0005722, indicando que ante una unidad más de creatina cinasa, los días de estancia hospitalaria aumentarían en 0.0005722 días, sin embargo esta asociación no es significativa, ya que se obtuvo con un valor de p de 0.740 (figura 4).

Source	SS	df	MS
Model	3.82005073	1	3.82005073
Residual	5734.174	166	34.5432168
Total	5737.99405	167	34.3592458

Number of obs	=	168
F(1, 166)	=	0.11
Prob > F	=	0.7399
R-squared	=	0.0007
Adj R-squared	=	-0.0054
Root MSE	=	5.8773

deih	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
ck1	.0005722	.0017207	0.33	0.740	-.002825	.0039694
_cons	10.71989	.5568547	19.25	0.000	9.620464	11.81932

Figura 4. Regresión lineal con variables continuas y sin variables de ajuste comparando días de estancia hospitalaria con niveles de creatina cinasa.

Al realizar la regresión lineal con variables continuas y variables de ajuste se encontró que el signo de la variable de creatina cinasa es positivo, sin lograr significancia del 5% (p=0.876), tampoco se reporta significancia estadística en las demás covariables (figura 5.)

deih	Coef.	Std. Err.	t	P>|t|	[95% Conf.	Interval]
ck1	.0003013	.0019203	0.16	0.876	-.0034922	.0040948
edad	.0175059	.0416527	0.42	0.675	-.0647785	.0997904
sexo	.776122	1.056876	0.73	0.464	-1.311725	2.863969
dhl1	.0052312	.0031903	1.64	0.103	-.0010712	.0115337
dd1	-.0357258	.0656098	-0.54	0.587	-.1653373	.0938856
cre1	-1.008486	1.117395	-0.90	0.368	-3.215887	1.198914
grado						
Sobrepeso	.3190507	1.311082	0.24	0.808	-2.270976	2.909077
Obesidad	-.7694259	1.373183	-0.56	0.576	-3.482133	1.943281
Cardiopatía	.3467713	2.689771	0.13	0.898	-4.96684	5.660383
Neumopatía	.3958543	1.999768	0.20	0.843	-3.554664	4.346372
tabaquismo	-2.103104	1.316629	-1.60	0.112	-4.704088	.4978804
Nefropatía	2.163607	11.19777	0.19	0.847	-19.95745	24.28466
_cons	8.615476	2.707767	3.18	0.002	3.266315	13.96464

Figura 5. Regresión lineal con variables continuas y variables de ajuste.

Tratándose de un estudio retrospectivo, es muy baja la probabilidad de sesgos de selección, memoria o confusión. Sin embargo, se han tomado en cuenta para aumentar la validez interna del estudio.

Se realizó regresión logística sin variables de ajuste mostrando que la posibilidad de tener una estancia hospitalaria extendida (>10 días), es de 21% (1 – 0.79), menor si se tiene un nivel de creatina cinasa alta comparada con creatina cinasa normal, sin embargo esta asociación no es significativa y de hecho es un resultado no esperado, ya que se esperaría que aumentara de acuerdo a los otros análisis.

Regresión logística con sexo y edad con variables de ajuste

Se muestra que la posibilidad de tener una estancia hospitalaria extendida es 17% (1 – 0.83) menor si se tiene un nivel de creatina cinasa alta comparada con creatina cinasa normal, sin embargo, esta asociación no es significativa y se trata de un resultado no esperado, ya que se esperaría que incrementara dicha posibilidad (figura 6).

Logistic regression		Number of obs	= 208
		LR chi2(3)	= 0.66
		Prob > chi2	= 0.8835
Log likelihood = -143.50019		Pseudo R2	= 0.0023

deih_di	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
ck_di	.8300351	.2555775	-0.61	0.545	.4539433	1.517719
sexo	1.144645	.3551785	0.44	0.663	.6230843	2.102786
edad	1.001028	.0117222	0.09	0.930	.9783147	1.024269
_cons	1.101122	.7698267	0.14	0.890	.2797276	4.334464

Figura 6. Regresión logística con respecto a sexo y edad como variables de ajuste con respecto a los valores de creatina cinasa.

Al incluir todas las variables previamente mencionadas, se obtiene un valor de coeficiente menor a 1 lo que indica que la creatina cinasa es un factor protector, siendo contraintuitivo para la hipótesis del estudio. A continuación, se muestra en la siguiente tabla (figura 7).

```
Logistic regression                               Number of obs     =        209
                                                  LR chi2(10)       =      11.29
                                                  Prob > chi2       =     0.3352
Log likelihood = -138.81731                       Pseudo R2         =     0.0391
```

deih_di	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
ck_di	.6810054	.228064	-1.15	0.251	.3532555	1.312841
dhl_di	2.18428	1.130569	1.51	0.131	.7920123	6.023998
dd_di	1.5236	.4627008	1.39	0.166	.8401758	2.762941
cre_di	.2638955	.159774	-2.20	0.028	.0805521	.8645439
Cardiopatía	.6856428	.5223432	-0.50	0.620	.1540378	3.051888
Neumopatía	1.291669	.8245228	0.40	0.688	.3696548	4.513427
Nefropatía	2.466539	2.88148	0.77	0.440	.2498566	24.34923
tabaquismo	.5934901	.2739551	-1.13	0.258	.2401589	1.466656
grado						
Sobrepeso	1.09036	.4429336	0.21	0.831	.4918006	2.417413
Obesidad	.8809484	.360723	-0.31	0.757	.394828	1.96559
_cons	.6830681	.4148507	-0.63	0.530	.2077305	2.246094

Figura 7. Regresión logística que evalúa días de estancia hospitalaria de acuerdo a creatina cinasa y con las demás variables independientes.

Hasta ahora se concluye que los modelos de regresión lineal y correlación de Pearson no muestran una asociación significativa entre días de estancia hospitalaria y creatina cinasa. De hecho ambos modelos (lineal y logístico) muestran resultados contrarios a lo esperado.

Variable dependiente de condición al egreso

Sólo se corren regresiones logísticas dado que las variables son dicotómicas.

Regresión logística con creatina cinasa sin variable de ajuste

De acuerdo a la siguiente tabla (figura 8), los pacientes con creatina cinasa elevada tienen 59% (1 – 0.4) menos posibilidad de morir comparado con las personas que tienen creatina cinasa normal. Lo cual no es lo esperado de acuerdo a los objetivos.

```
Logistic regression                               Number of obs     =        205
                                                  LR chi2(1)        =       8.01
                                                  Prob > chi2       =     0.0047
Log likelihood = -135.08748                       Pseudo R2         =     0.0288
```

mortalidad	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
ck_di	.4148936	.1299614	-2.81	0.005	.2245464	.7665974
_cons	1.307692	.3406866	1.03	0.303	.784777	2.179038

Figura 8. Regresión logística con creatina cinasa y mortalidad sin variables de ajuste

Al realizar el análisis incluyendo todas las variables de ajuste (edad, sexo, comorbilidades, estudios de laboratorio), se establece que los pacientes con creatina cinasa elevada tienen 57% (1 – 0.43) menos posibilidades de fallecer comparado con aquellos que tienen creatina cinasa normal o moderada, lo cual es intuitivo, ya que no es esperado de acuerdo con los objetivos iniciales.

Se concluye que, de acuerdo con los objetivos planteados en el protocolo, los resultados de las estimaciones son los no esperados (figura 9.)

```
Logistic regression                               Number of obs     =        205
                                                  LR chi2(10)       =      24.86
                                                  Prob > chi2       =     0.0056
Log likelihood = -126.66353                       Pseudo R2         =     0.0894
```

mortalidad	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>|z|	[95% Conf.	Interval]
ck_di	.4346765	.1491903	-2.43	0.015	.2218276	.8517592
dhl_di	2.500608	1.509689	1.52	0.129	.7658624	8.164704
dd_di	.8229118	.2615463	-0.61	0.540	.441383	1.534232
cre_di	3.787559	2.740982	1.84	0.066	.9169834	15.64434
Cardiopatía	2.865677	2.531098	1.19	0.233	.5074657	16.18258
Neumopatía	2.361112	1.598863	1.27	0.205	.6261992	8.902678
Nefropatía	1.222125	1.667635	0.15	0.883	.0842597	17.72604
tabaquismo	2.051671	.9565711	1.54	0.123	.8227041	5.116488
grado						
Sobrepeso	.8865922	.3812155	-0.28	0.780	.381703	2.059312
Obesidad	1.162538	.4986748	0.35	0.726	.5015117	2.69484
_cons	.4552373	.3094778	-1.16	0.247	.1201094	1.725435

Figura 9. Regresión logística de asociación de mortalidad con variables de ajuste

Se realizó una curva ROC para valorar sensibilidad y especificidad, con un área bajo la curva de 0.6914, con curva más cercana a 45°, lo que indica que es un modelo con baja sensibilidad y especificidad. Si estuviera cercana a 1 ocurriría lo contrario. En la gráfica mientras más alto sea el valor del área bajo la curva, sería mejor el modelo (figura 10).

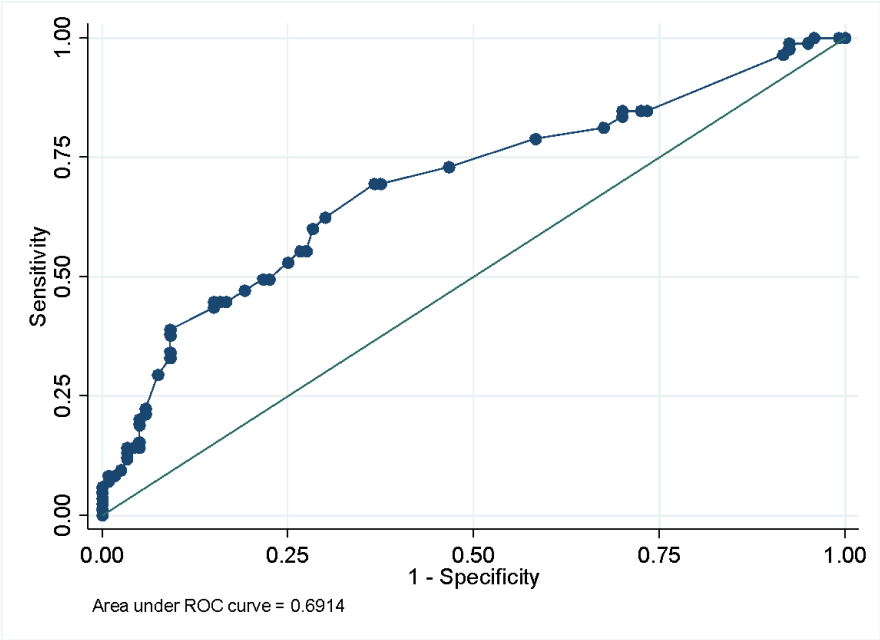


Figura 10. Curva ROC evidenciando baja sensibilidad y especificidad de acuerdo con el estudio.

Análisis y discusión

Se recolectó un total de 204 pacientes que ingresaron en el periodo de la semana epidemiológica 25 a 35 del 2020, donde encontramos un total de 204 pacientes, de los cuales 71.29% fueron hombres (n=145) y el 28.71% fueron mujeres (n=59), con edad promedio de 52 años (rango de 18 a 75 años). Se analizaron variables que pudieran contribuir al desenlace como cardiopatías, nefropatías, neumopatías, tabaquismo, sobrepeso y obesidad encontrándose la prevalencia descrita de la siguiente forma: índice de masa corporal con siguientes valores: 19.14% de la población dentro del peso normal (n=39), 41.15% con sobrepeso (n=84) y 39.71% con obesidad (n=81), 3.83% (n=8) con cardiopatía crónica, 5.74% (n=12) con neumopatía crónica y 1.91% (n=4) con nefropatía crónica). 11.48% (n=23) contaban con antecedente de tabaquismo. Se utilizó el programa STATA para realizar el análisis.

Al analizar los resultados de laboratorio obtenidos en esta población se encontró que la media de creatina cinasa fue de 185.98 UI/L, mientras que de dímero D fue de 3.18 mcg/L, valores de creatinina sérica de 1.10 mg/dL y de deshidrogenasa láctica fue de 442.34 UI/L

Posteriormente se realizaron análisis de correlación de Pearson en cuanto a valores de creatina cinasa y días de estancia hospitalaria, con variables continuas y variables dicotómicas obteniendo valores de 0.0258 y -0.531, respectivamente. El primero significa que a mayor creatina cinasa, mayores serán los días de estancia hospitalaria, el cual es esperado, sin embargo, el valor de p obtenido de 0.7399 no cuenta con significancia estadística. En el segundo caso, hay correlación negativa entre los valores de creatina cinasa elevados y los días de estancia hospitalaria, siendo contrario al primer resultado, sin embargo, al ser una correlación pequeña, no se considera significativa.

Al realizar el análisis del objetivo principal en donde se correlaciona el nivel elevado de CK y la mortalidad, se obtienen una correlación negativa, tratándose de resultados no esperados, a comparación de lo que se menciona en la literatura.

Al realizar la correlación de variables descritas y días de estancia hospitalaria en el modelo de regresión lineal con variables continuas con un Intervalo de confianza del 95%, se establece una asociación negativa entre valores incrementados de CK y creatinina sérica, días de estancia hospitalaria (OR 0.68, 0.26 respectivamente), así como asociación positiva para DHL (OR 2.18) y para dímero D (OR 1.52). En cuanto a las comorbilidades, de acuerdo con este análisis, se establece que la cardiopatía crónica 0 es un factor protector (OR 0.68), mientras que la nefropatía crónica (OR 2.46), la neumopatía crónica (OR 1.29) y el sobrepeso (OR 1.09) son factores con correlación positiva con la mortalidad. Por otro lado, el tabaquismo (OR 0.59) y la obesidad (OR 0.36) fueron factores protectores. Cabe mencionar que únicamente los valores incrementados de creatinina sérica cuentan con significancia estadística (p=0.02; IC 95%), mientras que el resto no (rango de p: 0.13-0.83).

Al realizar el análisis con correlación de la mortalidad, se estableció que el incremento de CK y de dímero D fueron factores protectores (OR 0.41; 0.81, respectivamente), mientras que de otros resultados de estudio se determinó correlación positiva con DHL (OR 2.50), creatinina sérica (OR 4.0). De acuerdo a comorbilidades, la cardiopatía crónica fue la que contó con mayor coeficiente para mortalidad (OR 2.86), seguidas de la neumopatía crónica (OR 2.34), el tabaquismo (OR 2.0), la nefropatía crónica (OR 1.22) y la obesidad (OR 1.15), siendo protectores el sobrepeso (OR 0.88), es importante mencionar que únicamente el incremento de creatinina y de creatina cinasa cuentan con significancia estadística para incremento de riesgo de mortalidad y disminución de riesgo, respectivamente (p= 0.015, IC 95%; p=0.02, IC 95%, respectivamente. Se hace énfasis que los pacientes con creatina cinasa elevada tienen 57% (1-0.43) menos posibilidades de fallecer comparado con aquellas que tienen valores de creatina cinasa menores a 250 U/L, lo cual es contraintuitivo y no esperado de acuerdo con los objetivos.

Considerando todos estos datos previamente expuestos, al realizar una curva ROC para la creatina cinasa en el contexto de neumonía atípica por SARS CoV-2 cuenta con una sensibilidad y especificidad bajas de acuerdo con la inclinación de 45° que se muestra, con área bajo la curva lejana a 1 (0.69), por lo tanto, en este estudio no se puede catalogar como marcador útil que correlacione con mortalidad o días de estancia hospitalaria.

De acuerdo con las variables, la posibilidad de sesgo por las condiciones de la observación será controlada tomando en cuenta el periodo en que se realizaron los manejos similares debido a conocimientos que se consideraban en ese momento para SARS-CoV-2 de las semanas epidemiológicas 25 a 35 del 2020, en las que llegaban en promedio la misma cantidad de pacientes de manera mensual y se contaban con los mismos recursos para todos. Los estudios de laboratorio serán tomados en cuenta a partir de junio del 2020, debido a que se cambió la plataforma desde mayo del 2020, por lo que se eliminaron los estudios de laboratorio previos a esta fecha y no hay manera de ser corroborados. Se utilizarán escalas o criterios que son validados actualmente y que fueron utilizados en la misma temporalidad de la realización del estudio.

Conclusiones

La población estudiada en el “Hospital General Regional no.1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” de las semanas 25 a 35 de la semana epidemiológica ayudaron a determinar con significancia estadística que el incremento de creatina cinasa, siendo el objetivo primario, se correlacionó de manera contraria a lo esperado en la pregunta de investigación, con menor mortalidad de acuerdo a niveles elevados (>250 UI/L) de CK, así como el incremento de creatinina sérica (>1.5 mg/dL) se correlacionó positivamente con respecto a la mortalidad, con significancia estadística. Al realizar la curva ROC se mostró que la sensibilidad y la especificidad de la creatina cinasa es de valor limitado para predecir mortalidad en el contexto de neumonía por SARS CoV-2, por lo que se necesitaría realizar un estudio con una mayor población para obtener posiblemente otros resultados, como se vio en estudios realizados previamente descritos en el marco teórico.

Es importante considerar el incremento de creatinina sérica, independientemente de la existencia o ausencia de la nefropatía crónica, ya que tuvo asociación con la mortalidad con resultados mayores a 1.5 mg/dL, con significancia estadística, por lo que se puede considerar un marcador pronóstico para la mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV-2 en este estudio, sin embargo, hacen falta más estudios para verificar reproducibilidad.

En cuanto a otros marcadores que tuvieron asociación a favor de estancia hospitalaria fueron el dímero D y la deshidrogenasa láctica, pero sin significancia estadística, por lo que se requiere una mayor muestra para asegurar esta asociación.

La comorbilidad más asociada a incremento de días de estancia hospitalaria fue la nefropatía crónica (OR 2.16), sin significancia estadística. Considerando las demás variables no hubo correlación ni significancia, por lo que amerita más muestra para lograr una conclusión adecuada.

En cuarto a mortalidad asociada a las distintas comorbilidades la más asociada fue la cardiopatía crónica, seguida de la neumopatía, nefropatía, tabaquismo y obesidad. Por otro lado, el sobrepeso fue considerado como factor protector, sin mostrar significancia estadística en ninguno de los anteriores, por lo que es limitada la información para establecer un pronóstico.

Limitaciones del estudio

En el estudio diseñado la máxima limitación es el tamaño de la muestra, generando valores de p con poca significancia estadística, así como los diferentes manejos que recibieron los pacientes y el seguimiento otorgado, ya que fue una época de deficiencia de personal sanitario calificado, por lo que no todos recibieron el manejo óptimo en el momento más adecuado, generando falta de homogeneidad en el estudio. Cabe destacar que este periodo fue previo a la aplicación de la vacuna de la enfermedad, por lo que puede que no sea aplicable la misma metodología en la actualidad.

Bibliografía

1. Lucena, J., Quiroga, I., & Colina, F. (2019). Balcells. La Clínica y el Laboratorio. Barcelona, España: Elsevier.

2. Moghadam, K. S., Oddis, C. V., & Aggarwal, R. (2016). Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. Cleve Clin J Med, 37-42.

3. Akbar, M. R., Pranata, R., & Wibowo, A. (2021). The prognostic value of elevated creatine kinase to predict poor outcome in patients with COVID-19 - A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 529-534.

4. Jamilloux, Y., Henry, T., Belot, A., & et al. (2020). Should we stimulate or supress immune responses in Covid-19? Cytokine and anti-cytocines interventions. Autoimmunity Reviews, 1-13.

5. Glowacka, I., Bertram, S., Herzog, P., & et al. (2010). Differential downregulation of ACE2 by the Spike proteins of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63. Journal of Virology, 1198-1205.

6. de Marcken M, Dhaliwal K, Danielsen AC. TLR7 and TLR8 activate distinct pathways in monocytes during RNA virus infection. Sci. Signal. 2019 oct 29; 12(605) p. 347.

7. Olejnik J, Hume A, Mühlberger E. Toll-like receptor 4 in acute viral infection: Too much of a good thing. PLoS Pathog. 2018 dec 20; 14(12)

8. Kushner I. The phenomenon of acute phase response. Ann NY Acad Sci.

1982; 1: p. 39-48.

9. 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 Jul 28; 71 (15):762-768.

10. Ajayi S, Becker H, Reinhardt H, et al. Ruxolitinib. Small molecules on Hematology. 2018; 212: p. 119-132.

11. Olejnik J, Hume A, Mühlberger E. Toll-like receptor 4 in acute viral infection: Too much of a good thing. PLoS Pathog. 2018 dec 20; 14(12)

12. DeDiego M, Nieto-Torres J, Regla-Nava J. Inhibition of NF-κB-mediated inflammation in severe acute distress syndrome of coronavirus infected mice increases survival. J. Virol. 2014 Jan; 88(2) p. 913-924

13. 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

14. 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 May 22;22(5): p. 838-842.

15. Xiang S, NG D, JP L. Inhibitory effects of suppresssor 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

16. Schieffer B, Lutchefeld M, Braun S. Role of NAD(P)H Oxidase in Angiotensin II–Induced JAK/STAT Signaling and Cytokine Induction. Circ. Res. 2000 dec 8; p. 1195-1200.

17. Marreno M, Schieffer B, Paxton W. Direct stimulation of Jak/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor. Nature. 1995; p. 247-250.

18. Eguchi S, Kawai T, Scalia R. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. Hypertension. 2018; p. 1-5.

19. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. Immunity. 2019 Apr 16;50(4) p. 812- 823

20. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity. 2020 May 19;52(5) p. 731-733.

21. Qu D, Liu J, Huang Y. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. Br. J. Pharmacol. 2014 Aug;171(15) p. 3595-3603

22. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M. Immune Response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by

SARS-CoV-2. Signal Traduction and Targeted Therapy. 2020 May 29; p. 1- 10.

23. Wang W, Ye L, Li B. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. Virus Resp. 2007; p. 1-8.

24. Zhang C, Wu Z, Li JW 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 May; 55(5): p. 1-6.

25. Mehta P, McAuley D, Brown M. COVID-19: Consider Cytokine storm syndromes and immunosupression. Lancet. 2020 March 16;395: p. 1033- 1034

26. Instituto Nacional de Salud Pública. (2021, 09 14). Instituto Nacional de Salud Pública. (G. d. México, Producer) Retrieved 09 15, 2021, from Tablero Analítico de seguimiento de casos documentados de SARS-CoV2 en México: https://www.insp.mx/nuevo-coronavirus-2019.html

27. Bhimraj, A., Morgan, R., & Shumaker, A. (18 de 11 de 2021). IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Obtenido de www.idsociety.org: https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/

28. Msigwa, S., Wang, Y., & Li, Y. (2020). The neurological insights of coronaviruses. J Clin Neurosci., 1-6

29. 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.

30. Ponti, G., Maccaferri, M., & Ruini, C. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 1-11.

31. Bonetti, G., Manelli, F., & Patroni, A. (2020). Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. Clin Chem Lab Med. 1100-1105

32. Kiss, S., Gede, N., & Hegyi, P. (2021). Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. Med Microbiol Immunol, 33-47.

33. Qin, J., Cheng, X., & Zhou F. (2020). Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. Hypertension, 1-21.

34. Izacovich, A, Ragusa, M., & Tortosa, F. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS ONE, 1-30.

35. Malik, P., Patel, U., & Mehta, D. (2021). Biomarkers and outcomes of COVID- 19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. BMJ Evidence- Based Medicine, 1-12.

36. Chen, T., Wu, D., & Chen, H. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ, 1-12.

37. Mishra, A., Sahu, K., & George, A. (2020). A review of cardiac manifestations and predictors of outcome in patients with COVID - 19. Heart & Lung, 848- 852.

38. Li, J., He, X., & Yuan, Y. (2021). Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. American Journal of Infection Control, 82-89.

39. Ouyang, S., Zhu, H., & Xie, Y. (2020). Temporal changes in laboratory markers of survivors and non-survivors of adult inpatients with COVID-19. BMC Infect Dis, 1-10.

40. Wu, T., Zuo, Z., & Kang, S. (2020). Multi-organ Dysfuncion in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Aging Dis, 874-894.

41. Xu, L., Mao, Y., Chen, G., (2020). Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illnes: a systematic review and meta-analysis. Aging (Albany NY). 12410-12421.

42. Zhang, T., Huang, W., & Guan, W. (2020). Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta- analysis, and meta-regression. J Thorac Dis. 7429-7441.

43. Zheng, F., Tang, W., & Li, H. (2020). Cinical characteristics of 161 cases of

corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 3404-3410.

44. Mudastir, M., Fajar, J., & Wulandari, L. (2020). Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. F1000Res, 1-26.

45. Shoar, S., Hosseini, F., & Naderan, M. (2020) Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. Am J Cardiol. 50-61.

46. Zhou, Y., Li, H., & Qin, Y. (2020). Predictive factors of progression to severe COVID-19. Open Med (Wars). 805-814.

47. Dreher, M., Kersten, A., & Bickenbach., J. (2020). The Characteristics of 50 Hospitalized COVID-19 Patients With and Without ARDS. Dtsch Arztebl Int. 271-278

48. Jang, J., Hur, J., & Choi, E. (2020). Prognostic Factors for Sever Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. J Korean Med Sci. 1-10.

49. Chen, J., Zhu, Y., & Li, W. (2020). Predictors of mechanical ventilation for COVID-19: combined data from three designated hospitals. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 13065-13071.

50. Zhang, J., Lee, K., & Ang, L. (2020). Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID.19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. Clin Infect Dis, 1-28.

51. Ghahramani, S., Tabrizi, R., & Lankarani, K. (2020). Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res, 1-10.

52. 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.

53. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Online].; 2021. Available from: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatment guidelines.pdf

54. Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;(384): p. 693-704.

55. Kino T, Burd I, Segars JH. Dexamethasone for severe COVID-19: How does it work at cellular at molecular levels? Int J Mol Sci. 2021 Jun; 22(13): p. 1-1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CREATINA CINASA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS CoV-2

INVESTIGADOR PRINCIPAL
Felipe Vicente Villaseñor Pérez

Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad en Medicina Interna
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

TUTORES:
Humberto Gudiño Solorio
Médico especialista en Medicina Interna, adscrito al Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Mtro en educación, Mtro en alta dirección, Doctorante en alta dirección en establecimientos de salud.
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Cronograma de actividades

MES	Diciembre 2021	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril-Diciembre 2022
Identificar el problema a estudiar **Realizado**	★				
Búsqueda de información **Realizado**	★	★			
Elaboración del protocolo **Realizado**		★	★		
Presentación ante el comité de ética en investigación **Programado**					★
Inicio de recolección de datos **Programado**					★
Recolección de datos **Programado**					★
Depuración de datos **Programado**					★

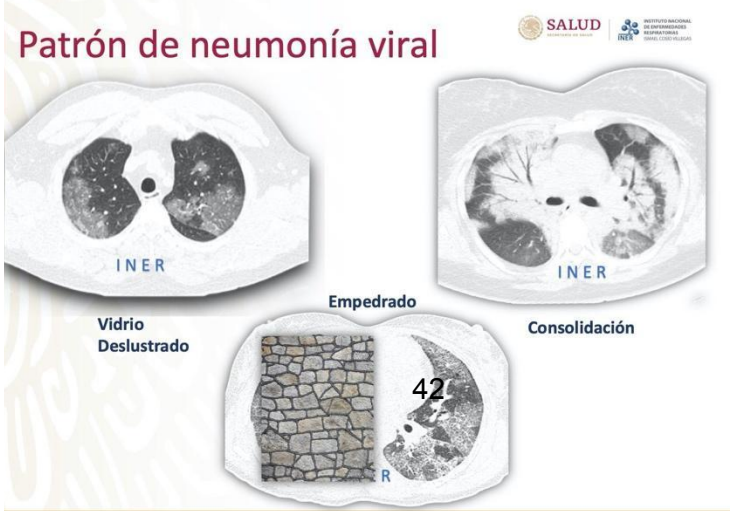
Análisis de la información **Programado**					★
Presentación final **Programado**					★

Protocolo:
"CREATINA CINASA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATIPICA POR SARS CoV-2"
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
FELIPE VICENTE VILLASEÑOR PÉREZ
Médico Residente de Cuarto Año de la Especialidad en Medicina Interna
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

TUTORES:
Humberto Gudiño Solorio
Médico especialista en Medicina Interna, adscrito al Hospital General Regional No. 1 "Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro". Mtro en educación, Mtro en alta dirección, Doctorante en alta dirección en establecimientos de salud.
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

ANEXOS
Clasificaciones
Patrones tomográficos de afección pulmonar por SARS CoV-2 sugeridos por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias



Clasificación de CO-RADS sugerida por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

Categoría CO-RADS	Nivel de sospecha para daño pulmonar atribuible a COVID-19	Resumen
0	No interpretable	Examen técnicamente insuficiente para asignar un score
1	Muy baja	Normal o etiología no infecciosa
2	Baja	Hallazgos típicos para otra infección no COVID-19
3	Equívoca	Hallazgos compatibles con COVID-19, pero también para otras enfermedades
4	Alta	Hallazgos sospechosos de COVID-19
5	Muy alta	Hallazgos típicos para COVID-19
6	Confirmado	RT-PCR (+) para SARS-CoV-2

Definiciones

Edad	**Conceptual**: tiempo que ha vivido un ser vivo contando desde su nacimiento **Operacional**: Medida en años	**Tipo:** cuantitativa de razón **Indicador:** años cumplidos
Sexo	**Conceptual:** condición orgánica que distingue a los machos de las hembras **Operacional:** mujer u hombre de acuerdo al registro en expediente clínico	**Tipo:** cualitativa dicotómica **Indicador:** Hombre o mujer
Creatina cinasa	**Conceptual:** enzima que se encuentra en músculo esquelético, cardiaco y cerebro (valor normal 38 – 308 U/L) **Operacional:** Medición cuantitativa con valores estandarizados del laboratorio del HGR	**Tipo:** Rango normal entre 38 – 308, Elevada si mayor a 320 UI/L **Indicador**: Cuantitativa continua

Deshidrogenasa láctica	**Conceptual:** Enzima cuyo aumento sérico se relaciona con destrucción o proliferación celular en caso de infecciones, tumores, inflamación, valores normales 135-214 U/L **Operacional**: Medición enzimática colorimétrica, calculada con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Marcador de destrucción celular	**Tipo:** Rango **normal** entre 135 y 214 U/L. **Elevada** si: >250 U/L **Indicador:** Cuantitativa continua
Creatinina sérica	**Conceptual:** compuesto orgánico a partir de la degradación de creatina proveniente de los músculos y que normalmente filtran los riñones excretándolos por la orina, valor normal <1.2 mg/dL, marcador de daño renal **Operacional**: Medición enzimática colorimétrica con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Marcador de daño renal agudo.	**Tipo:** Rango normal **< 1.2 mg/dL o menos de 1.5 veces el valor basal** en daño crónico irreversible **Indicador:** Cuantitativa continua
Dímero D	**Conceptual**: 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 **Operacional:** Medida por **Turbometría**, con valores estandarizados del laboratorio del HGR 1. Uso como marcador de inflamación, coagulación y severidad en infección por SARS-CoV2	**Tipo:** Rango **normal** entre 0-0.5 mcg/mL, **Elevado** si >1 mcg/mL **Indicador:** Cuantitativa continua

Sobrepeso	**Conceptual:** Acumulación anormal y excesiva de grasa corporal que puede ser perjudicial para la salud, determinada por índice de masa corporal (IMC) 25-29.9 kg/m2 **Operacional:** Determinada por índice de masa corporal entre 25 y 29.9 kg/m2 como	**Tipo:** IMC por Peso y talla. **Rango 25-29.9 kg/m2** Peso **normal** de 18.5 a 24.9 kg/m2 **Indicador**: Cualitativa nominal

	posible factor de riesgo de complicaciones	
Obesidad	**Conceptual:** Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud determinada por IMC ≥30 kg/m2 **Operacional**: Determinada por índice de masa corporal mayor o igual a 30 kg/m2 como posible factor de riesgo de complicaciones	**Tipo:** IMC por Peso y talla. **Rango >30 kg/ m2** Peso **normal** de 18.5 a 24.9 kg/m2 **Indicador:** Cualitativa nominal
Cardiopatía isquémica crónica	**Conceptual**: 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 **Operacional:** Determinada por el antecedente de infarto del miocardio (>3 meses), angina, cirugía de revascularización con o sin consumo de medicamentos para falla cardiaca o cardiopatía isquémica	**Tipo: Si/No** tiene antecedente (s) Indicador: Cualitativa dicotómica
Neumopatía crónica	**Conceptual:** Afección persistente del componente de la vía respiratoria baja que incluye vía aérea o parénquima pulmonar, que incluye enfermedades restrictivas u obstructivas. **Operacional**: 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	**Tipo: Si/No** tiene antecedente(s) Indicador: Cualitativa dicotómica

Nefropatía crónica:	**Conceptual:** Alteración de la función renal con <60 ml /min de tasa de filtrado glomerular o alteración determinada por estudio de imagen o histopatológico por 3 meses o más	**Tipo: Si/No** tiene antecedente(s) **Indicador**: Cualitativa dicotómica

	Operacional: antecedente de enfermedad renal crónica determinada por la definición, con o sin uso de terapia sustitutiva de la función renal incluyendo trasplante renal	
Tabaquismo:	**Conceptual:** Trastorno relacionado con el tabaco, con tolerancia, dependencia o adicción al tabaco por al menos 12 meses **Operacional:** Consumo de cigarrillo activo a razón 3 o más cigarrillos al día por más de 1 año por riesgo cardio-vascular o índice tabáquico >10 paquetes/año	**Tipo: Si/No** fuma 3 o más cigarrillos al día por más de 1 año **o** **Si/No** tiene índice tabáquico >10 paq/año **Indicador:** Cualitativa dicotómica
Variables dependientes		
Días de estancia hospitalaria	**Conceptual:** Días que está un paciente en cama censable de unidad hospitalaria **Operacional:** 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	**Tipo:** De 0-5 días, de 6 a 10 días, 11 a 15 días, > 15 días **Indicador:** Cuantitativa de intervalo
Mortalidad	**Conceptual:** Cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o encefálicas **Operacional:** Defunción relacionada a la infección por SARS CoV-2 o por complicaciones secundarias a ésta.	**Tipo: Si/No** defunción como consecuencia de la infección por SARS CoV-2 Indicador: cualitativa dicotómica

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	CREATINA CINASA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS-CoV 2
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México a 22 de febrero del 2022
Número de registro institucional:	En Tramite
Justificación y objetivo del estudio:	Le estamos invitando a participar en un protocolo de investigación que consiste en identificar un biomarcador temprano para predecir la gravedad de la neumonía atípica por SARS CoV-2, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad. Objetivo: Determinaré si la creatina cinasa incrementada al ingreso hospitalario es un factor predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por SARS CoV-2
Procedimientos:	Por ser un estudio de tipo descriptivo, no lleva consentimiento informado
Posibles riesgos y molestias:	Investigación de mínimo riesgo (se obtendrán los datos del expediente clínico), sin molestia para el paciente
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted recibirá información sobre su estado de salud con base a la información obtenida. Los resultados le serán notificados y se le ofrecerán opciones terapéuticas
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados me permitirán establecer factores asociados a mortalidad y mejorar el seguimiento de pacientes graves, mantendré confidencialidad de los datos e información recabada. No propondré ningún tratamiento fuera de los establecidos dentro del hospital durante esta pandemia, por ser un estudio no experimental retrospectivo
Participación o retiro:	Usted tendrá plena libertad de decidir su participación o retiro en cualquier momento durante la obtención de los datos del expediente clínico
Privacidad y confidencialidad:	Se garantizará su cumplimiento de acuerdo a lo establecido en el CIOMS y la Ley General de Salud, en caso de no cumplirse, no será posible que sea validado dicho protocolo

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

NA	No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio
NA	Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.
NA	Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por dos 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:	HUMBERTO GUDINO SOLORIO: Matricula; 9937 4966; correo electrónico: humsugvan81@gmail.com; teléfono 55 2563 6748; Licenciatura médico cirujano; Especialidad Medicina Interna
Colaboradores:	FELIPE VICENTE VILLASEÑOR PEREZ; Matricula 9737 4722; correo electrónico: felvillasenorp@gmail.com; teléfono: 55 21511765; Licenciatura Médico cirujano y partero

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 Mac Gregor Sánchez Navarro". Calle Gabriel Mancera 222, Colonia del Valle, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CP 03100. Teléfono (55) 50 87 58-71. Correo electrónico: conbioeticahgr@gmail.com

Nombre y firma del sujeto _____

Villaseñor Pérez Felipe Vicente _____
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

NOMBRE DEL PROTOCOLO

CREATINA CINASA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA ATÍPICA POR SARS CoV-2

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
FELIPE VICENTE VILLASEÑOR PÉREZ
Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad en Medicina Interna
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

TUTORES:
Humberto Gudiño Solorio
Médico especialista en Medicina Interna, adscrito al Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”. Mtro. en educación, Mtro. en alta dirección, Doctorante en alta dirección en establecimientos de salud.
Adscripción: Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Instrumentos de recolección de datos

1. ¿El Individuo es mayor de 18 años de edad? Si/No
2. ¿El individuo cuenta con menos de 3 semanas desde el inicio del cuadro? Si/No
3. ¿Se encuentra hospitalizado a cargo del servicio de medicina interna? Si/No
4. ¿Se encuentra con sospecha diagnóstica por SARS CoV-2? Si/No
5. ¿Requiere oxígeno suplementario con fracción inspirada de oxígeno mayor al 30%? Sí/No

SARS CoV-2?

6. ¿Cuenta con prueba rápida sérica para detección de antígeno de COVID-19 Si/No
7. ¿Cuenta con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de exudado nasofaríngeo para detección de COVID-19? Si/No

8. ¿Cuenta con estudio tomográfico de tórax con alta sospecha de afección por SARS-CoV2 (CO-RADS >4) Si/No
9. ¿Cuál es el patrón tomográfico predominante de acuerdo a clasificación del INER? Vidrio deslustrado / Empedrado / Consolidación
10. ¿La creatina cinasa sérica al ingreso hospitalario se encuentra mayor a 320 UI/L? Sí/No, ¿Cuánto?
11. ¿La creatinina sérica se encuentra elevada al ingreso hospitalario mayor a 1.2 mg/dL o mayor a 1.5 veces sobre el valor basal? Sí/No, ¿Cuánto?
12. ¿El dímero D se encuentra elevado mayor a 1000 ng/L Si/No, ¿Cuánto?

Durante el seguimiento, ¿cuál es la situación del individuo?

1. Días de estancia hospitalaria: ¿Cuántos?
2. Requerimiento de manejo avanzado de la vía aérea/intubación orotraqueal Sí/No
3. Es candidato a egreso hospitalario por mejoría Sí/No
4. Días de estancia hospitalaria previo al egreso por mejoría: ¿Cuántos?
5. Ha fallecido por neumonía por SARS CoV-2 como causa primaria de la muerte Sí/No

Tablas de registro

NR	Nombre	Edad	Sexo	FIS	FIMI	PCR/AG	CK	CrS	PTC	FE	DE

1. NR: Número de registro (Número de seguridad social)
2. Sexo: M: masculino / F: Femenino)
3. FIS: Fecha de inicio de sintomatología (dd.mm.aa)
4. FIMI: Fecha de ingreso a Medicina Interna (dd.mm.aa)
5. PCR: Reacción en cadena de polimerasa / AG: Antígeno sérico de COVID-19 (Positivo / Negativo)
6. CK: Creatina cinasa sérica (valor numérico en UI/L)
7. CrS: Creatinina sérica (Valor numérico en mg/dL)
8. DD: Dímero D (valor numérico en ng/L)
9. PTC: Patrón de tomografía computarizada (VD: Vidrio deslustrado; E: empedrado; C: Consolidación)
10. FE: Fecha de Egreso (dd.mm.aa) / (M: Mejoría / D: defunción)
11. DE: Días de estancia hospitalaria (valor numérico)

Agradecimientos

1. **A mi tutor**, el doctor Humberto Gudiño Solorio, por su paciencia y apoyo al ayudarme a realizar esta tesis, así como compartir sus enseñanzas para ser mejor médico a nivel académico y humanista, siendo un gran ejemplo a seguir, ya que sin su ayuda, este trabajo no hubiera sido posible.
2. **Al Instituto Mexicano del Seguro Social**, brindándome todos los recursos para que continuara mi formación académica, así como todo su personal de la salud incluyendo mis maestros, así como personal administrativo que participó activamente en parte de mi labor del día a día.
3. **A mis docentes**, que me ayudaron día a día a mejorar académicamente, en especial a la Dra. Edith Huerta Romero y a el Dr. Luis Guillermo Moreno, que mostraron virtudes que los hacen únicos y mostraron el lado amable de la residencia a pesar de lo pesada y tediosoa que puede llegar a ser la carga laboral.
4. **A mi padre**, Felipe Villaseñor Pólito, quien me brindó todo el apoyo emocional, moral y económico a lo largo de toda mi trayectoria académica, a pesar de contar con mil y una más cosas que pensar, ya que sin él, esto no hubiera sido posible.
5. **A mi pareja**, Adriana Miguel Álvarez, quien además de ser una excelente compañera médico, me brindó apoyo en cuanto a aprendizaje y trabajo asistencial, reduciendo el desgaste físico y emocional que existe durante la residencia médica, alegrando mi día a día para continuar esta ardua batalla.
6. **A mis compañeros**, que iniciaron junto conmigo este viaje llamado residencia médica, haciendo las tardes más amenas, llenas de críticas constructivas y risas, muchos logrando su sueño al igual que yo.