



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE URGENCIAS**

**TESIS DE POSGRADO**

**“ DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD POR USO DE ESTEROIDES EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COVID -19 ”**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA**

**PRESENTA:**

**Dra. María Guadalupe Gómez García**

**ASESOR DE TESIS:**

**Dr. Armando Sánchez Calzada**

**PROFESOR DEL CURSO:**

**Dr. Juvenal Granillo Franco**

**Dr. Janet Silvia Aguirre Sánchez**

**DR. Rodrigo Chaires Gutiérrez**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. A Julio 2020





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES



---

Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC,  
División de Estudios de Postgrado  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



---

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO  
Jefe del departamento de Medicina Crítica  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



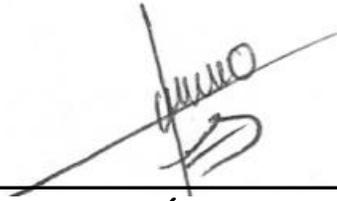
---

DRA. JANET SILVA AGUIRRE SÁNCHEZ  
Subjefe del departamento de Medicina Crítica  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina de  
Urgencias Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



---

DR. RODRIGO CHAIREZ  
Subjefe del departamento de Medicina Crítica  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina de  
Urgencias Centro Médico ABC  
División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM



---

DR. ARMANDO SÁNCHEZ CALZADA

Médico adscrito del departamento de Medicina crítica Centro  
Médico ABC División de Estudios de Posgrado, Facultad de  
Medicina, U.N.AM.  
Asesor de Tesis



---

DRA. MARIA GUADALUPE GÓMEZ GARCÍA

Médico Residente de Medicina crítica de The American British  
Cowdray Medical Center I.A.P.

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

A mis padres por todo el apoyo que me han dado a lo largo de los años, por la paciencia que han tenido, por tolerar la distancia y el poco tiempo compartido. Agradezco el apoyo incondicional en esto y en toda mi formación profesional.

A mis hermanos Chava, Israel y Melisa por que sin ustedes esto no hubiera sido posible, gracias por las palabras, por motivarme y por siempre, siempre estar a mi lado y recordarme constantemente lo que es ser hermanos en toda la extensión de la palabra, LOS AMO!

Quiero dedicar este trabajo a mis bebés: Mateo y Bruno. Gracias por hacer de mis días difíciles, el arcoiris. Gracias por hacer que no olvide el verdadero significado de la vida y las cosas simples, gracias por enseñarme la felicidad, la inocencia y motivarme a ser una mejor versión de mi misma todos los días, como ejemplo para ustedes.

A mis amigas por que sin ustedes esto definitivamente no hubiera sido posible, gracias por no soltar mi mano, por su apoyo incondicional estos 3 años.

Agradezco a mis maestros, principalmente a mis jefes de servicio por haberme brindado su confianza y apoyo a lo largo de estos años.



CIUDAD DE MEXICO, JULIO 29,2020

DRA. MARIA GUADALUPE GOMEZ GARCIA  
RESIDENTE DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO  
PRESENTE

Me permito informarle que se ha recibido su solicitud de registro de su trabajo de graduación:

**DISMINUCION DE MORTALIDAD POR USO DE ESTEROIDES EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19  
TUTOR: DR. ARMANDO SANCHEZ CALZADA**

Su trabajo ha sido aprobado por los comités de investigación y de ética en investigación y se le asigno la clave

**TABC-21-42**

ATENTAMENTE,

DR. EDUARDO SAN ESTEBAN  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION  
CENTRO MEDICO ABC

## TABLA DE CONTENIDO

### Contenido:

TABLA DE ABREVIATURAS .....	7
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	8
RESUMEN .....	9
MARCO TEÓRICO .....	10
Tratamiento.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN .....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	18
HIPÓTESIS .....	18
OBJETIVOS .....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
Diseño del estudio.....	19
Aspectos Éticos.....	19
Universo y Muestra.....	19
Estrategias de Recolección de la Información .....	20
Descripción de las Variables.....	21
Análisis estadístico .....	25
RECURSOS PARA LA INVESTIGACIÓN.....	25
Recursos humanos .....	25
Recursos físicos .....	25
Recursos Financieros .....	25
Conflicto de Intereses .....	25
RESULTADOS .....	26
DISCUSION .....	35
CONCLUSIONES .....	35
REFERENCIAS .....	37

## TABLA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
SARs CoV-2	<i>Síndrome de distress respiratorio del Coronavirus</i>
COVID -19	Enfermedad por coronavirus 2019
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
PCR	Proteína C reactiva
PCT	Procalcitonina
IL-6	INTERLEUCINA 6 .

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA / FIGURA	Descripción
<b>Tabla 1</b>	Datos demográficos
<b>Tabla 2</b>	Concentrado de laboratorios
<b>Tabla 3</b>	Comparación de mortalidad y puntajes de gravedad en UCI
<b>Tabla 4</b>	Comparación de desenlaces secundarios
<b>Grafico 1</b>	Comparación de días de estancia en UCI en pacientes con esteroide vs. sin esteroide
<b>Gráfico 2</b>	Comparación de puntaje de SOFA entre pacientes con esteroide vs. sin esteroide.
<b>Grafico 3</b>	Comparación de mejoría en PCR y leucocitos con esteroide vs. Sin esteroide
<b>Grafico 4</b>	Comparación de dosis promedio de norepinefrina entre pacientes con esteroide vs. sin esteroide.
<b>Grafico 5</b>	Estimado de Kaplan – Meier para mortalidad comparado entre pacientes con uso de esteroides vs. sin uso de esteroides.

## RESUMEN

Con la actual pandemia que se vive en el mundo y ante el desconocimiento del virus, se han publicado diferentes estudios sobre tratamientos, sin embargo, ninguno hasta el momento asegura la resolución del padecimiento y mucho menos la prevención de esta enfermedad. Es por ello de gran relevancia clínica que exista el análisis de localizaciones geográficas variadas, con poblaciones de diferentes características, para identificar, comparar y reproducir los efectos de algún resultado positivo en otras poblaciones, con la finalidad de corroborar o descartar si un tratamiento podría ser funcional o no en estos momentos.

En múltiples estudios se habla del uso de corticoesteroides como tratamiento en neumonía por SARS CoV2, podría disminuir la inflamación pulmonar y disminuir así la mortalidad. El presente estudio que realicé, busco comparar si existe asociación entre el uso de corticoesteroide y la reducción de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Neumonía grave por SARS CoV 2 en el área de terapia intensiva del Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Para esto se planea realizar un estudio de cohorte retrospectivo longitudinal, observacional en la Unidad de Cuidados Críticos del Centro Médico American British Cowdray, mediante la recolección de datos de los expedientes clínicos proporcionados por archivo clínico del hospital, en expedientes de pacientes que ingresaron de Marzo 2020 a Mayo 2020. Todo este proyecto estará evaluado constantemente de manera minuciosa por los tutores y profesores expertos en materia de investigación en ciencias médicas.

I

## MARCO TEÓRICO

### Introducción.

En diciembre de 2019, un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida se relacionó con un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, China. Se descubrió un betacoronavirus previamente desconocido mediante el uso de secuenciación imparcial en muestras de pacientes con neumonía. Las células epiteliales de las vías respiratorias humanas se usaron para aislar un nuevo coronavirus, llamado 2019-nCoV, que formó un subgénero sarbecovirus, subfamilia Orthocoronavirinae. A diferencia de MERS-CoV y SARS-CoV, 2019-nCoV es el séptimo miembro de la familia de los coronavirus que infectan a los humanos. La vigilancia mejorada y la investigación adicional están en curso.(1)

A fines de diciembre de 2019, varios centros de salud locales informaron grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida que estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de mariscos y animales húmedos en Wuhan, provincia de Hubei, China. (2) El 31 de diciembre de 2019, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC de China) envió un equipo de respuesta rápida para acompañar a las autoridades sanitarias de la provincia de Hubei y de la ciudad de Wuhan y realizar una investigación epidemiológica y etiológica. Reportamos los resultados de esta investigación, identificando la fuente de los grupos de neumonía, y describimos un nuevo coronavirus detectado en pacientes con neumonía cuyas muestras fueron analizadas por los CDC de China en una etapa temprana del brote. También describimos las características clínicas de la neumonía en dos de estos pacientes.

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) -2, un nuevo coronavirus de la misma familia que el coronavirus del síndrome respiratorio del SARS-CoV y Medio Oriente, se ha extendido en todo el mundo y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a declarar una pandemia. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), presenta síntomas similares a la gripe que pueden volverse graves en personas de alto riesgo. Aquí, ofrecemos una descripción general de las características clínicas conocidas y las opciones de tratamiento para COVID-19. Descubrimos que la infección se transmite de persona a persona y a través del contacto con superficies ambientales contaminadas. La higiene de las manos es fundamental para evitar la contaminación. Se recomienda usar equipo de protección personal en entornos específicos. Los principales síntomas de COVID-19 son fiebre, tos, fatiga, disnea leve, dolor de garganta, dolor de cabeza, conjuntivitis y problemas gastrointestinales. La

PCR en tiempo real se utiliza como una herramienta de diagnóstico que utiliza muestras de torunda nasal, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar. Los hallazgos de la tomografía computarizada son importantes tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Hasta la fecha, no hay evidencia de ningún tratamiento efectivo para COVID-19. Las principales terapias que se utilizan para tratar la enfermedad son los medicamentos antivirales, cloroquina / hidroxiclороquina y terapia respiratoria(3).

Los patógenos emergentes y reemergentes son desafíos mundiales para la salud pública. Coronavirus son virus de ARN envueltos que se distribuyen ampliamente entre los humanos, otros mamíferos y aves y que causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas (4,5). Seis especies de coronavirus son conocidas por causar enfermedades humanas. Cuatro virus - 229E, OC43, NL63 y HKU1 - son prevalentes y típicamente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes. Las otras dos cepas, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), son de origen zoonótico y se han relacionado con enfermedades a veces fatales. El SARS-CoV fue el agente causal de los brotes de síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y 2003 en la provincia de Guangdong, China (6). MERS-CoV fue el patógeno responsable de brotes de enfermedades respiratorias graves en 2012 en el Medio Oriente(7). Dada la alta prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus, la gran diversidad genética y la recombinación frecuente de sus genomas, y el aumento de las actividades de interfaz entre humanos y animales, es probable que los nuevos coronavirus emerjan periódicamente en humanos debido a infecciones frecuentes entre especies y ocasionales eventos de contagio (8).

El Coronavirus es un virus del género de la Coronaviridae familiar, son virus con un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de cadena mas grande , con un tamaño de 27-32 Kb. Se identificaron coronavirus en varias especies no humanas, como ratas, ratones, pollo. En estas especies, la infección por coronavirus a menudo causa devastadoras enfermedades respiratorias o entéricas. Varios coronavirus se han identificado desde mediados de 1960. Antes del brote de SARS-CoV, se pensaba que los coronavirus solo causaban infecciones respiratorias leves y autilimitadas en humanos, conocidas comunmente como "resfriados". Estos virus son endémicos entre la población humana y causan entre el 15-30 % de las infecciones del tracto respiratorio cada año (9).

Desde que se dio a conocer el brote de COVID-2019, se establecieron medidas de control y para el 09 de enero de 2020, la Dirección General de Epidemiología emitió un aviso preventivo de viajes a China, y posteriormente se publicó el lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de enfermedad por nCoV-2019, en el que se establecieron las definiciones operacionales. En al inicio de la pandemia en México se consideraba un caso sospechoso una persona de cualquier edad que presente enfermedad respiratoria aguda y que cuente con el antecedente de viaje o estancia en países con transmisión local comunitaria: China, Hong Kong, Corea del Sur, Japón, Italia, Irán, Singapur, Francia, Alemania, España y Estados Unidos de América, o haber estado en contacto con un caso confirmado o bajo investigación hasta 14 días antes del inicio de los síntomas. Se considera un caso confirmado una persona que cumpla con definición operacional de caso sospechoso y confirmación por laboratorio emitido por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico (10).

El 27 de febrero de 2020 por la mañana se anunció un paciente que tuvo una prueba positiva. Este hombre acudió a consulta al INER, tenía el antecedente de haber viajado a Bergamo, Italia, donde estuvo en contacto con un individuo infectado. El 28 de febrero el INDRE confirmó que se trataba del primer caso de COVID-10 en México. En el seguimiento de estos casos se encontró a tres contactos que también viajaron a Italia (11). En la investigación epidemiológica se hizo seguimiento de los cuatro casos, tres presentaron síntomas leves y se confirmaron como casos de COVID-19. Dos pacientes permanecieron en la Ciudad de México y uno en Sinaloa.

La media del periodo de incubación es de 4-5.2 días y el percentil 95 de la distribución es de 12.5 días. (12). Desafortunadamente los pacientes con COVID-19 pueden ser infecciosos antes del inicio de la enfermedad y mantener la capacidad infecciosa durante la fase de convalecencia (13). Según el informe de Cao (14) la duración más corta observada del desprendimiento viral fue de 8 días, mientras que la más larga fue de 37 días. Sin embargo, hasta la fecha, ningún artículo ha informado que tipo de pacientes tienen un mayor tiempo de eliminación viral.

Los corticosteroide son utilizados en una amplia gama de condiciones por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Se probó en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un ensayo clínico aleatorizado "RECOVERY" y se descubrió que tenía beneficios para los pacientes críticos. Pareciera que según la literatura hasta le momento, los esteroides presentan un perfil favorable de beneficio-riesgo, particularmente en pacientes con formas graves de neumonía, mientras que el beneficio es menos prominente en pacientes con neumonía no grave. Como el tratamiento es corto, incluso a dosis altas, los

corticosteroides **no** están **asociados** con efectos secundarios graves. Los niveles de glucosa en sangre potencialmente más altos (hiperglucemia) son temporales. El uso prolongado (es decir, usado durante más de dos semanas) puede estar asociado con eventos adversos como glaucoma, cataratas, retención de líquidos, hipertensión, efectos psicológicos (p. Ej., Cambios de humor, problemas de memoria, confusión o irritación), aumento de peso o aumento riesgo de infecciones y osteoporosis (15).

### Epidemiología.

Según la epidemiología se han identificado ciertos factores sociodemográficos, en los que se demostró la asociación significativa con mortalidad. En un estudio realizado en Detroit, durante el mes de Marzo del presente año, con 463 pacientes, se demostró que pacientes del sexo masculino (OR, 1.8; IC 95%, 1.1-3.1; P = .03) y aquellos con edad mayor a 60 años (OR, 5.3; IC 95%, 2.9-9.7; P <.001) se asociaron significativamente con la mortalidad. Se observó que la mayoría de los pacientes tenían a su ingreso al menos 1 comorbilidad, incluyendo: hipertensión (63.7% de los paciente ), enfermedad renal crónica. (39%) y diabetes (39.4%). Estos datos obtenidos en dicho estudio , nos muestran un panorama de características clínicas y demográficas con la finalidad de identificar a la población vulnerable e iniciar un seguimiento estrecho para evitar el desenlace demostrado por Dr. Geehan Suleyman en Detroit. Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos tuvieron una estadía más prolongada y una mayor incidencia de insuficiencia respiratoria y síndrome de dificultad respiratoria aguda que requirió de ventilación mecánica invasiva, así como lesión renal aguda con requerimientos dialíticos, shock y mortalidad (57 pacientes [40.4%] frente a 15 pacientes [7.0 %]) en comparación con los pacientes en la unidad de práctica general. Veintinueve (11,2%) de los egresados del hospital fueron readmitidos y, en general, el 20,0% falleció en 30 días. El sexo masculino (OR, 1.8; IC 95%, 1.1-3.1; P = .03) y la edad mayor de 60 años (OR, 5.3; IC 95%, 2.9-9.7; P <.001) se asociaron significativamente con la mortalidad, mientras que la raza afroamericana no fue (OR, 0.98; IC 95%, 0.54-1.8; P = .86). (16)

Con la evidencia de los factores que predisponen a mortalidad, nos obliga a identificar si en nuestra población existen las mismas características sociodemográficas como factores predisponentes a mortalidad, para evitar el desenlace , es por ello de suma importancia agregar estas características fueron agregadas al presente estudio.

## Inmunogenicidad y COVID-19

La tasa de mortalidad por SDRA de COVID-19 puede acercarse del 40% al 50%. Aunque los mecanismos de lesión pulmonar todavía se están dilucidando, el término “tormenta de citoquinas” se ha convertido en sinónimo de su fisiopatología, tanto en publicaciones científicas como en los medios de comunicación. Aunque no hay datos convincentes de su efectividad en COVID-19, se están utilizando medicamentos como el tocilizumab y el sarilumab, que son anticuerpos monoclonales que se dirigen a la actividad de la interleucina (IL) -6, para tratar a los pacientes. Los ensayos clínicos de estos agentes suelen citar la tormenta de citocinas como su razón de ser. Se justifica por lo tanto una evaluación crítica del término tormenta de citoquinas y su relevancia para COVID-19 (17).

La tormenta de citoquinas no tiene definición. En términos generales, denota una respuesta inmune hiperactiva caracterizada por la liberación de interferones, interleucinas, factores de necrosis tumoral, quimiocinas y varios otros mediadores. Estos mediadores son parte de una respuesta inmune innata bien conservada necesaria para la eliminación eficiente de agentes infecciosos. La tormenta de citoquinas implica que los niveles de citocinas liberadas son perjudiciales para las células huésped. Sin embargo, distinguir una respuesta inflamatoria apropiada de una respuesta inflamatoria desregulada en la fisiopatología de la enfermedad crítica ha sido un desafío importante. Para agregar más complejidad, la mayoría de los mediadores implicados en la tormenta de citoquinas demuestran efectos pleiotrópicos y con frecuencia son interdependientes en su actividad biológica. Las interacciones de estos mediadores y las vías que informan no son lineales ni uniformes. Además, aunque sus niveles cuantificados pueden sugerir la gravedad de las respuestas, no necesariamente implican patogénesis (18). Esta interacción compleja ilustra las limitaciones de interferir en la respuesta inflamatoria aguda basada en mediadores únicos y en puntos de tiempo indiscriminados.

## Tratamiento

A pesar del empeoramiento de las tendencias de COVID-19, ningún medicamento está validado para tener una eficacia significativa en el tratamiento clínico de pacientes con COVID-19 en estudios a gran escala. Se han realizado múltiples estudios para lograr un tratamiento optimizado, sin embargo hasta la fecha existe controversia(17). Ensayos clínicos aleatorizados como el RECOVERY lograron evidenciar significancia estadística en cuando a su uso, sin embargo la mayoría de otros estudios mencionaron que los tipos de complicaciones por el uso de esteroide eran mayores al beneficio por su uso.

En Marzo 2020, En Reino Unido el estudio RECOVERY (por sus siglas en inglés Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY), un ensayo clínico aleatorizado para probar potenciales tratamientos para COVID-19, incluyendo dexametasona (un esteroide terapéutico de bajo costo). Se aleatorizaron pacientes 2104 para recibir dexametasona 6 mg cada 24 horas, por 10 días y otro grupo con 4321 pacientes para recibir tratamiento convencional, con la finalidad de analizar si el uso de esteroide disminuía mortalidad. La dexametasona reduce la mortalidad en una tercera parte en los pacientes en ventilación (RR 0.65 [intervalo de confianza al 95% de 0.48 a 0.88];  $p=0.0003$ ) y en una quinta parte en los pacientes que sólo recibieron oxígeno (RR 0.80 [0.67 to 0.96];  $p=0.0021$ ). No se halló beneficio en aquellos pacientes que no requirieron soporte respiratorio (RR 1.22 [0.86 to 1.75];  $p=0.14$ ). Basados en estos resultados, 1 de cada 8 muertes en pacientes en ventilación serían prevenidas con el tratamiento y 1 de cada 25 en pacientes que requieran oxígeno. En general, la dexametasona redujo la tasa de mortalidad a 28 días en 17% (0.83 [0.74 to 0.92];  $P=0.0007$ ) con una tendencia altamente significativa que muestra el mayor beneficio en aquellos pacientes que requirieron ventilación (prueba de tendencia  $p < 0.001$ ). Sin embargo, es importante reconocer que no encontramos evidencia de beneficio en pacientes que no requirieron oxígeno y no estudiamos pacientes fuera del ámbito hospitalario. El seguimiento fue completo en más del 94% de los participantes(18).

Los datos sobre Covid-19 en pacientes con enfermedad inflamatoria inmunomediada que han recibido anticitoquinas biológicas, otras terapias inmunomoduladoras o ambas a largo plazo son escasos. Los ensayos para evaluar la eficacia de las terapias antirreumáticas como la hidroxiclороquina<sup>1</sup> y las terapias anticitocinas como los inhibidores de interleucina-6<sup>2</sup> para mejorar los resultados en pacientes con Covid-19 están en curso (19). La razón de su uso es que los peores resultados (es decir, hospitalización, ventilación o muerte) pueden estar relacionados con una tormenta de citocinas proinflamatorias. Un estudio de cohorte retrospectivo, analizaron datos de 28 pacientes tratados con corticosteroides con COVID-19 no grave pero avanzado, en los que se administraron corticosteroides de dosis corta y dosis bajas debido a condiciones clínicas incesantes o que empeoraron durante la hospitalización. Para comparar el efecto de los corticosteroides sobre el aclaramiento viral, se incluyeron 44 pacientes sin tratamiento con corticosteroides como controles. Se concluyó que el uso de corticosteroides a dosis corta y bajas dosis, cuando se administran conjuntamente con inmunoglobulina intravenosa, en pacientes con COVID-19 no grave durante la etapa de deterioro clínico posiblemente pueden prevenir la progresión de la enfermedad, mientras que tienen un impacto insignificante en el aclaramiento viral (20).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con la pandemia que actualmente se vive por SARS CoV-2, surgen los requerimientos de llegar a un tratamiento óptimo, si bien no se ha definido actualmente un tratamiento específico, sí se han estudiado medicamentos como los corticoesteroides que podrían ayudar a disminuir la mortalidad, aunque hasta la actualidad no se tiene algo definido. Existen estudios que demostraron la reducción de marcadores inflamatorios y días de estancia intrahospitalaria. Sin embargo la tasa de mortalidad que aumenta constantemente es preocupante, es por ello que surge el planteamiento de, si el uso de corticoesteroides disminuirá la mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS CoV-2 en nuestra población.

## JUSTIFICACIÓN

La infección por COVID 19 tiene un curso de enfermedad heterogéneo, puede ser asintomático o causar solo síntomas leves en la mayoría de los casos , mientras que en algunos pacientes puede ocurrir complicaciones inmunológicas como el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Una vez que ocurren complicaciones inmunológicas como la tormenta de citoquinas, el tratamiento antiviral solo, no es suficiente y debe combinarse con un tratamiento antiinflamatorio apropiado.

Ya que los signos clínicos y los síntomas de la neumonía por SARs CoV-2 no son específicos, es difícil distinguir la presencia de dicha neumonía de otras neumonías virales o incluso bacterianas. El reconocimiento temprano y el tratamiento adecuado de complicaciones inmunológicas disminuirá la morbilidad y mortalidad en la infección por COVID-19. Existe controversia actualmente entre los efectos de los corticoesteroides en esta pandemia, se han publicado estudios en los que se demostró que el uso de corticoesteroide disminuye marcadores inflamatorios, mejoraron oxigenación en pacientes graves hospitalizados, así como disminución de días de estancia intrahospitalaria y otros que mencionan la predisposición a coinfecciones y su baja asociación con la mortalidad.

Necesitamos realizar estudios en población mexicana ya que existen factores de riesgo que difieren de otras poblaciones. Con esto poder establecer si el tratamiento recomendado, según estudios publicados es igual de efectivo en nuestra población.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El uso de corticoesteroides disminuye la mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS CoV-2?

## **HIPÓTESIS**

### Nula

El uso de corticoesteroides disminuye la mortalidad en pacientes con diagnóstico de SARS- CoV-2 en el Centro medico ABC.

### Alternativa

El uso de esteroide no tiene efecto sobre la mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS CoV-2.

## **OBJETIVOS**

### Primario

Analizar el efecto en la mortalidad del uso de corticoesteroides en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS CoV-2.

### Secundarios

- Valorar el efecto del uso de corticoesteroides en días de estancia intrahospitalaria en Unidad de Terapia Intensiva.
- Analizar el efecto en la disminución de los marcadores inflamatorios ( IL6, PCR), leucocitos) con el uso de corticoesteroide en pacientes con neumonía por SARS CoV-2.
- Valorar efecto del esteroide en uso de vasopresores.
- Valorar si existe mejoría en la oxigenación en pacientes en los que se utilizó corticoesteroide como tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

El presente es un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional en el cual se analizaron datos obtenidos de pacientes que se hospitalizaron en el servicio de Medicina Crítica del American British Cowdray Medical Center (de ahora en adelante centro médico ABC) entre Marzo del 2020 – Mayo del 2020 con diagnóstico de neumonía por SARs CoV-2.

### Aspectos Éticos

El comité de ética del centro médico ABC autorizó la realización de este estudio. Dado que todos los pacientes que ingresan al servicio de Medicina Crítica cuentan con consentimiento informado que autoriza la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos durante su estancia y que no se realizaron intervenciones que modificaran el manejo habitual y adecuado de los pacientes ni que le causaran ningún daño, no fue necesaria la aplicación de un consentimiento adicional.

### Universo y Muestra

Pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Crítica del centro médico ABC campus Observatorio en el periodo comprendido entre Marzo del 2020 y Mayo del 2020.

El análisis se llevará a cabo sobre una muestra de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que hayan ingresado al área de Medicina Crítica del Centro Médico ABC campus observatorio, con diagnóstico de neumonía por SARs CoV-2

### Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Ingresaron al Centro Médico ABC observatorio.
- Pacientes que se les realizaron los estudios laboratoriales y gabinete del panel COVID19.
- Cumplan criterios diagnóstico o sospecha a su ingreso de Neumonía por SARs CoV-2.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes que no se les haya solicitado a su ingreso o en su estancia hospitalaria panel COVID19.
- Pacientes trasladado a Centro Medico ABC Santa Fe.
- Pacientes con expedientes incompletos para la obtencion de informacion

### Criterios de eliminación:

- Expedientes ilegibles

### Estrategias de Recolección de la Información

La información sobre características sociodemográficas, así como de antecedentes médicos de importancia y lista de medicamentos de los pacientes será obtenida a través la historia clínica completa que se realizó al ingreso al Servicio de Medicina Crítica.

Como parte de la rutina en esta pandemia, se solicitaron laboratorios de control para establecer tratamiento óptimo en pacientes con diagnóstico de SARs CoV-2, los de laboratorio al ingreso hospitalario se recaban estudios de laboratorio con panel COVID19.

## Descripción de las Variables

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>FUENTE</b>	<b>USO</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	18-100 años	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>Genero</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino y femenino	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Peso</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	50kg -130kg	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>Talla</b>	Medida de referencia corporal de un individuo que se usa como referencia del desarrollo	1.50mts - 1.95mts	Expediente	Independiente, cuantitativa, discreta
<b>IMC</b>	Es la relación entre peso y talla elevado al cuadrado el cual nos aporta una referencia del estado nutricional del paciente,	Bajo peso, normal, sobrepeso y obeso.	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, politómica
<b>Comorbilidades</b>	Es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Obesidad</b>	Es una enfermedad compleja que consiste en tener una cantidad excesiva de grasa corporal	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica

<b>Hipertensión</b>	Aumento de la presión arterial sistémica mayor 130/90mmHg	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Diabetes mellitus</b>	Es una enfermedad que ocurre cuando la glucosa en la sangre, es demasiado alta. Y depende de criterios diagnósticos.	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Dislipidemia</b>	Es la concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas (HDL).	Si o No	Expediente	Independiente, cualitativa, nominal, dicotómica
<b>Tabaquismo</b>	Es un hábito o adicción a consumir la nicotina del tabaco	Si o No	Expediente	Independiente, Cualitativa, nominal, dicotómica
<b>SOFAA (Acute Organ System Failure)</b>	Es una escala pronóstica que identifica disfunción orgánica múltiple	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente Cuantitativa
<b>APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation ),</b>	Surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de 34 variables fisiológicas que expresan la intensidad de la enfermedad	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score)</b>	Desarrollada en 1993 por Le Gall proporciona estimación de riesgo de muerte sin especificación de diagnóstico primario	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente cuantitativa
<b>MuLBSTA</b>	Escala predictiva de mortalidad en neumonía viral	Puntuación de gravedad expresada en % de mortalidad	Expediente	Independiente, cuantitativa

<b>NUTRIC SCORE</b>	Escala que valida riesgo nutricional en pacientes críticos	Puntacion de gravedad expresada en % requerimento de nutricion	Expediente	Independiente, Cuantitativo
<b>CORADS</b>	Clasificacion de hallazgos tomograficos basado en nivel de sospecha de COVID-19	Clasificacion expresada en grados de riesgo para COVID-19	Expediente	Independiente, Cuantitativo
<b>PCR</b>	Proteina C reactiva, proteina plasmática producida en el hígado	< 10 mg/dl	Expediente	Cuantitativa
<b>PCT</b>	Prohormona de calcitonina, sus niveles séricos responden selectivamente ante infecciones	< 0.1 ng/ml	Expediente	cuantitativa
<b>IL6</b>	Citoquina proteica segregada como respuesta inmunológica	0.49 -3.95 ng/ml	Expediente	Cuantitativa
<b>Ferritina</b>	Proteína de almacenamiento de hierro en sangre	12-300nanogramos por mililitro	Expediente	cuantitativa
<b>Leucocitos</b>	Moléculas del sistema inmunitario para combatir infecciones	4,500-11,000GB por microlitro	Expediente	cuantitativa
<b>Linfocitos</b>	Molecula del sistema inmunológico tipo : glóbulo blanco	1,000-4,500/ml	Expediente	Cuantitativa
<b>PaO2/FiO2</b>	Indice de oxigenacion en pacientes con ventilacion mecanica invasiva	>300 normal	Expediente	Cuantitativa
<b>SaO2/FiO2</b>	Indicia de oxigenacion en pacientes con ventilacion espontánea	>315 normal	Expediente	Cuantitativa
<b>Corticoesteroide</b>	Hormonas pertenecientes al grupo de esteroides, secretadas por glandulas suprarrenales	Dosis de esteroide en mg/dia	Expediente	Cuantitativa

<b>Enoxaparina</b>	Derivado de bajo peso molecular de la heparina por su acción inhibidora del factor Xa de la cascada de la coagulación, su empleo es como anticoagulante	Dosis de enoxaparina en mg/día	expedientes	Cuantitativa
<b>Días de ventilación no invasiva</b>	Días de uso de Ventilación mecánica no invasiva	Días desde el inicio hasta que cumpla 24 horas de no usar Ventilación no invasiva en cualquiera de sus modalidades	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia en UCI</b>	Días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos desde el día de su ingreso a hasta egreso ya sea a otra unidad hospitalaria, otro piso, a domicilio o defunción	Días de estancia en UCI desde ingreso hasta egreso de UCI	Expediente	Cuantitativa, independiente
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Cantidad de días en unidad hospitalaria desde su ingreso a urgencia u hospitalización hasta día de egreso hospitalario por mejoría o defunción	Días de estancia hospitalaria	Expediente	Cuantitativa independiente
<b>Muerte</b>	Pacientes fallecidos por cualquier causa	Sí o No	Expediente	Cualitativa, dicotómica, nominal

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se caracterizó la población de estudio mediante estadística descriptiva. Los datos continuos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartil (RIC). Las variables categóricas se presentan como la frecuencia y porcentaje.

Las variables numéricas a comparar entre los grupos ya descritos con la prueba t de Student para muestras independientes o prueba U de Mann Whitney y las variables categóricas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Las variables significativas serán utilizadas para la construcción de modelos de regresión multivariada con prueba de riesgos proporcionales de Cox con cálculo de Hazard Ratio (HR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Una  $p < 0.05$  a dos colas fue considerado significativa.

El paquete estadístico fue STATA SE v.13.0

### Recursos para la investigación

--Recursos humanos:

Primería línea: Dra. María Guadalupe Gómez García, Médico residente de Medicina Crítica.

Segunda línea: Médico adscrito, enfermería, personal de laboratorio.

--Recursos físicos:

Expediente clínico TIMNSA, base de datos ONBASE del Centro Medico ABC, computadora con programas EXCEL, WORD, SSPS.

--Recursos institucionales:

The American British Cowday Medical Centrl I.A.P.

--Recursos Financieros:

No aplica.

--Conflicto de Intereses:

Ninguno.

## RESULTADOS

### Resultados

Se incluyeron datos de 39 pacientes. El 66.7% del sexo masculino y 33.3% femenino con edad de 62 +/- 15.17 años. El promedio de IMC fue de 26.8 +/- 4.8 Kg/m<sup>2</sup>. PCR de COVID positiva al ingreso en el 78.9%. Y antecedente de viaje en el 41%. El resto de las características demográficas se muestran en la tabla 1. Y los estudios de laboratorio en la tabla 2.

Tabla 1. Datos demográficos.

	n	%
<b>Femenino</b>	13	33.3
<b>Masculino</b>	26	66.7
<b>Edad, media (DE)</b>	62	15
<b>Antecedentes de viaje</b>	16	41.0
<b>Alcoholismo</b>	10	25.6
<b>DM2</b>	9	23.1
<b>HAS</b>	15	38.5
<b>EPOC</b>	2	5.1
<b>Tabaquismo</b>	11	28.2
<b>Cáncer</b>	4	10.3
<b>ERC</b>	1	2.6
<b>Hipotiroidismo</b>	4	10.3
<b>EVC</b>	3	7.7
<b>ICC</b>	1	2.6
<b>IAM</b>	1	2.6

Tabla 2. Concentrado de laboratorios.

	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>Hemoglobina</b>	14	4
<b>Hematocrito</b>	42	10
<b>Plaquetas</b>	204	95
<b>Leucocitos</b>	8	5
<b>Glucosa</b>	135	78
<b>BUN</b>	23	37
<b>Na</b>	133	24
<b>K</b>	4	1
<b>CL</b>	96	17
<b>Ca</b>	8	2
<b>P</b>	3	1
<b>CO2</b>	22	6
<b>AST</b>	53	42
<b>ALT</b>	44	37
<b>FA</b>	92	48
<b>GGT</b>	78	81
<b>PT</b>	6	1
<b>ALB</b>	4	1
<b>GLOB</b>	3	1
<b>DHL</b>	275	121
<b>Dímero D</b>	1197	1185
<b>CPK</b>	487	1724
<b>MB</b>	18	16
<b>TnT</b>	12	17
<b>Mio</b>	180	508
<b>NTproBNP</b>	285	338

TP	8	5
INR	1	
TTPA	22	14
TT	12	8
% de actividad	61	41
Fibrinógeno	310	216
PCR	14	13
PCR inicial	14.84	12.49
PCT	1	1
Ferritina	1184	1219
IL6 inicial	1665.7	8162.4

### **Uso de esteroides y sobrevida.**

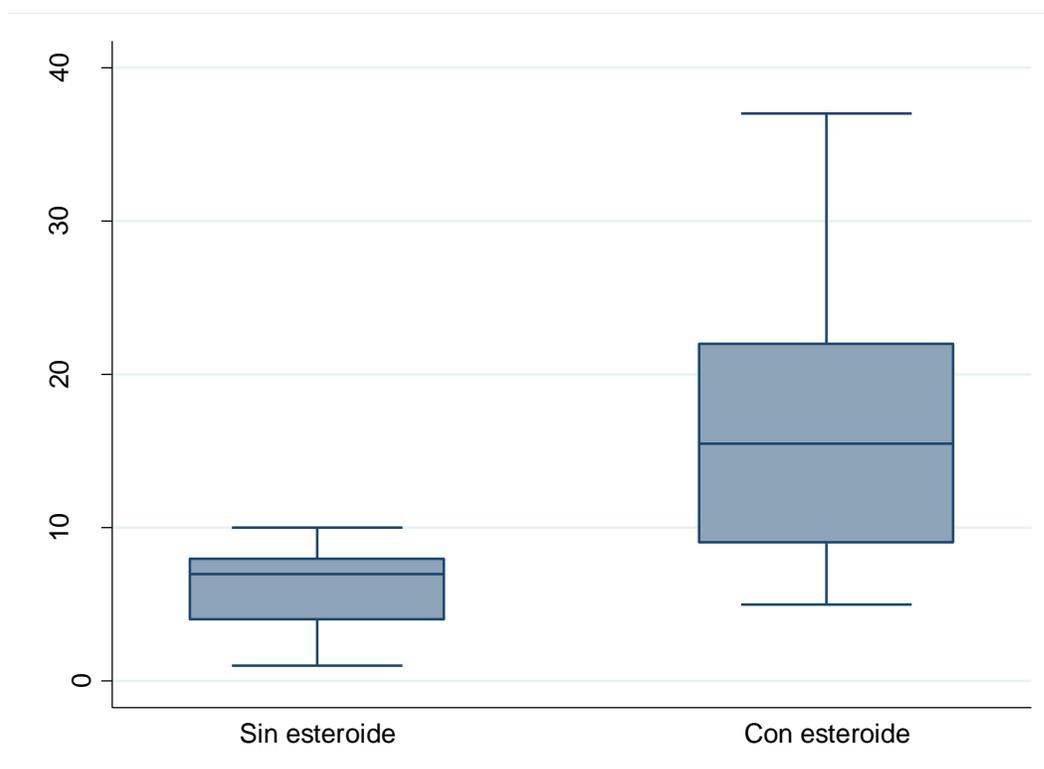
Del total de pacientes incluidos, se observó una mortalidad global de 17.9% con una estancia en UCI con media de 12.03 +/- 8.8 días. Los puntajes de SAPS II y APACHE II con una media de 23.58 +/- 13.9 y 10.9 +/- 5.0 puntos y una mortalidad global de 17.9%. El 56% de los pacientes fueron tratados con esteroides sistémicos con un equivalente durante hospitalización de > 10 mg/día de prednisona en el 95%.

Al comparar la mortalidad global fue sin diferencias significativas entre los pacientes con esteroides vs. sin esteroides con 27.3 vs 5.9% (p=0.08), de las escalas de mortalidad hubo diferencias en el puntaje de SOFA total al ingreso con mayor puntaje en el grupo de esteroides con 3 +/- 2 vs. 5 +/- 3 puntos (p=0.005). Además, los pacientes con esteroide tuvieron un mayor tiempo de estancia hospitalaria con 16 +/- 9 vs. 6 +/- 2 días. Los resultados detallados se describen en la tabla 3.

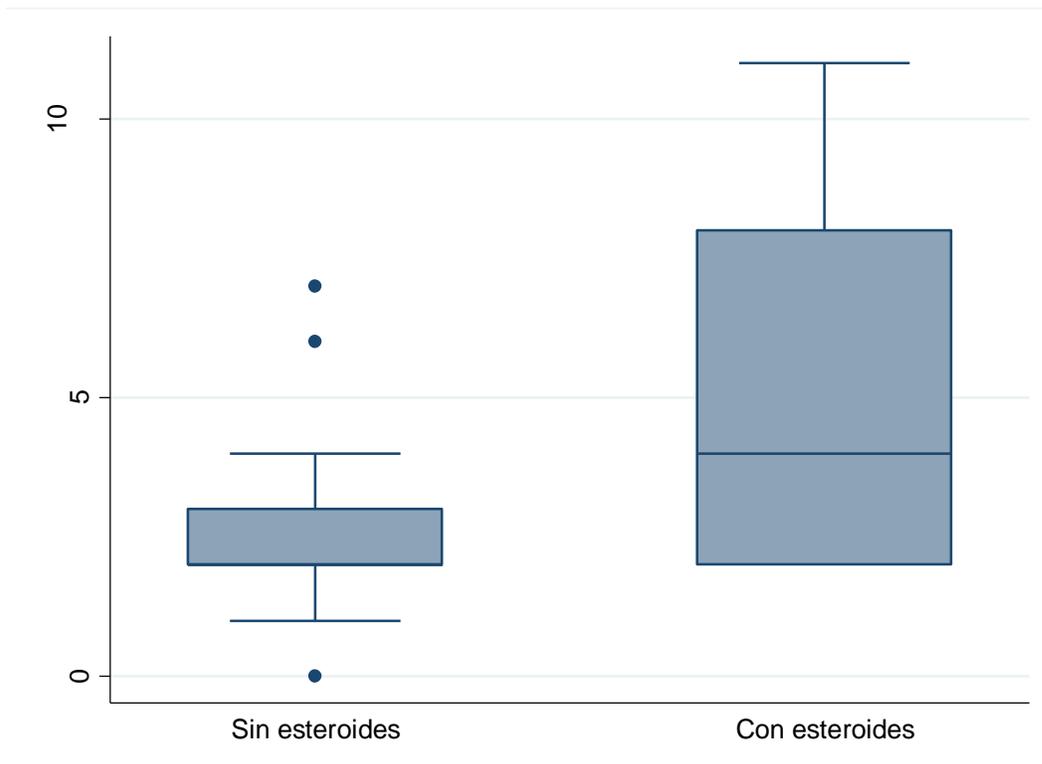
Tabla 3. Comparación de mortalidad y puntajes de gravedad en UCI.

	Sin esteroides		Con esteroides		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>Mortalidad global, n (%)</b>	1	5.9	6	27.3	0.08
<b>SAPS II</b>	19	9	27	17	0.076
<b>APACHE II</b>	11	3	11	6	0.84
<b>SOFA total</b>	3	2	5	3	0.005
<b>Días de estancia UCI</b>	6	2	16	9	<b>&lt;0.001</b>

Gráfico 1. Comparación de días de estancia en UCI en pacientes con esteroide vs. sin esteroide.



Gráfica 2. Comparación de puntaje de SOFA entre pacientes con esteroide vs. sin esteroide.

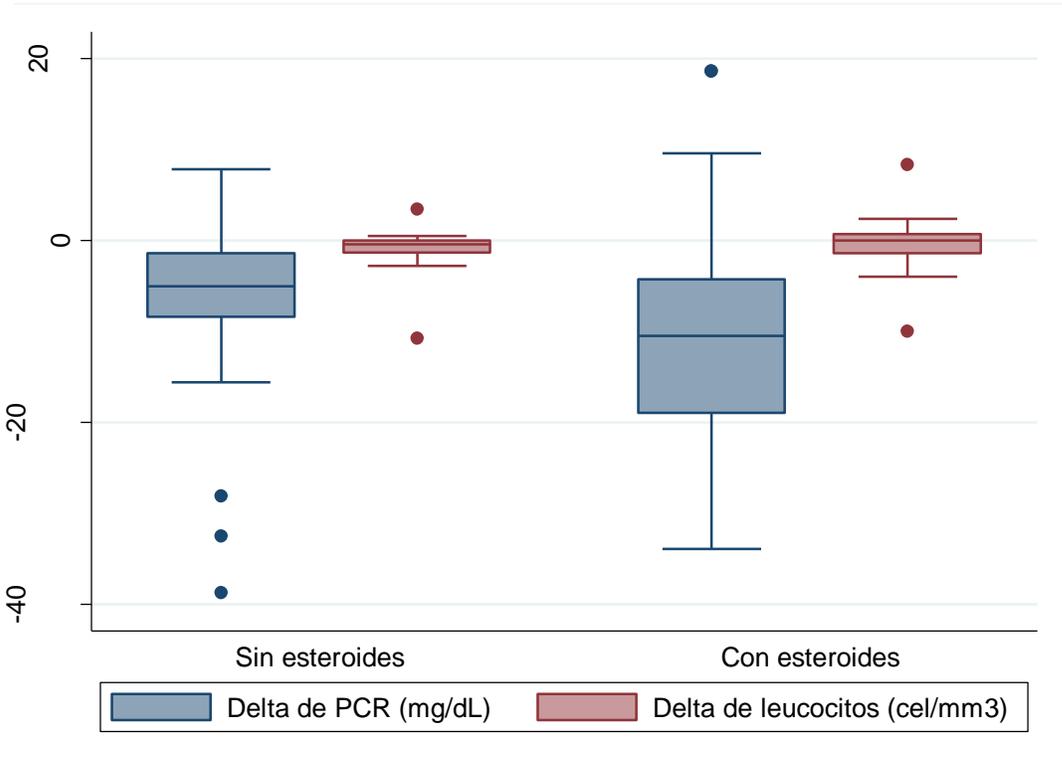


Al realizar la comparación de los desenlaces secundarios se observó una diferencia significativa entre la proporción de pacientes con mayor requerimiento de aminos en el grupo de pacientes que recibieron esteroides con un 63.6 vs. 17.6% ( $p=0.004$ ), mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva con 59.1 vs. 11.8% ( $p=0.004$ ), sin embargo, estos pacientes tuvieron un promedio de dosis de norepinefrina menor contra los pacientes sin esteroide con  $2.90 \pm 1.29$  vs.  $5.62 \pm 2.69$  mcg/min ( $p=0.037$ )

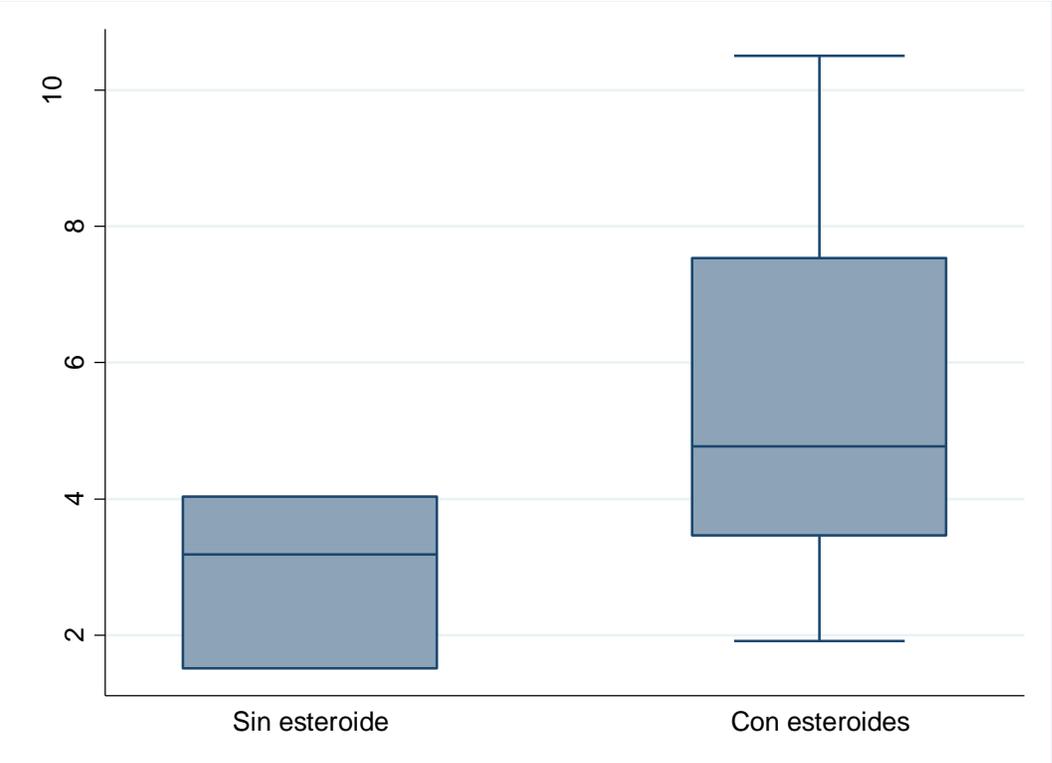
Tabla 4. Comparación de desenlaces secundarios.

	Sin esteroides		Con esteroides		p
	media	DE	media	DE	
<b>Evolución de marcadores de inflamación</b>					
IL6 máxima	415.45	1217.36	3659.18	10908.97	<b>0.04</b>
Delta Leucocitos (inicial – final)	-1.09	2.83	-0.45	3.23	0.52
Delta PCR (inicial – final)	-8.66	12.88	-10.56	15.12	0.27
<b>Parámetros respiratorios y aminas</b>					
Delta PaO2/FIO2 (inicial – final)	67.30	38.61	-13.56	217.60	0.62
Requerimiento de aminas, n (%)	3	17.6	14	63.6	<b>0.004</b>
Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	2	11.8	13	59.1	<b>0.003</b>
Dosis promedio de Norepinefrina mcg/min	2.90	1.29	5.62	2.69	<b>0.037</b>
Dosis promedio de Vasopresina UI/min	0.06		13.07	22.92	0.63
Dosis promedio de Dobutamina mcg/min			0.05	0.01	-
Dosis promedio de Levosimendan mg/min			12.50		-

Gráfica 3. Comparación de mejoría en PCR y leucocitos en pacientes con esteroide vs. sin esteroide.

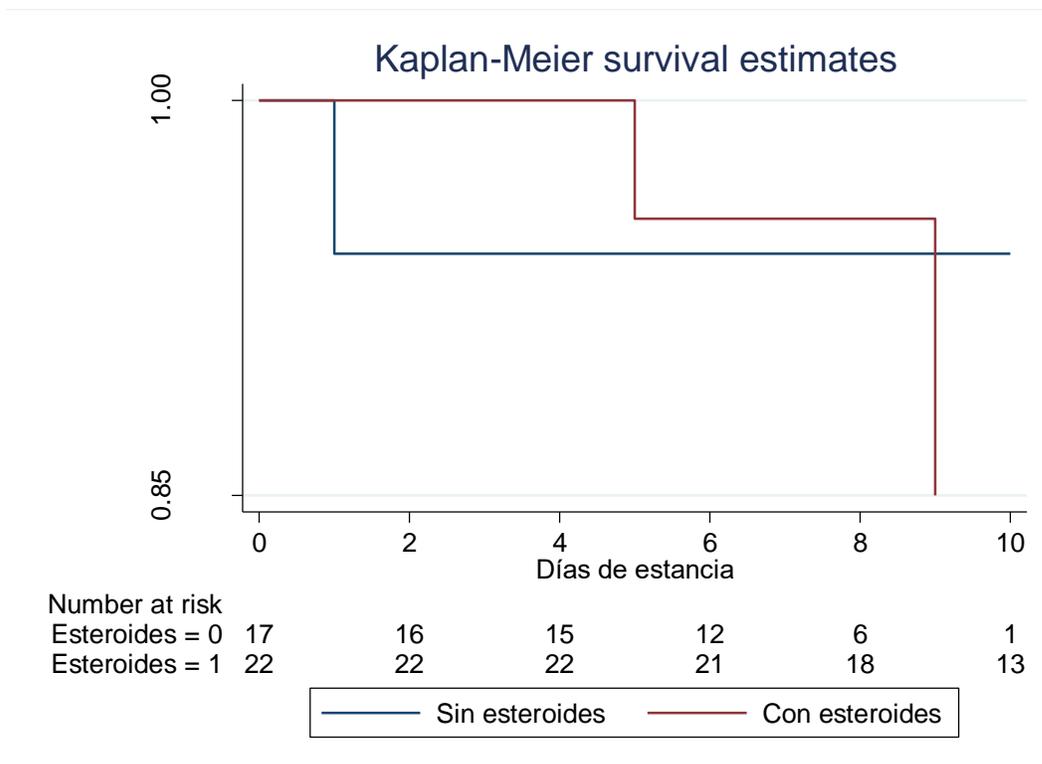


Gráfica 4. Comparación de dosis promedio de norepinefrina entre pacientes con esteroide vs. sin esteroide.



El análisis multivariado no reveló un efecto predictivo sobre la mortalidad con el uso de esteroides con un HR = 1.1 (IC 95% 0.1 -11.7, p=0.93) o para dosis altas de esteroide HR = 0.19 (IC 95% 0.01 - 1.9, p=0.1).

Gráfica 5. Estimado de Kaplan – Meier para mortalidad comparado entre pacientes con uso de esteroides vs. sin uso de esteroides.



## DISCUSION

Los pacientes recibieron tratamiento según el protocolo local: Combinación de antibiótico, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, heparina de bajo peso molecular, antipirético y esteroide. El antibiótico se estableció a criterio de médico tratante, según: comorbilidades, gravedad y coinfecciones, entre otros aspectos.

La administración o no del esteroide fue a criterios de médicos tratantes, de los 39 pacientes analizados, se utilizó en 56% de estos, los esteroides utilizados en nuestra unidad fueron: metilprednisolona, dexametasona, prednisona, por lo que se realizó una conversión de cada tipo de esteroide a prednisona y se tomó como punto de corte 10 mg de prednisona.

Según la literatura actualmente la tasa de mortalidad oscila entre 15-20%, en el presente estudio se evidenció una tasa de mortalidad del 17.9%, con lo que se corrobora que en nuestra población tenemos la media de mortalidad a nivel mundial según los estudios.

Es de considerar que desde el ingreso los pacientes en los que se utilizó esteroide mostraban un puntaje de gravedad y mortalidad más elevado, respecto al grupo sin esteroide. Se evidenció en el grupo de esteroide un menor uso de norepinefrina, disminución del delta de PCR, mejoría en Delta de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sin embargo estos resultados fueron estadísticamente no significativo.

Mostrando también que, como menciona la literatura podrían existir más complicaciones, ya que se evidenció más uso de ventilación mecánica, tuvieron mayor días de estancia hospitalaria

## CONCLUSIONES

Se comprueba la hipótesis alterna, el uso d esteroide no tiene efecto sobre la mortalidad en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS Cov-2. A pesar de que se encontró en nuestra población una mortalidad similar a la mostrada en la literatura (17.9% nuestra población , literatura 15-20%), no se demostró que este resultado fuera modificado por el uso o no de esteroides. Se evidencio sin embargo que los pacientes en los que se utilizó esteroide, mostraban un puntaje de gravedad o mortalidad desde su ingreso más elevado , que aquellos en los que no se utilizó esteroide.

Se demostró también que aquellos pacientes en los que se utilizó esteroide , presentaron una mayor estancia hospitalaria con 16 +/- 9 vs. 6 +/- 2, respecto a los que no se utilizó esteroide

## REFERENCIAS

1. Un nuevo Coronavirus de pacientes con neumonía en China 2019.  
Na Zhu, PhD. Dyngyu Zhang MD. , Wenling Wang PhD., Xingwang Li , MD.  
NEJM Febrero 2020
2. Informe de agrupación de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan. Comisión Municipal de Salud de Wuhan, 2019 . ( <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. se abre en una pestaña nueva)
3. Diagnóstico y manejo de COVID-19: revisión integral. Giuseppe Pascarella, Alessandro Strumia, Chiara Piliago, Federica Bruno, Romualdo Del Buono, Fabio Costa, Simone Scarlata. DOI: 10.1111/joim.13901
4. Weiss SR , Leibowitz JL . La patogénesis del coronavirus. Adv Virus Res 2011 ; 81: 85 - 164 .
5. Masters PS , Perlman S . Coronaviridae. En: Knipe DM, Howley PM, eds. Campos de virología. 6ta ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013 : 825-58.
6. Zhong NS , Zheng BJ , Li YM y col. Epidemiología y causa del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) en Guangdong, República Popular de China, en febrero de 2003. Lancet 2003 ; 362: 1353 - 1358 .
7. Zaki AM , van Boheemen S , Bestebroer TM , Osterhaus AD , Fouchier RA . Aislamiento de un nuevo coronavirus de un hombre con neumonía en Arabia Saudita. N Engl J Med 2012 ; 367: 1 814 - 1820
8. Wong G , Liu W , Liu Y , Zhou B , Bi Y , Gao GF . MERS, SARS y Ébola: el papel de los súper propagadores en las enfermedades infecciosas. Cell Host Microbe 2015 ; 18: 398 - 401
9. La tormenta de citoquinas en COVID 19: una revisión general de la participación del sistema quimiocina/receptores de quimiocina. Francesca Coperchini, Luca Chiovato, Laura Croce, Flavia Magri, Mario Rotondi. ELSEVIER Mayo 2020.
10. Lineamiento estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de Enfermedad por 2019-NCOV. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. 7 de febrero 2020. [Internet] [Fecha de acceso 8 de febrero 2020] Disponible en: [www.gob.mx/salud](http://www.gob.mx/salud).

11. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud Ranferi Aragón-Nogales,<sup>1</sup> Iván Vargas-Almanza,<sup>1</sup> María Guadalupe Miranda-Novales<sup>2,\*</sup> Revista Mexicana de Pediatría.
12. Li Qun , Guan Xuhua , Peng Wu , *et al.* **Dinámica de transmisión temprana en Wuhan, China, de una nueva neumonía infectada por coronavirus.** N. Engl. J. Med. , 382 ( 13 ) ( 2020 ) , págs. 1199 – 1207.
13. Rothe Camilla , Schunk Mirjam , Sothmann Peter , *et al.* **Transmisión de la infección 2019-nCoV por un contacto asintomático en Alemania.** N. Engl. J. Med. , 382 ( 2020 ) , págs. 970 – 971.
14. hou Fei , Ting Yu , Du Ronghui , *et al.* **Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo.** The Lancet , 395 ( 10 229 ) ( 2020 ) , pp. 1 054 - 1,062 mil.
15. "Preguntas y respuestas: Dexametasona COVID-19" 25 Junio 2020, World Heath Orgnization. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19?gclid=EAlaIqobChMI1KurrNr36gIVzcDACH1aHAJYEAAYASAAEgK7IPD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19?gclid=EAlaIqobChMI1KurrNr36gIVzcDACH1aHAJYEAAYASAAEgK7IPD_BwE).
16. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? JAMA Intern Med. Published online June 30, 2020.doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313
17. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"? Lykourgos Kolilekas | Konstantinos Loverdos | Styliani Giannakaki |Athens Chest Hospital "Sotiria". Athens 11527.
18. RECOVERY "Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones severas por COVID-19" Reino Unido.
19. Covid-19 en Enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune- Serie de casos De Nueva York- M. Engl. J. Med. 2020; 383:85-88 2 Julio 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009567
20. Uso clínico de corticoesteroides de dosis corta y baja dosis en pacientes con COVID-19 no grave durante la progresión de la enfermedad. Zhiliang Hu, Yanling Ly, Chuanjun Xu, Wenkui Sun.