



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS:

"MORTALIDAD POR COVID-19 SEVERA Y CRÍTICA EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO
CON DEXAMETASONA AJUSTADA POR SEXO"

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. DANIELA NICERATA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO



Ciudad Universitaria, Cd. de México

Diciembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna UNAM
Jefe de Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro

Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Dra. Daniela Nicerata Rodríguez Sánchez

Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna
U.M.A.E. Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Número de registro: R-2021-3501-097

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| <u>HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS</u> | 2 |
| <u>RESUMEN</u> | 4 |
| <u>INTRODUCCIÓN</u> | 8 |
| <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> | 12 |
| <u>RESULTADOS</u> | 15 |
| <u>DISCUSIÓN</u> | 18 |
| <u>CONCLUSIONES</u> | 21 |
| <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> | 22 |
| <u>ANEXOS</u> | 25 |

RESUMEN

Antecedentes: En diciembre de 2019, en surgió en la ciudad de Wuhan, la capital de Hubei, China, una nueva enfermedad similar a neumonía que posteriormente se denominaría enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), cuyo agente causal es el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-COV-2, por sus siglas en inglés). En marzo del 2020 la OMS declaró a esta infección como pandemia, propagándose rápidamente a más de 200 países de todo el mundo. La dexametasona, un glucocorticoide que muestra actividad antiinflamatoria como inmunodepresora, puede inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, Factor de necrosis tumoral, Interferon-gamma, Factor de crecimiento endotelial vascular y prostaglandinas. En el estudio RECOVERY se demostró que el uso de 6 mg de dexametasona una vez al día durante un máximo de 10 días, disminuía la mortalidad a los 28 días en un 35% en pacientes con ventilación mecánica invasiva y en un 20% en pacientes que recibieron oxígeno suplementario aunado a disminución de la duración en estancia hospitalaria y mejoría del estado de oxigenación.

Objetivo: Comparar la mortalidad por COVID-19 severa y crítica en pacientes con y sin tratamiento con dexametasona ajustada por sexo.

Diseño: Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y analítico.

Materiales y métodos: Se realizó en pacientes con COVID-19 severa y crítica que hayan sido hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se analizará la mortalidad por COVID-19 severa y crítica en pacientes con y sin tratamiento con dexametasona, adicionalmente la mortalidad será valorada de acuerdo con el sexo de los pacientes.

Resultados: En este estudio se encontró una disminución en la mortalidad en el sexo masculino y el uso de dexametasona. Con incremento en la mortalidad en el sexo de los hombres con asma, linfoma, la enfermedad vascular (periférica arterial o venosa) y la enfermedad renal crónica.

Conclusiones: El uso de dexametasona en mujeres no se asoció a una disminución en la mortalidad, sin embargo el uso de dexametasona en el grupo de hombres disminuyó riesgo de mortalidad.

Al analizar el grupo de hombres, se observó que el asma, linfoma, la enfermedad vascular (periférica arterial o venosa) y la enfermedad renal crónica se asociaron a mortalidad.

Palabras clave: *Dexametasona, COVID-19, sexo, mortalidad*

ABSTRACT

Background: In December 2019, a new pneumonia-like disease that would later be called coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged in the city of Wuhan, the capital of Hubei, China. That causes severe acute respiratory syndrome (SARS-COV-2). In March 2020, the WHO declared this infection a pandemic, rapidly spreading to more than 200 countries around the world. Dexamethasone, a glucocorticoid that shows anti-inflammatory as well as immunosuppressive activity, can inhibit the production of proinflammatory cytokines such as interleukin (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, Tumor Necrosis Factor, Interferon-gamma, Factor of vascular endothelial growth and prostaglandins. The RECOVERY study demonstrated that the use of dexamethasone 6 mg once daily for up to 10 days decreased 28-day mortality by 35% in patients with invasive mechanical ventilation and by 20% in patients receiving invasive mechanical ventilation. They received supplemental oxygen coupled with a reduction in the length of hospital stay and improvement in oxygenation status.

Objective: To compare mortality from severe and critical COVID-19 in patients with and without dexamethasone treatment, adjusted by sex.

Design: Retrospective, observational and analytical cohort study.

Materials and methods: It was carried out in patients with severe and critical COVID-19 who have been hospitalized at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Mortality from severe and critical COVID-19 will be

analyzed in patients with and without dexamethasone treatment, additionally mortality will be assessed according to the sex of the patients.

Results: This study found a decrease in mortality in males and the use of dexamethasone. With increased mortality in the sex of men with asthma, lymphoma, vascular disease (peripheral arterial or venous) and chronic kidney disease.

Conclusions: The use of dexamethasone in women was not associated with a decrease in mortality, however the use of dexamethasone in the group of men decreased the risk of mortality.

When analyzing the group of men, it was observed that asthma, lymphoma, vascular disease (peripheral arterial or venous) and chronic kidney disease were associated with mortality.

Keywords: Dexamethasone, COVID-19, sex, mortality

INTRODUCCIÓN

A inicio de diciembre de 2019, varios casos de neumonía atípica fueron reportados en la ciudad de Wuhan, la capital de Hubei, una provincia de China. En enero de 2020, el agente causal de la neumonía intersticial fue identificado mediante la secuencia de genoma de RNA viral. La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a este nuevo virus como SARS-COV-2, que pertenece a la familia de β -coronavirus, que también incluye a los virus que causan el SARS y MERS. (1) La enfermedad relacionada con el SARS-COV-2 fue nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En marzo del 2020, la OMS declaró a esta infección como pandemia, propagándose rápidamente a más de 200 países de todo el mundo. (2)

El SARS-COV2 tiene una afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2), la cual se encuentra en las células epiteliales alveolares, enterocitos, células endoteliales de arterias y venas. El componente proteico del SARS-CoV-2 S es una glicoproteína trimérica que consta de dos subunidades: S1 y S2. S1 es responsable de la unión al receptor ACE-2, mientras que la subunidad S2 es responsable de la fusión de membranas.(3) La mayoría de los casos de Covid-19 son asintomáticos o resultan en una enfermedad leve; sin embargo, alrededor del 10% de los pacientes desarrollan una enfermedad respiratoria que requiere atención hospitalaria, el 5% de los pacientes con COVID-19 presentan una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica que requiere soporte ventilatorio prolongado. (4)(5)

Las características fisiopatológicas de la Covid-19 con cuadro clínico severo están dominados por un proceso neumónico agudo con amplia opacidad radiológica y, en autopsia, se observa daño alveolar difuso, con infiltrados inflamatorios y trombosis microvascular. (6) Se conoce que la respuesta inmune del huésped juega un papel clave en la fisiopatología del daño orgánico múltiple. Una desregulación en la respuesta inmune del huésped a la infección pulmonar por SARS-CoV-2 conduce a una explosiva liberación de citocinas (como IL-1, IL-6 y TNF- α) aunado a un incremento de marcadores inflamatorios, que incluyen proteína C reactiva, ferritina, dímero D y linfopenia. Ocasionando daño a nivel pulmonar por consiguiente el paciente presenta síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). (7)

La incubación de SARS-COV2 ocurre alrededor de 3 a 7 días, aunque en algunos casos puedes llegar hasta los 14 días. El SDRA se desarrolla alrededor de 7-10 días después del comienzo de los síntomas y es cuando ocurre la tormenta de citocinas secundario a la respuesta inmune del huésped por la incontrolable replicación viral. (8) La infección por SARS-COV2 tiene 3 fases con progresión uno de la otra. En la fase I, la cual ocurre al momento de la inoculación con comienzo de los primeros síntomas, el virus se multiplica y se adhiere al receptor ACE-2 en las células del sistema respiratorio. En la fase II existe una replicación incontrolable viral que es impulsada por la citotoxicidad directa de ACE-2, que actúa como enzima catalizadora para una mayor activación del sistema inmunológico y por lo tanto empeoramiento del estado hiperinflamatorio; en esta fase los pacientes comienzan presentar hipoxemia con una relación PaO₂/FiO₂ menos de 300 mmHg. En la Fase III el factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), citocinas inflamatorias y biomarcadores como interleucinas (IL) IL-2, IL-6, IL-7, Factor de necrosis tumoral-

α , proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , dímero D, proteína C-reactiva (PCR), y la ferritina, se encuentran notablemente elevados; en esta fase los pacientes son susceptibles a desarrollar choque e incluso colapso cardiopulmonar. (9)

Los corticoesteroides son fármacos que se clasifican como hormonas esteroideas sintéticas; las cuales en individuos sanos son producidas por la corteza adrenal. La dexametasona es un glucocorticoide utilizado en el tratamiento de múltiples enfermedades crónicas. La dexametasona muestra actividad tanto antiinflamatoria como inmunodepresora; su actividad antiinflamatoria la produce afectando dos aspectos importantes de la inflamación: la quimiotaxis y vasodilatación. (10)

La dexametasona se une al receptor de glucocorticoides (GR) en la membrana celular y la formación de este complejo conduce a la translocación del corticosteroide en la célula, donde viaja al núcleo. Aquí, se une de manera reversible a varios sitios de ADN específicos, lo que resulta en estimulación y supresión de una gran variedad de transcripción de genes. Puede inhibir la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IFN-gamma, Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y prostaglandinas. Es importante destacar que cinco de ellos están relacionados con la gravedad del SARS CoV-2. (11) Al mismo tiempo, también puede inducir la síntesis del elemento de respuesta a los glucocorticoides que da como resultado la activación de la síntesis de citocinas antiinflamatorias, en particular Interleucina-10 y lipocortina-1. (12)

En el estudio RECOVERY, se compararon 2104 pacientes que recibieron 6 mg de dexametasona una vez al día, durante un máximo de 10 días, con 4321 pacientes que no la recibieron. La edad media de los participantes fue de 66.1 años y el 36% de los pacientes eran mujeres. Los hallazgos preliminares demostraron que la dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días en un 35% en pacientes con ventilación mecánica invasiva (VMI) y en un 20% en pacientes que recibieron oxígeno suplementario. Por otro lado, se observó que este medicamento no tuvo ningún beneficio en los resultados de los pacientes que tenían síntomas leves y, por lo tanto, los corticosteroides sólo son adecuados para pacientes que requerían uso de oxígeno suplementario o VMI. Además de reducir la tasa de mortalidad de los pacientes con una forma grave de COVID-19, el uso de los corticosteroides también ha reducido la duración en estancia hospitalaria y mejoría del estado de oxigenación. (13).

En este estudio se estimó la mortalidad por COVID-19 severa y crítica en pacientes con y sin tratamiento con dexametasona ajustada por sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación se realizó en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Centro Médico Nacional "La Raza", ubicado en Seris y Zaachila S/N, Delegación Azcapotzalco, en la Ciudad de México.

Estudio de Cohorte retrospectiva, Observacional y analítico. En pacientes de sexo femenino y masculino con COVID-19 severa y crítica que hayan estado hospitalizados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en el período de Mayo 2020 a Febrero 2021. Se incluyeron 380 pacientes, divididos por sexo, siendo 233 hombres y 147 mujeres, que cumplían con los criterios de selección siendo los de inclusión pacientes con COVID-19 severa y crítica que cuenten con RT-PCR positiva para SARS-COV-2 con esquema de tratamiento que incluya sí o no dexametasona, mayores de 18 años, ambos sexos. Los criterios de exclusión fueron pacientes menores de 18 años, pacientes embarazadas, pacientes que hayan recibido cloroquina, hidroxiclороquina, tocilizumab o algún anti-Jack dentro de su esquema de tratamiento y pacientes con uso crónico de esteroides por enfermedad crónica de base (enfermedad autoinmune, cáncer, enfermedad endocrinológica). Los criterios de eliminación fueron los pacientes en quienes se consignó un diagnóstico alternativo y fueron egresados a piso de otra especialidad médica, pacientes que fueron trasladados a otra institución para su atención o soliciten su alta voluntaria, pacientes los cuales no se cuente con expediente clínico completo o se pierdan durante el seguimiento.

Se Seleccionó a los pacientes con COVID-19 severa y crítica confirmada con RT-PCR positiva. Se seleccionó a los pacientes que no hayan recibido dexametasona

dentro de su esquema de tratamiento y ningún fármaco mencionado en los criterios de exclusión, y pacientes que hayan recibido 10 días de tratamiento con dexametasona. Durante hospitalización en el período de Mayo 2020 a Diciembre 2020. Los grupos con y sin tratamiento con dexametasona a su vez serán divididos en hombres y mujeres y se estimará en cuál de ellos se demostró mayor disminución de mortalidad; Se recabó las variables descritas en la hoja de recolección de datos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Con los datos recabados previamente se realizó un análisis de factores asociados a mortalidad (enfermedades crónicas degenerativas o intubación orotraqueal, neumonía asociada a VM, anticoagulante, antibióticos) durante período de hospitalización de Mayo 2020 a Febrero 2021 en el HE CMN La Raza.

Análisis Estadístico:

El tamaño de la muestra fue a conveniencia ya que se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en un período de 8 meses. Para el análisis estadístico los datos obtenidos se analizaron con el software IBM (marca registrada) SPSS Statistics: versión 25 y Microsoft Office 2021. Se utilizó estadística descriptiva, las variables cuantitativas se expresaron en frecuencias, porcentajes, medias, desviación estándar o medianas con lo cual se construyó tablas para la presentación de los datos, también se analizó el comportamiento de las variables mediante la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas T-Student o U Mann Whitney para las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución, valores de $p=0.05$ e intervalos de confianza de 95%.

RESULTADOS:

Se trató de un estudio transversal retrospectivo en el que se incluyeron 380 pacientes, con una mediana de edad de 61 (24-97) años. Para su análisis, fueron divididos por sexo, el 61.3% (n=233) fueron hombres y 38.7% (n=147) mujeres. Los hombres presentaron menores niveles de albúmina [3.0 (1.6-4.8) vs 3.1 (1.6-4.9), p=0.028], en tanto las mujeres mayores niveles de LDH [467 (102-1757) vs 417 (179-1275), p=0.024]. No hubo diferencias en la edad, niveles de glucosa, creatinina, linfocitos, PCR, o días de estancia entre ambos sexos (Tabla 1).

| Tabla 1. Análisis univariado de variables demográficas y bioquímicas en pacientes con COVID-19 severo y crítica de acuerdo con el sexo | | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| | Total de Pacientes n= 380 (100%) | Hombres n= 233 (61.3%) | Mujeres n= 147 (38.7%) | p |
| Edad, años | 61 (24-97) | 60 (24-97) | 63 (34-84) | 0.056 |
| Glucosa, mg/dL* | 136.5 (31-696) | 135 (31-565) | 145 (43-693) | 0.165 |
| Creatinina mg/dl | 0.83 (0.2-27.28) | 0.86 (0.33-27.28) | 0.80 (0.30-11.92) | 0.056 |
| Albúmina, g/dL*§ | 3 (1.6-4.9) | 3.0 (1.6-4.8) | 3.1 (1.6-4.9) | 0.028 |
| LDH†, UI/L*Ω | 437 (102-1757) | 417 (179-1275) | 467 (102-1757) | 0.024 |
| Linfocitos, 10 ⁹ /L* | 578 (12-3056) | 578 (12-3027) | 584 (96-3056) | 0.461 |
| PCR‡ | 179.5 (5.5-534) | 173 (5.5-488) | 194 (6.7-534) | 0.429 |
| Días de estancia | 11 (1-29) | 11 (1-29) | 12 (1-23) | 0.444 |

†LDH: Lactato deshidrogenasa. ‡PCR: Proteína C reactiva. *Parámetros de referencia: Glucosa 70-105 mg/dL, creatinine 0.5-1.2 mg/dL, albúmina 3.4-5.0 g/dL, LDH 123-245 IU/L, linfocitos 1.5-4.0 x 10⁹/L. Análisis estadístico: Mann-Whitney U test.

El uso de dexametasona en mujeres no se asoció a una disminución en la mortalidad ($p=0.109$), en tanto que en hombres sí ($p=0.004$) (Tabla 2 y 3).

| Tabla 2. Análisis bivariado de mortalidad entre mujeres con uso y no de dexametasona | | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------|
| | Mujeres n= 147 (100%) | Sobrevivientes n= 40 (27%) | No sobrevivientes n= 107 (73%) | p |
| Con dexametasona | 120 (82%) | 36 (90%) | 84 (79%) | 0.109 |
| Sin dexametasona | 27 (18%) | 4 (10%) | 23 (21%) | |

| Tabla 3. Análisis bivariado de mortalidad entre hombres con uso y no de dexametasona | | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------|
| | Hombres n= 233 (100%) | Sobrevivientes n= 68 (29%) | No sobrevivientes n= 165 (71%) | p |
| Con dexametasona | 160 (69%) | 56 (82%) | 104 (63%) | 0.004 |
| Sin dexametasona | 73 (31%) | 12 (18%) | 61 (37%) | |

| Tabla 4. Análisis bivariado de características demográficas y de laboratorio de los pacientes del sexo masculino con COVID-19 sobrevivientes y no sobrevivientes. | | | | |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------|
| | Todos los pacientes n= 233 (100%) | No Sobrevivientes n= 165 (70.8%) | sobrevivientes n= 68 (29.2%) | P |
| Dexametasona | 160 (68.7%) | 104 (63.0%) | 56 (82.4%) | 0.004 |
| Tabaquismo | 41 (17.6%) | 28 (17%) | 13 (19%) | 0.695 |
| Obesidad | 55 (23.6%) | 44 (26.7%) | 11 (16.2%) | 0.086 |
| DM | 85 (36.5%) | 64 (38.8%) | 21 (30.9%) | 0.254 |
| HAS | 109 (46.8%) | 81 (49.1%) | 28 (41.2%) | 0.271 |
| ECV | 1 (0.4%) | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) | 0.520 |
| EPOC | 5 (2.1%) | 2 (1.2%) | 3 (4.4%) | 0.125 |
| Neumopatía | 1 (0.4%) | 0 (0.0%) | 1 (1.5%) | 0.119 |
| Asma | 2 (0.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.9%) | 0.027 |
| ERC | 21 (9.0%) | 19 (11.5%) | 2 (2.9%) | 0.038 |
| Hipotiroidismo | 4 (1.7%) | 4 (2.4%) | 0 (0.0%) | 0.195 |
| VIH | 3 (1.3%) | 1 (0.6%) | 2 (2.9%) | 0.151 |
| CANCER | 2 (0.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) | 0.362 |
| Linfoma | 6 (2.6%) | 2 (1.2%) | 4 (5.9%) | 0.041 |
| SMD | 4 (1.7%) | 4 (2.4%) | 0 (0.0%) | 0.195 |
| LLA | 3 (1.3%) | 2 (1.2%) | 1 (1.5%) | 0.874 |
| Enfer vascular | 2 (0.9%) | 0 (0.0%) | 2 (2.9%) | 0.027 |
| EM | 2 (0.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) | 0.362 |
| PTI | 2 (0.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) | 0.362 |
| MG | 2 (0.9%) | 2 (1.2%) | 0 (0.0%) | 0.362 |

Al analizar el grupo de hombres, se observó que el asma, linfoma, la enfermedad vascular (periférica arterial o venosa) y la enfermedad renal crónica se asociaron a mortalidad, en tanto que el resto de las comorbilidades no (Tabla 4).

DISCUSIÓN:

El estudio RECOVERY comparó dos grupos de pacientes, uno que recibió 6 mg de dexametasona una vez al día (n= 2104), por un máximo de 10 días, vs uno que no la recibió (n=4321); la edad media fue de 66.1 años y 36% fueron mujeres, datos similares a nuestro estudio en cuanto a edad (mediana 61 [24-97]) y sexo (38.7%). Los hallazgos preliminares demostraron disminución en la mortalidad a los 28 días en los pacientes que recibieron dexametasona, siendo del 35% en pacientes que requirieron VMI y del 20% en pacientes que recibieron oxígeno suplementario. La dexametasona no mostró ningún beneficio en pacientes con síntomas leves. Por lo tanto, los corticosteroides sólo son adecuados para pacientes que requirieron uso de oxígeno suplementario o VMI. Además de reducir la tasa de mortalidad de los pacientes con una forma grave de COVID-19, el uso de los corticosteroides redujo también la duración de los días de estancia hospitalaria y mejoría del estado de oxigenación (13). Si bien el estudio Recovery demuestra una disminución de la mortalidad en pacientes con neumonía severa y crítica por SARS-COV2, esta disminución no se ajustó por sexo. Con respecto a esto último, en nuestro estudio (n=380), se observó que el uso de dexametasona no se asoció a disminución de la mortalidad en el grupo de mujeres (p=0.109), en tanto que en el de los hombres sí (p=0.004).

Por otro lado, Jianbo Li et al. encontraron que el uso de dexametasona se asoció a una mejoría en ARDS severo, con mejoría en subgrupo de adultos mayores vs jóvenes y, al igual que en nuestro estudio, se observó una mejoría en el grupo de hombres no así en el grupo de las mujeres (14).

Diversos estudios han mostrado una mayor prevalencia, morbilidad y mortalidad por COVID-19 en pacientes masculinos en comparación con pacientes femeninas. Esto puede explicarse porque en los hombres existe una mayor cantidad de ACE2, y por el papel de TMPRSS2 que activa a la proteína spike de SARS-COV2 y facilita la entrada viral. La TMPRSS2 se activa solo a través del receptor de andrógenos y aumenta con la exposición a los andrógenos. (15). Se ha demostrado que la dexametasona reduce la síntesis de testosterona en modelos animales y pacientes. Los niveles más bajos de andrógenos podrían ser un colaborador de la dexametasona para producir reducción en la mortalidad en el sexo masculino (16). Al considerar las comorbilidades en el grupo de los hombres, la mortalidad se vio incrementada en aquellos pacientes con linfoma, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular (venosa o arterial) y asma.

En el estudio de Patel SK. et al se demostró que los niveles de ECA-2 son mayores en hombres con diabetes tipo 2 y Enfermedad Renal Crónica al ser comparado con las mujeres, mismo resultado que se obtuvo en nuestro estudio, los hombres presentaron una mayor mortalidad con la enfermedad renal crónica. (17).

En el metanálisis realizado por Peckham, H. et al; se incluyeron 100 estudios con la participación de 3.1 millones de pacientes, se encontró que en el grupo de las mujeres hubo un 10% mayor de pacientes con la enfermedad comparado con el grupo de los hombres; aunado a un 20% menor en la mortalidad comparado con el grupo de los hombres. (18). Los hombres tenían una mayor mortalidad (OR 1.39; 1.31, 1.47) por COVID-19 y tenían más probabilidades de ingresar en la UCI (OR 2.84: 1.45, 3.79). Este estudio incluyó tres informes de Asia, todos de China. Otro metanálisis de 41 estudios, incluidos 18 de China, encontró que el sexo masculino,

la edad avanzada, la obesidad, la diabetes y la enfermedad renal crónica estaban asociados con tasas más altas de mortalidad en el grupo de los hombres. (18)

De igual manera en el estudio publicado por Chaturvedi, R. et al se confirma que la mortalidad en el sexo masculino se asocia con un incremento en la mortalidad, ingreso a la UCI y severas complicaciones posterior a la infección por SARS-COV2 (19). En los estudios antes mencionados se encuentra un aumento en la mortalidad en los hombres; sin embargo, no se menciona el uso de dexametasona, el resultado de este estudio el uso de este esteroide causó una disminución en la mortalidad en el sexo masculino asociado con COVID-19 severo y crítico.

LIMITACIONES:

El uso de la dexametasona en nuestro Hospital disminuyó la mortalidad en el sexo masculino. Sin embargo, es importante mencionar que una de las principales condicionantes en el aumento de la mortalidad y sesgo en el estudio fue que una gran parte de los pacientes fallecieron por lesión renal aguda con necesidad de hemodiálisis, infecciones nosocomiales (NAVIM).

CONCLUSIONES:

El uso de dexametasona en mujeres no se asoció a una disminución en la mortalidad, sin embargo, el uso de dexametasona en el grupo de hombres demostró disminuir mortalidad.

Al analizar el grupo de hombres, se observó que el asma, linfoma, la enfermedad vascular (periférica arterial o venosa) y la enfermedad renal crónica se asociaron a mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): an update. *Cureus* 2020;12:e7423.
2. Organización Nacional de las Naciones Unidas (México). Enfermedad por el Coronavirus COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 20 marzo 2021]. Disponible en: URL: <https://coronavirus.onu.org.mx/>
3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:1620.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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.
6. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1135-40.
7. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-4.
8. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020;130:2202-5.

9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
10. Chikanza IC. Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative role for the corticosteroid receptor beta isoform. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:39-48.
11. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol* 2020;2:e428-36.
12. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 2000;130:289-98.
13. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
14. Jianbo Li, Xuelian L, Yue Z. Comparison of associations between glucocorticoids treatment and mortality in covid-19 patients and sars patients: a systematic review and meta-analysis. *SHOCK* Vol. 56, No. 2, pp. 215-2021
15. Mjaess G, Karam A, Aoun F. COVID-19 and the male susceptibility: the role of ACE2, TMPRSS2 and the androgen receptor. *Elsevier j.purol.2020.05.007*
16. Mohamed S. Thiago Moulin, Helgi Shiotch. Sex differences in COVID.19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine* (2021). 71:3-8.

17. Patel SK, Velkoska E, Burrell LM. Emerging Markers in Cardiovascular Disease: Where Does Angiotensin-Converting Enzyme 2 Fit In? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013;40(8):551–559.
18. Peckham, H.; de Grujter, N.M.; Raine, C.; Radziszewska, A.; Ciurtin, C.; Wedderburn, L.R.; Rosser, E.C.; Webb, K.; Deakin, C.T. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nat. Commun. 2020,
19. Chaturvedi, R.; Lui, B.; Aaronson, J.A.; White, R.S.; Samuels, J.D. COVID-19 complications in males and females: Recent developments. J. Comp. Eff. Res. 2022, 11, 689–698.
20. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Estados Unidos Mexicanos. Ley General de Salud. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 TEXTO VIGENTE Última reforma publicada DOF 19-02-2021. Disponible en: URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_190221.pdf
21. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Estados Unidos Mexicanos. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para La Investigación. Nuevo Reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987. TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 02-04-2014. Disponible en: URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_190221.pdf
22. Secretaría de Gobernación, México. Diario Oficial de la Federación NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Disponible en: URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013

ANEXOS:



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Clave protocolo:

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

| | | | |
|-------------------|-------|-------------------------------|-------|
| Nombre: | | Fecha de ingreso al hospital: | |
| NSS: | | Inclusión a protocolo: | |
| Sexo: (M) (H) | Edad: | DEIH: | Cama: |

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

| Estado clínico | Inicial | Subsecuentes | | |
|---|--|--|--|--|
| | Fecha y hora: | Fecha y hora: | Fecha y hora: | Fecha y hora: |
| | TA: | TA: | TA: | TA: |
| | FC: | FC: | FC: | FC: |
| | FR: | FR: | FR: | FR: |
| | Peso: | Peso: | Peso: | Peso: |
| | SatO2 | SatO2 | SatO2 | SatO2 |
| | Talla: | Talla: | Talla: | Talla: |
| | IMC: | IMC: | IMC: | IMC: |
| | Dispositivo de oxigenoterapia: | Dispositivo de oxigenoterapia: | Dispositivo de oxigenoterapia: | Dispositivo de oxigenoterapia: |
| Parámetros: | Parámetros: | Parámetros: | Parámetros: | |
| Gasometría arterial | pH: ____ PO2: ____ PCO ₂ ____ HCO ₃ ____ BE(B) ____ SO ₂ ____ | pH: ____ PO2: ____ PCO ₂ ____ HCO ₃ ____ BE(B) ____ SO ₂ ____ | pH: ____ PO2: ____ PCO ₂ ____ HCO ₃ ____ BE(B) ____ SO ₂ ____ | pH: ____ PO2: ____ PCO ₂ ____ HCO ₃ ____ BE(B) ____ SO ₂ ____ |
| Relación PO ₂ / FiO ₂ | | | | |
| Diabetes () | EPOC () | Tabaquismo () IT ____ | Hematológica () | Endocrina () |
| Hipertensión () | ERC () | Obesidad () | Hepática () | Etilismo () |
| Cardiopatía () | Cáncer () | Autoinmune () | Dislipidemia () | Otra: |

EVALUACIÓN GENERAL:

| |
|-----------------|
| |
| Ingreso (Fecha) |
| Hb: |
| Hto: |
| Leu: |
| Neu: |
| Lin: |
| Plt: |
| Glu: |
| Cr: |
| Urea: |
| BT: |
| AST: |
| ALT: |
| DHL: |
| TP: |
| TTP: |
| INR: |
| PCR: |
| Dímero D: |
| Procalcitonina |
| |

EXÁMENES DE LABORATORIO AL INGRESO

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Uso de dexametasona: SI _____ **NO** _____

Días de tratamiento:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA
ESPECIALIDAD DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA
MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



MODELO DE CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO- INVESTIGADORES/AS

Ciudad de México, a 19 de Junio de 2021

Yo Daniela Nicerata Rodríguez Sánchez investigador/a del Centro de Investigación de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado: "MORTALIDAD POR COVID-19 SEVERA Y CRÍTICA EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA AJUSTADA POR SEXO", con Número de folio _____ provisional, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Daniela Nicerata Rodríguez Sánchez

Teléfono: 4861042679 / Correo: danielaniceratarodriguez@gmail.com

(Firma, Nombre del Investigador/a, teléfono y correo)