



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**ANÁLISIS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA DE
PACIENTES CON COVID-19 EN
EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el grado de
Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Gerardo Medina García

TUTORES

Dra. Margarita Virgen Cuevas
Dr. Enrique Berrios Bárcenas

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 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.

ÍNDICE GENERAL	2
1. Marco Teórico	3
1.1 Introducción.....	3
1.2 Características Estructurales, Origen y Transmisión.....	4
1.3 Características Demográficas y Manifestaciones Clínicas.....	6
1.4 Repercusión Por Aparatos y Sistemas.....	7
1.5 Diagnóstico.....	11
1.6 Tratamiento.....	12
2. Pregunta de Investigación	14
3. Justificación	15
4. Objetivos	16
5. Hipótesis	17
6. Materiales y Métodos	18
6.1 Definición de Variables.....	19
6.2 Método de Recolección de Datos.....	20
6.3 Análisis Estadístico.....	20
6.4 Consideraciones Éticas.....	21
7. Cronograma de actividades	21
8. Resultados	22
8.1 Características Clínicas y Demográficas.....	22
8.2 Hallazgos Bioquímicos.....	24
8.3 Complicaciones y Tratamiento.....	26
8.4 Corticoesteroides y Mortalidad.....	29
9. Discusión	30
10. Bibliografía	32

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 está creando una situación caótica alrededor del mundo, que la sociedad moderna nunca antes había visto.

En diciembre de 2019, se dio a conocer una serie de casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China. (1) El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud oficialmente nombró COVID-19 a la enfermedad causada por un nuevo coronavirus, identificado como SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); caracterizado por tener una identidad del 79.5% con el SARS-CoV, qué causó la epidemia de SARS en 2003 (2). Posteriormente, la enfermedad se extendió rápidamente por todo el mundo, por lo que un mes después, la OMS declaró como pandemia a la enfermedad causada por el SARS-CoV2 (3).

El primer caso de COVID-19 en México fue reportado el 27 de febrero de 2020 por las autoridades sanitarias del país. Hasta el 21 de julio se habían reportado 356,255 casos confirmados con 40,400 decesos (4).

La curva de crecimiento en la literatura académica de COVID-19 desde el primer informe del brote en Wuhan, ha sido exponencial. Hasta el 2 de mayo de 2020, existían 13,131 publicaciones en el portafolio COVID-19 del NIH y 8502 publicaciones en PubMed usando la cadena de búsqueda “COVID-19 o SARS-CoV.2”. A pesar de ello aún no existe evidencia de algún tratamiento específico contra la enfermedad.

La fisiopatología de la enfermedad se presenta en dos fases distintas superpuestas, la respuesta viral patógena inicial seguida de la respuesta inflamatoria del huésped con grados de severidad asociados con hallazgos clínicos distintos (6). La progresión patológica en COVID-19 grave incluye una tormenta de citoquinas proinflamatorias excesiva que resulta en una lesión pulmonar inmunopatológica y daño alveolar difuso, con el subsecuente desarrollo del síndrome de distrés respiratoria aguda (SDRA) y muerte (7).

1.2 CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES, ORIGEN Y TRANSMISIÓN

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, en el orden de los Nidovirales. El término Corona, representa la superficie externa del virus, que asemeja una corona con picos; debido a ello, fue nombrado Coronavirus. Los coronavirus tienen un tamaño de 65-120 nm de diámetro y contienen un ARN monocatenario, cuyo tamaño varía de 26 a 32 kb de longitud. Los subgrupos de la familia de coronavirus son alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ). Se creía que estos virus sólo infectaban a los animales, hasta que el mundo fue testigo del brote SARS-CoV, en 2002 en Guangdong, China; con más de 8,000 personas infectadas y 776 fallecimientos. (8) Una década después, otro coronavirus patógeno, conocido como MERS-CoV causó un brote endémico en los países de Medio Oriente; infectando a más de 2400 personas y causó 838 muertes. (9) Similar a los pacientes infectados con SARS-CoV, los pacientes con MERS-CoV sufrían neumonía, seguida de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y LRA. (10)

En cuanto a la estructura del SARS-CoV2, su linaje corresponde al de β coronavirus, que se sabe causa una enfermedad respiratoria grave. Tiene múltiples glucoproteínas de transmembrana llamadas Spike (S), que median las interacciones moleculares con el huésped (29). Las glicoproteínas de espiga comprenden dos subunidades funcionales: S1, que media la unión del receptor del huésped a la ACE2; y S2, que es responsable de la fusión de la membrana viral y celular (30). El dominio de unión al receptor (RBD) ubicado en la subunidad S1 es la parte más variable del genoma; en el SARS-CoV 2, los aminoácidos críticos que confieren al RBD una alta afinidad con el dominio extracelular de ACE2 humano son: L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505; los cuales podrían haber resultado de la selección natural, directamente en un huésped humano (2).

SARS-CoV2 tuvo su origen en el mercado de mariscos de Hunan en Wuhan, China, donde se venden murciélagos, serpientes, perros, mapaches, civetas de palma y otros animales vivos o como fuente de comida, con una exportación a 109 países. La fuente zoonótica de SARS-CoV2 no está confirmada, sin embargo, un análisis filogenético secuenciado sugiere al murciélago como reservorio probable.

Inicialmente, se sugirió que los pacientes que visitaron el mercado habrían contraído la infección. Posteriormente, nuevas investigaciones revelaron que algunas personas que contrajeron la infección, no tenían registro de visita al mercado, indicando la capacidad de propagación humana. (11)

La transmisión del virus de humano a humano ocurre debido al contacto cercano con una persona infectada al toser, estornudar, etc. La conducción del virus es mediante gotas respiratorias o aerosoles, penetrando el cuerpo humano por inhalación a través de las mucosas y vía aérea.

Existe evidencia que el SARS-CoV2 podría transmitirse por vía aérea en lugares mal ventilados, afectando aquellas personas expuestas por un periodo prolongado de tiempo. La supervivencia del coronavirus se ve afectada negativamente por el ozono, altas temperaturas y baja humedad. (12)

El ciclo de vida del SARS-CoV2 en las células huésped comienza cuando la proteína S se une al receptor ACE2. Después de la unión al receptor, el cambio de conformación en la proteína S facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular a través de la vía endosómica. Posteriormente el SARS-CoV2 libera su ARN en la célula huésped. El ARN se traduce en poliproteínas virales pp1a y 1ab, que luego son divididas en pequeñas proteínas por las proteinasas virales. La polimerasa produce ARNm subgenómico por transcripción discontinua y finalmente es traducido en proteínas virales. Las proteínas virales y el ARN se ensamblan posteriormente en viriones en el retículo endoplásmico y aparato de Golgi, para luego ser transportados a través de vesículas y por último ser liberados de la célula huésped.(13)

El período medio de incubación es de alrededor de 4 días, pero puede extenderse hasta 14 días. La transmisión parece ser independiente de la presentación clínica y se correlaciona mejor con la carga viral, que alcanza su punto máximo a los 10 días después del inicio de los síntomas (34).

1.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Guan WJ et al, en su serie de 1,099 pacientes de Wuhan, reportó que el tiempo medio de incubación fue de 4 días, 58% eran hombres, con una edad media de 47 años y que el 75% eran residentes locales o habían tenido contacto con alguien de la ciudad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el síntoma predominante fue la fiebre en un 88%, en segundo lugar fue tos seca (67%), seguida de fatiga (38%), y 18% tuvo disnea al ingreso. Los síntomas menos frecuentes fueron náusea o vómito (5%) y diarrea (3.8%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (15%) y diabetes mellitus (7.4%), además de que se asociaron a mayor severidad de la enfermedad. Se realizó tomografía de tórax al 88% de los pacientes, siendo el vidrio esmerilado y las opacidades en parche bilaterales, los principales hallazgos.

Los hallazgos bioquímicos más relevantes fueron linfopenia (83%), trombocitopenia (36%), y niveles elevados de Dímero D (46%) y de proteína C reactiva (60%). (14)

Los pacientes que requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos tienen una alta tasa de mortalidad. Graselli G et al, reportó las características clínicas y el desenlace de 1591 pacientes admitidos en terapia intensiva de Lombardia, Italia. La edad media fue de 63 años, con predominio de género masculino (82%). Al menos 68% tenían alguna comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (49%). Durante su internamiento 88% requirieron intubación endotraqueal. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) media fue de 14 cmH₂O y un índice PaO₂/FIO₂ medio de 160. Aquellos mayores de 64 años e hipertensos requirieron mayor PEEP y demostraron menor PaO₂/FIO₂. El 15% de los pacientes fueron tratados con ventilación en decúbito prono en su admisión y el 1% requirió oxigenación por membrana extracorpórea. Finalmente el estudio reportó una tasa de 26% de mortalidad, y el 58% continuaba en la unidad de cuidados intensivos. (15)

En el continente americano, la serie más grande que se ha reportado de pacientes hospitalizados por COVID-19 es de Nueva York, Estados Unidos y la publicó Richardson S. En este estudio se incluyeron pacientes con todos los grados de severidad. En un inicio se evaluó a los pacientes en una zona de triage. El 30% se reportó febril, 17% tenía una frecuencia respiratoria por arriba de 24 y 27.8% requirió oxígeno suplementario. Cabe destacar que el 60% tenía obesidad, del cual 19% fue obesidad mórbida. En el 6% se evidenció QT >500mseg a su ingreso. La tasa de coinfección fue de 2.1%, siendo el rinovirus el patógeno más frecuente. En cuanto a los desenlaces, el 12% requirió ventilación mecánica invasiva, el 3.2% requirió terapia de reemplazo renal y el 21% falleció al hacerse el análisis del estudio. (16)

1.4 REPERCUSIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS

SARS-CoV2 infecta preferentemente a las células del tracto respiratorio, sin embargo varios estudios han evidenciado que tiene tropismo en múltiples órganos, incluyendo: corazón, faringe, hígado, cerebro y riñón. Este involucro multiorgánico podría estar relacionado con la amplia distribución del ACE2, que es el receptor molecular que permite la infección de las células huésped por el SARS CoV-2.

Originalmente, se pensaba que ACE2 se expresaba exclusivamente en corazón, riñones y testículos (31). Sin embargo, estudios en humanos y ratones demostraron la expresión de ACE2 en la mayoría de los órganos, con mayor actividad en íleon y riñón, seguido de neumocitos tipo I y tipo II, adipocitos, corazón, estómago, hígado, vasculatura y mucosa nasal y oral (32,33).

A pesar de su amplia distribución, la importancia fisiológica de la expresión de ACE2 en la mayoría de los tejidos permanece inconclusa. En general, ACE2 contribuye a equilibrar la actividad de angiotensina II tanto en escenarios sistémicos como locales.

Puelles V. cuantificó la carga viral de SARS-CoV2 en muestras de tejido obtenidas de 22 pacientes a los que se les realizó autopsia y que fallecieron a causa de COVID-19. El 77% de los pacientes tenían más de 2 sistemas involucrados; y un mayor número de sistemas involucrados se asoció con mayor tropismo a los riñones. La carga viral fue detectada en todos los compartimentos renales, incluyendo: corteza, médula, glomérulo y compartimento túbulo-intersticial. (17)

Sistema Nervioso

Existe evidencia que demuestra que una de las características de los coronavirus es su neurotropismo. Estudios experimentales con ratones transgénicos revelaron que al inocular el SARS-CoV y el MERS-CoV intranasalmente podría entrar al cerebro, posiblemente a través del nervio olfatorio, y posteriormente extenderse rápidamente a algunas áreas específicas, como el tálamo y el tronco encefálico.

Interesantemente, los antígenos virales han sido detectados en el tronco encefálico, donde las regiones infectadas incluían en núcleo de tracto solitario y el núcleo ambiguo. El núcleo del tracto solitario recibe información sensorial de los mecanorreceptores y quimiorreceptores del pulmón y del tracto respiratorio, mientras que las fibras eferentes del núcleo ambiguo proporcionan inervación al músculo liso de glándulas y vasos sanguíneos de las vías respiratorias. Dichas interacciones neuroanatómicas indican que la muerte de los animales infectados puede deberse a la disfunción del centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico. (18)

Mao L, et al, en su serie de 214 pacientes de Wuhan, China presentó que el 36.4% de los pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas. En cuanto al sistema nervioso central, las más frecuentes fueron: mareo (17%), cefalea (13%), alteración de la consciencia (7.5%) y evento vascular cerebral (2.8%). Los síntomas atribuidos al sistema nervioso periférico

fueron: disgeusia (5.6%), hiposmia/anosmia (5.1%) y dolor neuropático (2.3%). La enfermedad severa se asoció con mayor prevalencia de manifestaciones neurológicas. (19)

Sistema Cardiovascular

Los hallazgos histopatológicos del corazón causados por el SARS-CoV, son el edema del estroma miocárdico y de la pared vascular, así como atrofia de las fibras musculares. (20)

Las principales complicaciones cardiovasculares de COVID-19, son insuficiencia cardíaca y arritmias. Zhou et al publicaron que el 23% de los pacientes con infección por SARS-CoV2 tenía evidencia de insuficiencia cardíaca. Aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca tuvieron menor supervivencia en comparación a los que no la desarrollaron (51.9% vs 11.7%); sin embargo no se comprobó que dicha patología fuese atribuida a una exacerbación, a una miocarditis secundaria al virus, a una cardiomiopatía inducida por citocinas, o a una combinación de estos factores. (21)

Dentro de los marcadores bioquímicos, la troponina I ultrasensible (hs-cTnI) se eleva en la mayoría de los pacientes con enfermedad severa, además en más del 50% de los pacientes que fallecen está elevada significativamente. Otro marcador que se encuentra elevado es el péptido natriurético cerebral (BNP), sin embargo hasta ahora es incierto su significado clínico, por lo que no se recomienda realizar una evaluación o tratamiento de insuficiencia cardíaca únicamente tomando el valor bioquímico. (22)

Wentao Ni et al, evidenciaron en su cohorte retrospectiva de 176 pacientes, que el tener lesión miocárdica aguda (definida por la elevación de hs-cTnI por arriba de la percentil 99 al ingreso, es un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR ajustado de 6.93 95% IC: 1.83–26.22, $p = 0.0044$). (23)

Manifestaciones Dermatológicas

En el primer informe, del norte de Italia, sobre 88 pacientes con COVID, se observó que 18 pacientes (20.4%) tuvieron signos cutáneos, de los cuales, 8 pacientes los mostraron al ingreso y 10 pacientes los desarrollaron durante la hospitalización. Las manifestaciones cutáneas fueron rash eritematoso (77%), urticaria generalizada (16%) y vesículas parecidas a la varicela (6%). El tórax fue la principal región involucrada. El prurito fue poco frecuente y las lesiones curaron en pocos días. Aparentemente no hubo ninguna correlación con gravedad de la enfermedad. (24)

Los pacientes más graves, que requieren un manejo en la unidad de cuidados intensivos y que además tienen signos de choque y de hipoxemia persistente presentaron acroisquemia en dedos, bulas cutáneas, gangrena seca y livedo reticularis. (25)

Sistema Gastrointestinal

Se ha descrito que los síntomas gastrointestinales, como diarrea, náusea, vómito y dolor abdominal se presentan al inicio de la enfermedad o incluso antes de los síntomas respiratorios. (26)

Lin et al, informaron que los síntomas más frecuentes por orden de frecuencia son diarrea, anorexia y náusea. De igual forma, recolectaron muestras fecales de 65 pacientes para analizar la presencia de SARS-CoV2; 42 pacientes tenían síntomas gastrointestinales y 23 no, de los cuales salieron positivos 22 (52%) y 9 (39%), respectivamente (27).

Además de la respuesta inflamatoria sobreactivada en pacientes con neumonía por COVID-19, la regulación positiva de la expresión de ACE2 en el tejido hepático causada por la proliferación compensatoria de hepatocitos derivados de las células epiteliales del conducto biliar también puede ser el posible mecanismo de lesión del tejido hepático. Por otro lado, la lesión hepática observada en pacientes con COVID-19 podría ser causada por el tratamiento con lopinavir / ritonavir (49).

No existe una correlación con la presencia de síntomas gastrointestinales y con la gravedad de la enfermedad (uso de ventilación mecánica o ingreso a unidad de cuidados intensivos) o mortalidad. (28)

Sistema Renal

El riñón humano es un blanco específico del SARS-CoV 2. Diao et al, examinaron la nucleocápside viral en el riñón de pacientes post mortem y descubrieron que los antígenos del SARS CoV-2 se acumulan en los túbulos epiteliales renales, lo que sugiere que infecta el riñón humano directamente, conduciendo a la disfunción renal y contribuyendo a la propagación viral en el cuerpo (35).

ACE2 está presente en los podocitos, las células mesangiales, el epitelio parietal de la cápsula de Bowman, el borde del cepillo de las células proximales y los conductos colectores.

El mayor el tropismo renal del SARS-CoV-2 en comparación al SARS-CoV, podría explicarse por un aumento en la afinidad del SARS CoV-2 por ACE2, lo que permitiría una mayor carga viral en los órganos, y especialmente en el riñón, pudiendo actuar como reservorio viral (36).

El hallazgo más frecuente en pacientes con COVID-19 en disfunción renal es la proteinuria moderada. Un estudio prospectivo reciente que incluyó a 701 pacientes con enfermedad moderada o grave por COVID-19, mostró que el 43.9% exhibió proteinuria y el 26.7% hematuria al ingreso hospitalario, mientras que alrededor del 13% presentó niveles elevados de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN) o ambos. La lesión renal aguda (LRA) se produjo sólo en el 5,1% de los pacientes durante la hospitalización. Las alteraciones renales que tuvieron un riesgo independiente significativamente mayor de

muerte hospitalaria fueron: proteinuria 1+ (1.8, 0.81-4.0), proteinuria 2 + a 3 + (4.84, 2.0-11.7) y hematuria 1+ (2.99, 1.39-6.42), 2 + -3 + (5.5, 2.5-12.0), después de ajustarlo con las siguientes variables: edad, sexo, gravedad de la enfermedad, comorbilidad y recuento de leucocitos (37).

La LRA es más común en pacientes críticos con COVID-19. Yang X et al, en su estudio retrospectivo de 52 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en Wuhan, China, reportaron que la LRA fue la complicación extrapulmonar más común, presente en 15 pacientes (29%), seguida de la lesión miocárdica (23%), y disfunción hepática (23%). De los pacientes con LRA, 9 (60%) necesitaron terapia de reemplazo renal continuo y 12 (80%) pacientes fallecieron, con una estancia media en la UCI de 7 días (IQR 3-11) (38).

Los factores de riesgo que se han descrito para LRA son edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, raza negra, hipertensión, y necesidad de ventilación mecánica y medicamentos vasopresores.

La relación que existe entre LRA e insuficiencia respiratoria se demuestra por lo siguiente. Primero, la LRA severa ocurre más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la intubación. En segundo lugar, la tasa de LRA es del 89,7% entre pacientes con ventilación, en comparación con el 21,7% entre otros pacientes. Tercero, la LRA grave (etapas 2 y 3) ocurre en el 65.5% de los pacientes con respiradores en comparación con el 6.7% de los pacientes no ventilados. Finalmente casi todos los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal, reciben ventilación mecánica (39).

1.5 DIAGNÓSTICO

En la actualidad, el diagnóstico de COVID19 se basa principalmente en las características clínicas y epidemiológicas, en la detección de laboratorio y estudios radiológicos, principalmente la tomografía computarizada de tórax.

El método diagnóstico de preferencia para identificar los casos confirmados de SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR).

Dentro de los 5 a 6 días posteriores al inicio de los síntomas, los pacientes con COVID-19 han demostrado altas cargas virales en sus vías respiratorias superiores e inferiores. El hisopado nasofaríngeo y/o orofaríngeo se recomienda para el diagnóstico de infección temprana (52).

Wang et al, reportaron que los hisopados orofaríngeos se usaron con mucha más frecuencia que los hisopados nasofaríngeos en el brote de COVID-19 en Wuhan, China; sin embargo, la detección de ARN de SARS-CoV-2 se detectó en solo el 32% de las muestras orofaríngeas, que fue significativamente más bajo en comparación a los hisopados nasofaríngeos con un 63% (51).

Los métodos serológicos se están desarrollando rápidamente y han demostrado ser útiles para confirmar COVID-19. Sin embargo, las respuestas de IgM son notoriamente inespecíficas, y dadas las semanas necesarias para desarrollar respuestas específicas de IgG, es probable que la detección de serología no desempeñe un papel en el manejo activo de casos, excepto para diagnosticar o confirmar casos tardíos de COVID-19 o para determinar la inmunidad del personal de salud (52).

Ai T. et al, demostraron que la TC de tórax tiene una sensibilidad del 97% en aquellos pacientes con una RT-PCR positiva; por otro lado, en los pacientes con RT-PCR negativa la TC tuvo hallazgos positivos en el 75% de los casos (53). En conclusión, la TC de tórax se ha vuelto esencial en la detección de COVID-19.

1.6 TRATAMIENTO

Hasta ahora, no hay tratamientos específicos para pacientes con COVID - 19, y los tratamientos disponibles en la actualidad se basan en la experiencia previa con virus similares como SARS-CoV, MERS-CoV, virus de la influenza, y otras infecciones virales.

Se han revelado muchos blancos potenciales terapéuticos basados en el progreso de la investigación, incluida la inhibición de la fusión / entrada del SARS-CoV-2, la interrupción de la replicación del SARS-CoV-2, el tratamiento plasmático convaleciente y la supresión de respuesta inflamatoria excesiva.

La síndrome de activación macrofágica (SAM) es un estado hiperinflamatorio, poco reconocido, caracterizado por una hipercitoquinemia fulminante con falla multiorgánica, precipitado generalmente por infecciones virales y sepsis. Dentro de sus principales hallazgos se encuentran: fiebre persistente, citopenias, hiperferritinemia e involucro pulmonar (SDRA) hasta en el 50% de los casos. Un perfil similar al del SAM está asociado con COVID-19 en estado grave, caracterizado por un aumento en la IL-7, IL-2, IL-6, factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína quimiotáctica de monocitos 1 y factor de necrosis tumoral alfa. Dentro de los predictores de mortalidad se encuentran la hiperferritinemia y la elevación de la IL-6 (54), sugiriendo que la mortalidad podría deberse a la hiperinflamación.

El principal efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides es inhibir una gran cantidad de genes proinflamatorios que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión celular, y enzimas inflamatorias para frenar el proceso inflamatorio y restaurar la homeostasis. Aunque el uso de corticoesteroides en pacientes con SDRA sigue siendo controvertido, es la única intervención farmacológica que puede reducir la morbilidad y la mortalidad. Se ha reportado que el tratamiento con corticoesteroides a dosis altas por un periodo prolongado de tiempo podría acelerar la mejora del SDRA (40). Además, el tratamiento con metilprednisolona acorta el tiempo de necesidad de ventilación mecánica invasiva y disminuye la mortalidad en pacientes con SDRA (41). En vista de esto, la inhibición de la respuesta inflamatoria excesiva puede ser un complemento para el tratamiento de COVID-19.

Durante la epidemia de SARS-CoV del 2003, se administraron corticoesteroides sistémicos en pacientes infectados y con enfermedad respiratoria grave. En un metaanálisis del uso de corticoesteroides en pacientes con SARS, solo cuatro estudios proporcionaron datos concluyentes, indicando todos, mayor mortalidad (44).

En un estudio observacional retrospectivo de pacientes con MERS, se evidenció que los pacientes que recibieron corticoesteroides tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica, vasopresores y terapia de reemplazo renal (45).

Debido a la evidencia de las epidemias pasadas causadas por coronavirus filogenéticamente similares al SARS-CoV-2, se publicaron un par de comentarios en la revista Lancet entre los meses de febrero y marzo de este año, en donde no se recomienda el uso de corticoesteroides en el tratamiento de COVID-19 (46, 47). De igual forma, la OMS recomienda que los corticoesteroides no deben de administrarse rutinariamente en pacientes con SDRA relacionado con COVID-19 (42).

La mayoría de los estudios publicados de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, el uso de corticoesteroides se usó en menos del 50% de los casos, y la mayoría de ellos tenían neumonía severa o SDRA en estado crítico (5, 21, 43).

Por otra parte, Wu C. et al, reportaron que el tratamiento con metilprednisolona se asoció con disminución en la mortalidad en pacientes con SDRA y COVID-19 (RR 0.38; 95% CI, 0.20–0.72; P = 0.003) (48).

El único metaanálisis que incluye únicamente pacientes con SARS-CoV-2 y que recibieron tratamiento con corticoesteroides lo realizaron Veronese N et al, con resultados heterogeneos (50).

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué factores se asocian a mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 en el Hospital Español de México?

3. JUSTIFICACIÓN

La pandemia debida al SARS-CoV-2 continúa en aumento. Actualmente no existe una terapia antiviral o inmunomoduladora comprobada para COVID-19. El tratamiento actual se basa en aporte de oxígeno, terapia anticoagulante y soporte ventilatorio mecánico.

La pandemia representa un gran desafío, particularmente para los países de bajos y medianos ingresos. Es de suma importancia comprender los factores asociados a un pronóstico adverso para guiar a las autoridades locales hacia una asignación más eficiente de sus escasos recursos para evitar exceder la capacidad limitada del sistema de salud.

Durante la progresión de COVID-19 existe una respuesta exagerada hiperinflamatoria, caracterizada por una secreción aumentada de citocinas, asociada a mortalidad. El papel de los corticoesteroides en la supresión de la respuesta inflamatoria podría tener un efecto benéfico en la evolución de la enfermedad. Hasta el momento, la evidencia clínica del uso de corticoesteroides en pacientes con COVID-19 alrededor del mundo continua siendo heterogénea.

Por lo tanto, hemos realizado un estudio retrospectivo que aumentará la evidencia para aclarar los factores asociados a mortalidad hospitalaria y el beneficio o no del uso de corticoesteroides, ayudando así al tratamiento de futuros pacientes.

4. OBJETIVOS

Primario

Describir los factores asociados a mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 en el Hospital Español de México.

Secundario

Determinar la asociación de mortalidad con el uso de metilprednisolona en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital Español de México.

5. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (H_0): No existe ningún factor asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital Español de México.

Hipótesis Alterna (H_1): Existe algún factor asociado a mortalidad en pacientes con COVID-19 en el Hospital Español de México.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Diseño

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, retrolectivo y analítico. Casos y Controles
1 solo centro.

Muestreo

Muestreo no probabilístico y pareo por edad y sexo.

Población de estudio

Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 de moderada a severa gravedad del
1 de abril al 15 de mayo de 2020.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 17 años.
- Pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR.
- Evidencia radiológica de infiltrados pulmonares bilaterales.
- Saturación de oxígeno capilar <94%.

Criterios de Exclusión

- Pacientes transferidos a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes dados de alta en las primeras 48 horas a su ingreso.
- Pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas a su ingreso.
- Pacientes que después de ser intubados se decidió administrar corticoesteroides.
- Pacientes que tuvieran contraindicación del uso de corticoesteroides.
 - Sobreinfección con Influenza
 - Sobreinfección Bacteriana
 - Hemorragia intestinal en los últimos 15 días

Criterios de Eliminación

- Pacientes que no cumplan con todos los parámetros de recolección determinados por el investigador.

Definiciones

Caso: paciente con resultado positivo en RT-PCR de SARS-Cov-2, neumonía bilateral y muerte.

Control: paciente con resultado positivo en RT-PCR de SARS-Cov-2, neumonía bilateral y egreso hospitalario por mejoría.

6.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Universal	Definición Operacional	Tipo de Variable	Fuente de Variable
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión.	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento hasta el momento de la inclusión.	Cuantitativa, Discreta	Secundaria
Género	Término técnico específico que alude al conjunto de características físicas diferenciadas entre hombre y mujer.	Término técnico específico que alude al conjunto de características físicas diferenciadas entre hombre y mujer.	Cualitativa, Dicotómica	Secundaria
Neumonía por SARS-CoV-2	Enfermedad de origen infeccioso y que afecta al parénquima pulmonar	Infección confirmada por SARS-CoV-2, infiltrados bilaterales en tomografía y requerimiento de oxígeno suplementario.	Cualitativa, Dicotómica, Dependiente	Secundaria
Oxígeno suplementario	Administración de oxígeno suplementario por arriba de la concentración atmosférica (>21%) con fines terapéuticos.	Categoría ordinal: puntas nasales, bolsa mascarilla reservorio, puntas nasales de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva.	Cualitativa, Ordinal	Secundaria
Uso de Metilprednisolona	Corticoesteroide intravenoso, con propiedades antiinflamatorias.	Administración de Metilprednisolona 1mg/kg por vía intravenosa durante 5 días.	Cualitativa, Dicotómica, Independiente	Secundaria
Mortalidad	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Proporción de pacientes con diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2 que han muerto en el periodo comprendido del 1 de abril al 15 de mayo.	Cualitativa, Dicotómica, Dependiente	Secundaria
Días de Estancia Hospitalaria	Días que han pasado desde su ingreso hasta su egreso hospitalario.	Días que han pasado desde su ingreso hasta su muerte o egreso ambulatorio.	Cuantitativa, Discreta	Secundaria
Eventos adversos	Cualquier suceso indeseable que sucede al paciente cuando se administra un medicamento y se sospecha que es causado por este.	Eventos adversos durante la hospitalización, incluyen: hiperglucemia, sobreinfección, sangrado gastrointestinal.	Cualitativa, Dicotómica	Secundaria

6.2 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos fueron extraídos del expediente médico electrónico del Hospital Español de México. Se recopilaron los datos demográficos, variables clínicas; signos y síntomas, paraclínicas, comorbilidades, tratamientos y desenlaces presentados de la muestra en una base de datos del programa Excel.

6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva
 - Las variables cuantitativas serán expresadas como media +/- desviación estándar o mediana con percentiles 25-75%, según la distribución de normalidad.
 - Las variables cualitativas serán analizadas de manera frecuencial, con su respectivo porcentaje.
- Estadística analítica
 - El comparativo entre grupos de las variables cuantitativas, se dividió según la distribución, en normal y anormal, utilizando en la primera análisis para pruebas paramétricas con el estadístico de ANOVA, y en la segunda con análisis no paramétrico utilizando el estadístico de medianas con rangos intercuartiles al 95%.
 - El comparativo entre grupos para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher.
 - Se obtuvo el riesgo utilizando el estadístico de razón de momios en las variables fiebre durante hospitalización, ventilación mecánica invasiva al ingreso y durante la hospitalización, lesión renal aguda, Dímero D con punto de corte de 1500, en los distintos tratamientos como hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, metilprednisolona y enoxaparina en dosis profiláctica.
 - Curvas de Kaplan-Meier para el comparativo de supervivencia entre los grupos, se empleó la prueba de log-rank.
- Paquete estadístico IBM SPSS versión 27

6.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Es un estudio observacional, bajo las prácticas locales de cuidado, sin intervención de los investigadores.
- Se guardará confidencialidad en los datos.
- Presentación ante el comité de ética del Hospital Español de México.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020
Investigación Marco Teórico				
Elaboración del Protocolo				
Propuesta del Protocolo				
Seguimiento de Pacientes				
Recolección de Datos				
Análisis de Datos				
Conclusión del Protocolo				

8. RESULTADOS

8.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

135 pacientes fueron evaluados para la inclusión. Cuatro se trasladaron a otra unidad hospitalaria, cuatro se les proporcionó tratamiento paliativo y dos murieron en las primeras 24 horas. Se incluyeron 61 pacientes en total, 20 en el grupo de casos (fallecidos) y 41 en el grupo control (egreso por mejoría) pacientes, mediante un pareo por edad, sexo, comorbilidades como hipertensión y obesidad, días de estancia intrahospitalaria y uso de metilprednisolona. (Tabla 1)

La edad media de los pacientes fue 63.5 ± 12 años, 67% (41) fueron hombres. La mediana de tiempo de inicio de síntomas al ingreso fue de 7 (RIQ, 5.5-10) días. Los síntomas más frecuentes en admisión fueron disnea 80% (n=49), fatiga 80% (n=49), tos seca 77% (n=47) y fiebre 72% (n=44). En el grupo de fallecidos, mayor proporción de pacientes tuvieron fiebre durante su hospitalización (70% [14] vs 39% [16], $p=0.02$). De los 61 pacientes, 72% (n=44) tenían al menos alguna comorbilidad, de las cuales hipertensión 46% (n=28), obesidad 39% (n=24) y diabetes mellitus 26% (n=16) fueron las más frecuentes.

Tabla 1 Características clínicas y demográficas				
VARIABLE	Todos	Casos (n=20)	Controles (n=41)	Valor P
Edad	63.52±12.08	67.6±14.7	61.5±10.1	0.06
Sexo Masculino	41(67%)	16 (80%)	25 (61%)	0.13
Contacto de Riesgo	18(29%)	6 (30%)	12 (29%)	0.95
Casos Importados	3(5%)	0	3 (7%)	0.54
Tabaquismo	16(26%)	5 (25%)	11 (27%)	0.87
Diabetes	16(26%)	4 (20%)	12 (29%)	0.44
Hipertensión	28(45%)	9 (45%)	19 (46%)	0.92
Enfermedad renal crónica	3(4%)	1 (5%)	2 (5%)	1
Obesidad	24(3%)	7 (30%)	17 (41%)	0.62
EPOC	4(6%)	3 (15%)	1 (2%)	0.09
EVC	2(3%)	0	2 (5%)	1
Cardiopatía isquémica	4(6%)	2 (10%)	2 (5%)	0.59
Dislipidemia	3(0.9%)	1 (5%)	2 (5%)	1
Cáncer	2(3%)	1 (5%)	1 (2%)	1
SAOS	1(1%)	1 (5%)	0	0.32
Fiebre (admisión)	44(72%)	15 (75%)	29 (71%)	0.72
Fiebre (hospitalización)	30(49%)	14 (70%)	16 (39%)	0.02
Tos	47(77%)	13 (65%)	34 (83%)	0.19
Disnea	49(80%)	17 (85%)	32 (78%)	0.73
Cefalea	30(49%)	11 (55%)	19 (46%)	0.52
Fatiga	49(80%)	16 (80%)	33 (80%)	1
Mialgias	35(57%)	10 (50%)	25 (61%)	0.41
Odinofagia	17(27%)	7 (35%)	10 (24%)	0.38
Hiporexia	16(26%)	5 (25%)	11 (27%)	0.87
Diarrea	11(18%)	3 (15%)	8 (19.5%)	1
Hiposmia/anosmia	10(16%)	3 (15%)	7(17%)	1
Disgeusia	9(14%)	3 (15%)	6 (15%)	1
Tiempo de inicio de síntomas al ingreso	7 (5.5-10)	8 (6-10)	6 (5-9)	0.27
Edad expresada en media y desviación estándar. Resto de variables expresadas en porcentaje. EVC: evento vascular cerebral, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.				

8.2 HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

En las asociaciones de los parámetros paraclínicos se observó de manera significativa que los casos en comparación con el grupo control, mostraron aumento en la cuenta leucocitaria con una mediana de 9.5 (RIQ: 6.7-16.8), elevación de 7.6 (RIQ: 4.9-12.3 $p=0.01$), y una concentración disminuida de albúmina sérica 3.4 (± 0.3 ; $p=0.03$).

De igual forma, se evidenció en el grupo de casos que las concentraciones elevadas de nitrógeno de urea 26.5 (RIQ: 13-43.5, $p=0.04$), lactato 2 (RIQ:1.4-3.3, $p=0.002$), TGO 54 (RIQ: 35-88), DHL 470 (RIQ:335.2-671.7, $p=0.007$), Dímero D 1703.5 (RIQ:917.5-7360.7, $p=0.004$), Troponina I 23 (RIQ:10.4-173, $p=0.003$) y BNP 64 (RIQ:33-733, $p=0.03$), en comparación al grupo control, mostraron significancia estadística.

En cuanto a la concentración de oxígeno por gasometría arterial, el grupo de casos mostró una disminución significativa de 50 (RIQ:4.2-56.7) en comparación al grupo control 57.5 (RIQ:50.2-62) $p=0.01$.

En la Tabla 2 se muestran los hallazgos bioquímicos y radiológicos al ingreso.

Tabla 2 Características bioquímicas y radiográficas				
Variable	Todos	Casos (n=20)	Controles (n=41)	Valor P
Leucocitos	7.1(5.8, 10)	9.5 (6.7, 16.8)	6.7 (5.5, 9.4)	0.01
Neutrofilos	5.31(3.7, 8.5)	7.6 (4.9, 12.3)	4.8 (3.4, 7)	0.01
Linfocitos	0.85(0.6, 1.15)	0.8 (0.4, 1.2)	0.8 (0.7, 1.1)	0.63
Hemoglobina	15.0±1.71	14.5±2.1	15.2±1.4	0.16
Plaquetas	195(161, 267)	162 (151.7, 262.2)	208 (176, 273.5)	0.06
Creatinina	0.94(0.74, 1.46)	1.2 (0.8, 2.1)	0.9 (0.6, 1.3)	0.08
Células epiteliales en sedimento urinario	19(33%)	11	8 (19.5%)	0.005
Nitrógeno ureico	16.5(12.4, 32)	26.5 (13, 43.5)	15.2 (12.1, 29)	0.04
Sodio	135(132, 137)	133.5 (132, 137.7)	135 (132.5, 137)	0.33
Potasio	4.07±0.55	4.1±0.5	4±0.5	0.39
pH	7.44(7.41, 7.48)	7.4 (7.3, 7.4)	7.4 (7.4, 7.4)	0.21
PaO2	54(48, 61)	50 (41.2, 56.7)	57.5 (50.2, 62)	0.01
PaCO2	28(25.5, 32)	27.5 (24.5, 32.7)	29 (25.2, 32)	0.63
HCO3	20(17, 22)	18.1 (17, 22)	20 (19, 22.3)	0.09
SO2 arterial	86(80, 90)	80 (59, 85.7)	88 (81, 90.5)	0.001
Lactato	1.5(1.1, 2.1)	2 (1.4, 3.3)	1.3 (1, 1.8)	0.002
Albumina	3.58±0.43	3.4±0.3	3.6±0.4	0.03
TGO	38(28, 56)	54 (35, 88)	36 (27, 50.5)	0.01
TGP	37(22, 52)	45.5 (19.7, 59.5)	32 (22, 48.5)	0.29
GGT	76(44, 105)	79 (59, 104.7)	62 (39, 112)	0.36
Deshidrogenasa Láctica	363(256, 536)	470 (335, 671)	316 (244.5, 440.5)	0.007
Fosfatasa alcalina	78(68, 108)	85 (70.7, 114.5)	73 (63, 97.5)	0.25
Bilirrubina total	0.61(0.4, 0.8)	0.6 (0.4, 0.8)	0.6 (0.4, 0.8)	0.58
Tiempo de protrombina	12(11.5, 13)	12.1 (11.4, 14.2)	11.9 (11.5, 12.8)	0.19
Ferritina	771(345, 1513)	1267 (476.7, 1987.7)	729 (298.7, 1304.2)	0.11
Dímero D	1101(566, 1741)	1703.5 (917.5, 7360.7)	843 (520.5, 1383)	0.004
Dimero D >1500	17(27%)	9 (45%)	8 (19.5%)	0.03
Procalcitonina	0.24(0.07, 0.9)	0.46 (0.12, 10)	0.17 (0.06, 0.76)	0.12
Troponina I	10.4(5.7, 26)	23 (10.4, 173)	9.7 (4.1, 16.7)	0.003
BNP	35(10, 103)	64 (33, 733)	24 (8.7, 87.7)	0.03
VSG	46(31, 60)	47 (36, 58)	46 (29.2, 61.5)	0.66
PCR	16.7(10, 22.9)	17.6 (13.1, 22.9)	16 (7.9, 22.9)	0.38
Las variables Hemoglobina, Potasio y Albúmina se expresan en media y desviación estándar debido a su distribución normal. El resto de variables se expresan en mediana y rango intercuartil. TGO: aspartato aminotransferasa, TGP: alanina aminotranferasa, GGT: gamma glutamil transpeptidasa, BNP: péptido natriurético cerebral, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva.				

8.3 COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO (Tabla 3 y 4)

La mediana en días del ingreso a la muerte o alta hospitalaria fue de 12 (RIQ, 7.2-20). 46% (n=28) de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva, el 19% (n=12) al ingreso y 27% (n=16) durante la hospitalización. Se realizó pronación como maniobra de reclutamiento alveolar en el 42% (n=26) de los pacientes, en el 56% (n=34) se administró tratamiento vasopresor y el 39% (n=24) requirió bloqueo neuromuscular.

Se reportó al menos una complicación en el 52% (n=32) de los pacientes. La mayoría de las complicaciones fueron más frecuentes en el grupo de fallecidos, como la falla orgánica múltiple en el 95% (n=19) y la lesión renal aguda en el 70% (n=14) vs 0% y 32% (n=13) en el grupo control, respectivamente ($p<0.05$). Otras complicaciones fueron menos frecuentes como la sobreinfección bacteriana, la cual ocurrió en el 16% (n=10) y la dependencia de oxígeno al egreso hospitalario en el 13% (N=8) de todos los pacientes.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con Azitromicina en el 77% (n=47) e Hidroxicloroquina en el 75% (n=46), esto debido a que fueron ingresados dentro de los primeros dos meses. En el 13% (n=8) de los pacientes se administró Tocilizumab como tratamiento inmunomodulador. En el grupo de los fallecidos recibieron con mayor frecuencia Lopinavir/Ritonavir en el 60% (n=12) y Enoxaparina en dosis terapéutica en el 90% (n=18) vs 51% (n=21) en el grupo control ($p<0.05$). Esta última se puede considerar como benéfica para el curso clínico y en la reducción de la mortalidad obteniendo un OR=0.06 (IC95%:0.008-0.55). (Tabla 4)

Tabla 3 Tratamientos y Complicaciones				
Variable	Todos	Casos (n=20)	Controles (n=41)	Valor P
Tiempo del ingreso a muerte o egreso hospitalario (días)	12(8.0-22.0)	12 (7.2, 20)	12 (7.5, 26)	0.66
Ingreso a UTI	28 (46%)	17 (85%)	11 (27%)	<0.001
Días de intubación	0(0-14)	12.5 (4.7, 18.7)	0 (0, 8)	<0.001
Días en Terapia Intensiva	0(0-14)	13.5 (4.7, 18.7)	0 (0, 8.5)	<0.001
Ventilación Mecánica al ingreso	12(19%)	8 (40%)	4 (10%)	0.01
Ventilación Mecánica durante la hospitalización	16(27%)	9 (45%)	7 (17%)	0.02
Pronación	26(42%)	15 (75%)	11 (27%)	<0.001
Infusión de Esteroide (Hidrocortisona)	4(6%)	2 (5%)	2 (5%)	1
Bloqueo neuromuscular	24(39%)	14 (70%)	10 (24%)	0.001
Uso de Vasopresor	34(56%)	18 (90%)	10 (24%)	<0.001
Uso de Norepinefrina	28(45%)	18 (90%)	10 (24%)	<0.001
Uso de Vasopresina	6(9%)	6 (30%)	0	0.001
Complicaciones	32(52%)	19 (95%)	13 (32%)	<0.001
-Lesión Renal Aguda	27(44%)	14 (70%)	13 (32%)	0.005
-Falla Orgánica Múltiple	19 (31%)	19 (95%)	0	<0.001
-Sobreinfección bacteriana	10(16%)	3 (15%)	7 (17%)	1
-Dependencia de oxígeno al egreso hospitalario	8(13%)	NA	8 (19.5%)	0.04
-Traqueostomía	2(3%)	0	2 (5%)	1
-Gastrostomía	2(3%)	0	2 (5%)	1
-Bacteriemia	2(3%)	0	2 (5%)	1
-Neumomediastino	2 (3%)	0	2 (5%)	1
-Sangrado de tubo digestivo	2 (3%)	1 (5%)	1 (2%)	1
TRATAMIENTOS				
-Hidroxicloroquina	46(75%)	16 (80%)	30 (73%)	0.75
-Azitromicina	47(77%)	16 (80%)	31 (75%)	1
-Lopinavir / Ritonavir	21(34%)	12 (60%)	9 (22%)	0.003
-Tocilizumab	8(13%)	3 (15%)	5 (12%)	1
-Metilprednisolona	38(62%)	11 (55%)	27 (66%)	0.65
-Enoxaparina Terapéutica	39 (63%)	18 (90%)	21 (51%)	0.003

Tabla 4 Asociación de Riesgo y Mortalidad		
VARIABLE	OR	IC95%
Fiebre durante hospitalización	3.64	1.16-11.4
VMI al ingreso	6.16	1.57-24.15
VMI durante hospitalización	3.74	1.12-12.4
Lesión Renal Aguda	5.02	1.57-16
DD >1500	3.37	1.04-10.8
Hidroxiclороquina	1.46	0.4-5.35
Azitromicina	1.29	0.34-4.76
Lopinavir/Ritonavir	5.33	1.67-17
Tocilizumab	1.27	0.27-5.96
Esteroides	0.63	0.21-1.88
Enoxaparina dosis terapéutica	0.06	0.008-0.55
VMI: ventilación mecánica invasiva. OR: odds ratio		

8.4 CORTICOESTEROIDES Y MORTALIDAD

La terapia con corticoesteroides utilizada en nuestro hospital se dividió en dos según la gravedad de los pacientes, en los considerados graves se utilizó metilprednisolona 2 mg/kg/día por 5 días, posteriormente 1 mg/kg/día por 5 días, terminando con dosis reducción a base de prednisona vía oral cada tercer día a la mitad (40-20-10-5mg) y en los pacientes no graves, se inició una dosis de metilprednisolona 1mg/kg/día por 5 días con posterior dosis reducción cada tercer día a la mitad (40-20-10-5mg) con prednisona oral. El uso de corticoesteroides obtuvo un OR de 0.63 (IC95%:0.21-1.88), aunque no se asoció de manera significativa, esto puede deberse a ciertos factores como el tamaño de muestra, que llegando a aumentarla pudiera verse la relación significativa de este grupo de pacientes. Esta afirmación se puede observar con el análisis de supervivencia con el estadístico Log rank, con el que se obtiene una significancia de $p < 0.001$, y a través de los días se ve que hay una mayor tasa de supervivencia en los pacientes que si recibieron terapia inmunomoduladora con corticoesteroides comparados con los pacientes que no la recibieron; a los 10 días una supervivencia del 92% comparado con el 62% y a los 28 días una supervivencia del 57% comparado con el 34%, respectivamente. (Figura 1)

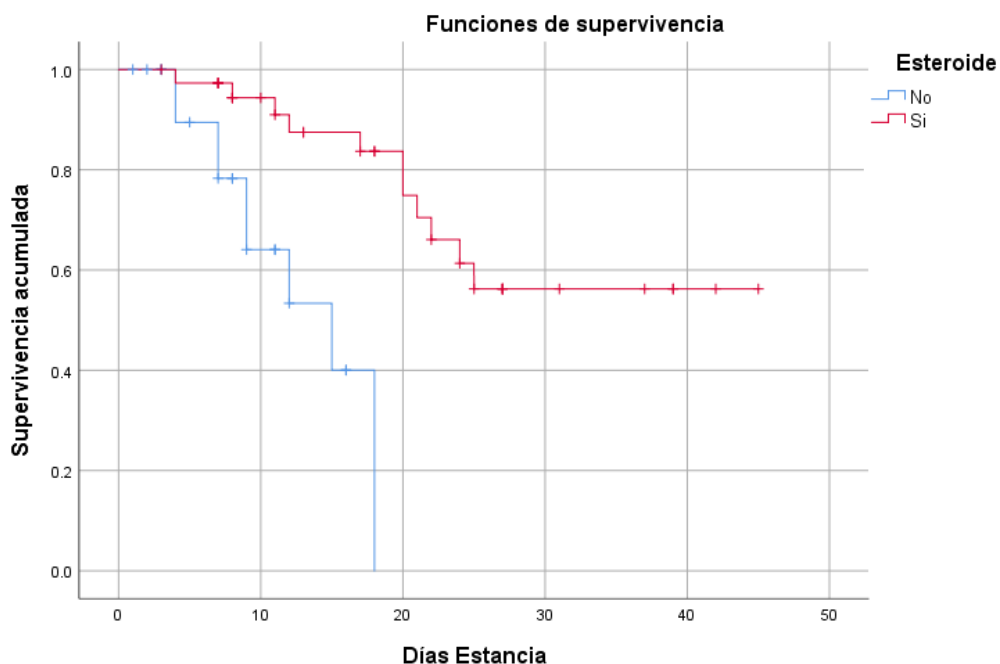


Figura 1. Curva de supervivencia acumulada en pacientes que recibieron tratamiento con esteroide sistémico vs tratamiento sin esteroide.
 p (Log Rank) < 0.001

9. DISCUSIÓN

Actualmente la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, presenta múltiples complicaciones orgánicas que determinan de manera significativa la gravedad, generando un valor predictivo para muerte. En el estudio de los factores de riesgo asociados a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por COVID-19, realizado por Wu C. et al, la población estudiada con diagnóstico SDRA fue del 41.8%, de estos n=84 pacientes, más de la mitad (52%), fallecieron durante el transcurso clínico. (48) Comparado con nuestra población que por medio de una selección pareada de pacientes complicados en el cual se consideró el SDRA, se observó que el 32.8% tuvo desenlace fatal.

En el contexto de la enfermedad las comorbilidades han estado presentes de manera significativa al momento de definir severidad o mortalidad en el paciente con COVID-19, esto fue ejemplificado por Wu C. et al, en su investigación de los factores de riesgo para severidad, donde expusieron que la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2 se asocian a un desenlace fatal presentando una diferencia de 13.7% (IC95%:1.3%-26.1%) y 13.9% (IC95%:3.6%-24.2%), respectivamente. En este estudio, el 45% de los casos presentaron HAS y el 20% DM tipo 2, sin embargo, no se generó una diferencia estadística entre los casos por lo cual no se pudo adjudicar como una determinante de severidad o mortalidad (48).

Con lo anterior se puede observar que nuestra población resulta ser homogénea para poder evaluar los diferentes tratamientos que hoy en día se discuten entre los cuales el uso de corticoesteroide sistémico juega un papel importante al momento de dictaminar la mortalidad entre los pacientes. En este estudio se pudo definir de manera significativa que el tratamiento con enoxaparina terapéutica OR=0.06 (IC95%:0.008-0.55, $p<0.05$) se asoció a una baja mortalidad. Muy cerca de generar estos resultados, el tratamiento con metilprednisolona evidenció un OR=0.63 (IC95%:0.25-1.88), aunque la significancia estadística fuera mayor de 0.05, analíticamente este resultado estuvo influenciado por el tamaño de muestra que se obtuvo por el corto periodo establecido y la baja población con características especiales que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes.

Aunado a lo anterior, observando la supervivencia en la curva de Kaplan-Meier con el estadístico de log rank, en el grupo de tratamiento con metilprednisolona aumento la supervivencia a los 10 y 15 días intrahospitalarios con una diferencia de casi el 45% después del décimo día, pero a medida de que se alargó la estancia, las probabilidades de supervivencia disminuyen en ambos grupos observando este punto de corte a partir del día 20 de hospitalización. Se adjudica que el estudio realizado debería ser complementado aumentando la población, que cumplan los criterios establecidos para un correcto análisis de tratamiento y lograr la significancia deseada. Esto se ha demostrado en el estudio RECOVERY, en donde un grupo de 2104 pacientes en tratamiento con dexametasona fue comparado con 4321 pacientes recibiendo tratamientos usuales, observándose que cerca del 22% a diferencia del 35.7% del grupo control fallecieron obteniendo una tasa de

supervivencia del 85% a los 28 días con un intervalo de confianza del 95% (0.75-0.93) siendo estadísticamente significativo y dictaminando la terapia esteroidea en los pacientes. (55)

Otro factor importante a destacar fueron las dosis establecidas para el tratamiento. En Hong Kong China, se realizó un estudio con metilprednisolona utilizando diferentes dosis; 1-2 mg/kg o 3-4 mg/kg vía oral, combinado con pulsos de metilprednisolona 500mg/día por 5 días, con posterior dosis de prednisona de 50 mg hasta el día 21, se observó que ambos tratamientos presentaron una mejoría clínica, ya sea determinada por los criterios de SARS por la OMS o por el ingreso a unidades de terapia intensiva. Aunado a esto, la mortalidad se vio disminuida en estas terapias de manera significativa siendo eficaz al momento de establecer las dosis por Kg de peso según la severidad de los pacientes. En nuestro caso, en los pacientes graves, se administró una dosis de 2 mg/kg/día por 5 días, posteriormente 1 mg/kg/día por 5 días terminando con dosis reducción cada tercer día a la mitad de la dosis prescrita (40-20-10-5 mg), las cuales pueden considerarse correctas por presentar una tasa de mortalidad equiparable al estudio mencionado. (56)

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran el tamaño de la muestra y el corto periodo de recolección de pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–733.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Published March 11, 2020. Accessed March 30, 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. The Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. COVID-19 dashboard. 2020. Accessed May 30, 2020. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020 Mar 20. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012> [Epub ahead of print].
7. Zhou Y, Fu B, Zhang X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in Severe COVID-19 patients. *National Science Review*, nwaa041, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
8. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*. 2003;362(9393):1353-8.
9. Wang N, Shi X, Jiang L, Zhang S, Wang D, Tong P, et al. Structure of MERS-CoV spike receptor-binding domain complexed with human receptor DPP4. *Cell Research*. 2013;23(8):986.
10. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(26):2487-94.
11. Adnan Shereen, M., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R., COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses, *Journal of Advanced Research* (2020)
12. Maosheng Yao, Lu Zhang, Jianxin Ma, Lian Zhou. On airborne transmission and control of SARS-Cov-2. *Science of the Total Environment* 731 (2020) 139178.
13. Y. Wan, J. Shang, R. Graham, R.S. Baric, F. Li, Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS, *J. Virol.* (2020)

14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Published online February 28,2020.
15. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 2020 March 13
16. Richardson S, Hirsch JS , Narasimhan M , et al; and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. Published online April 22, 2020.
17. Puelles V, Lütgehetmann M, Lindenmeyer M, Sperhake J, et al; Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *NEJM*. published on May 13, 2020.
18. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T; The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients; *J Med Virol*. 2020 Feb 27
19. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv*. 2020
20. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acuterespiratory syndrome. *Am J Pathol* 2007; **170**: 1136 – 1147.
21. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
22. Davis G, Adlan A, Majewski J; SARS-CoV-2 pandemic and the cardiovascular system: What the non-cardiologist needs to know; *Clinical Medicine* 2020 Vol 20, No 3: 262–5.
23. Ni W, Yang X, Liu J, Bao J, Li R, Xu Y, Guo W, Hu Y, Gao Z, Acute Myocardial Injury at Hospital Admission is Associated with All-cause Mortality in COVID-19, *Journal of the American College of Cardiology* (2020).
24. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16387.
25. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases; *Br J Dermatol*. 2020 Apr 29.
26. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2; *Gastroenterology* 2020; 158:1831–3.
27. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 02 Apr 2020.
28. Buscarini E, Manfredi G, Brambilla G, et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients. *Gut* 7 May 2020.
29. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. 1st ed. 691 Elsevier Inc.

30. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* : 1–12, 2020
31. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme – Related to Angiotensin 1-9. *Circ. Res.* 87:E1-9, 2000.
32. Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, Spalteholz M, Reibitz F, Schultheiss HP, Siems WE, Walther T. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides* 26: 1270–1277, 2005. doi:10.1016/j.peptides.2005.01.009.
33. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12: 1–5, 2020. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
34. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus– Infected Pneumonia. *N Engl J Med* : 1–9, 2020. doi:10.1056/nejmoa2001316.
35. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, Wang R, Liu Y, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Wu Y, Chen Y. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv* 2: 2020.03.04.20031120, 2020. doi:10.1101/2020.03.04.20031120.
36. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron* 24126: 1–9, 2020. doi:10.1159/000507305.
37. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* , 2020. doi:https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005.
38. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2600: 1–7, 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
39. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, Hazzan AD, Fishbane S, Jhaveri KD, on behalf of the Northwell COVID-19 Research Consortium and the Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium, ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19, *Kidney International* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
40. Meduri GU, Bridges L, Shih M-C, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med.* 2016; 42:829–40.
41. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone treatment is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *J Intensive Care.* 2018; 6:53.

42. World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
43. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
44. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. (2006) 3:e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
45. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA , et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; **197** (6):757–67 PubMed PMID: 29161116. eng.
46. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. (2020) 395:473–5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
47. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. (2020) 395:683–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
48. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
49. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004. doi:10.1111/liv.14435
50. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, Lagolio E, Celotto S, Pizzol D, Zou L, Tully MA, Ilie PC, Trott M, López-Sánchez GF and Smith L (2020) Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front. Med*. 7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170
51. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. 11 March 2020. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
52. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. 2020. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 58:e00512-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>.
53. Ai T, Yang Z, Hou H et al (2020) Correlation of chest CT and RTPCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
54. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
55. RECOVERY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19—Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2020.
56. Tsang K, Zhong NS. SARS: pharmacotherapy. *Respirology*. 2003;8 Suppl:S25-30.