



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA
DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

**“CORRELACIÓN ENTRE DEXAMETASONA Y METILPREDNISOLONA CON
RESPECTO A LA MEJORÍA CLÍNICA Y PRONOSTICA EN PACIENTES CON
COVID-19 SEVERO Y CRÍTICO, RESULTADOS DE UNA COHORTE”.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO
PRESENTADO POR:
DR. BRUNO ISAIAS SALDIVAR OVIEDO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA

ESPECIALIDAD DE 4 AÑOS



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.



FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MINIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

Instructivo:

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

I. Ficha de identificación																	
Título del proyecto: Correlación entre dexametasona y metilprednisolona con respecto a la mejoría clínica y pronóstica en pacientes con COVID-19 severo y crítico en un hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, resultados de una cohorte.																	
INVESTIGADORES PARTICIPANTES						INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD			FIRMA								
Nombre del Investigador principal (<i>médico residente</i>) Dr. Bruno Isaías Saldivar Oviedo						Médico residente de 3er año. Medicina Interna Hospital General Xoco											
Nombre del investigador asociado, en caso de existir Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca						Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco											
Nombre del investigador asociado, en caso de existir Dr. Fidel Cerda Téllez						Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco											
Nombre del investigador asociado, en caso de existir Dr. Carlos Lozada Pérez						Médico adscrito al servicio de reumatología, Instituto Nacional de Rehabilitación											
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Alberto Melchor López						Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco											
Domicilio y teléfono del investigador principal: Calle Gaviotas #5, Las Alamedas, Atizapán de Zaragoza, Ciudad López Mateos, Estado de México, código postal 54970. Teléfono: 55-38-88-84-89																	
Correo electrónico del investigador principal: bruno_saldivar@hotmail.com																	
Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio: Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México																	
II. Servicio dónde se realizará el estudio																	
a)	Medicina x	b)	Odontología	c)	Nutrición	d)	Administración										
e)	Enfermería	f)	Psicología	g)	Trabajo Social	h)	Otra(especifique)										
III. Área de especialidad donde se realizará el estudio																	
1.	Anestesiología	2.	Medicina Interna x	3.	Medicina de Urgencias	4.	Dermatopatología										
5.	Cirugía General	6.	Medicina Familiar	7.	CirugíaPediátrica	8.	Medicina Crítica										
9.	Ginecología y Obstetricia	10.	Ortopedia	11.	Cirugía Plástica y Reconstructiva	12.	Medicina Legal										
13.	Pediatría	14.	Dermatología	15.	Otra(especifique)												
IV. Periodo de estudio DEL		0	1	0	3	2	0	AL	0	1	0	3	2	3			
		Día		Mes		Año			Día		Mes		Año				
V. Datos de validación						Nombre			Firma								
Jefe de Enseñanza e Investigación						Dra. María Guadalupe Flores Alcántar											
Director de la Unidad Operativa						Dr. Victor Cuacuas Cano											
Director de Tesis						Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca											
ESPACIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA																	
Aprobación y registro		Fecha de recepción					Fecha de aprobación										
		1	0	0	5	2	3										
		Día			Mes		Año		Día		Mes		Año				
Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica <i>Comité de Ética en Investigación del Hospital General Xoco</i>																	
Nombre del presidente Dra. Maria Teresa Nápoles Guillén						Firma 											
Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética <i>Hospital General Xoco</i>																	
Dictamen						Aprobado <input checked="" type="checkbox"/>											
						Hacer correcciones y presentar nuevamente											
						No aprobado											
Fecha de registro		Día		Mes		Año		Código de registro		Unidad		Clave		Número		Año	
										207010		15		23			



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA
DE SALUD



"CORRELACIÓN ENTRE DEXAMETASONA Y METILPREDNISOLONA CON RESPECTO
A LA MEJORÍA CLÍNICA Y PRONOSTICA EN PACIENTES CON COVID-19 SEVERO Y
CRÍTICO, RESULTADOS DE UNA COHORTE".

Autor: Bruno Isaias Saldivar Oviedo

Vo.Bo.

Dr. Alberto Melchor López
Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Del Hospital General Xoco

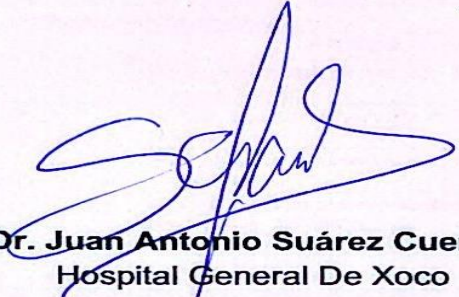
Vo.Bo.

Dra. Lilia Elena Monroy Ramirez de Arellano
Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de La Ciudad de México




**GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO**


**SECRETARÍA
DE SALUD**



Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca
Hospital General De Xoco



Dr. Fidel Cerda Téllez
Hospital General de Xoco



Dr. Carlos Lozada Pérez
Instituto Nacional de Rehabilitación

ÍNDICE

Resumen	5
I. Introducción	5
II. Marco teórico y antecedentes	6
2.1. Marco teórico	
2.2. Antecedentes.....	
III. Planteamiento del problema	10
3.1. Pregunta de investigación	10
IV. Justificación	11
V. Hipótesis	11
VI. Objetivo general	11
VII. Objetivos específicos	12
VIII. Metodología	12
8.1. Tipo de estudio.....	
8.2. Población de estudio.....	
8.3. Muestra.....	
8.4. Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento.....	
8.5. Variables.....	
8.6. Mediciones e instrumentos de medición.....	
8.7. Análisis estadístico de los datos.....	
IX. Implicaciones éticas	16
X. Resultados	17
XI. Discusión	20
XII. Conclusiones	20
XIII. Limitaciones del estudio	20
XIV. Perspectivas	20
XV. Bibliografía	21
Índice de tablas	
Tabla 1. Características generales de la población de estudio.....	
Tabla 2. Desenlace clínico del estudio.....	
Índice de gráficos	
Gráfico 1. Desenlace clínico de los grupos de estudio	
Anexos	
Anexo 1. Abreviaturas.....	23
Anexo 2. Glosario.....	24
Anexo 3. Manifiesto de confidencialidad.....	25

“CORRELACIÓN ENTRE DEXAMETASONA Y METILPREDNISOLONA CON RESPECTO A LA MEJORÍA CLÍNICA Y PRONOSTICA EN PACIENTES CON COVID-19 SEVERO Y CRÍTICO, RESULTADOS DE UNA COHORTE”.

RESUMEN

La pandemia generó una gran cantidad de muertes en un periodo muy corto de tiempo lo que obligó a hacer decisiones de tratamiento a los médicos sin contar con la suficiente evidencia durante este periodo. La neumonía por coronavirus 2019 (COVID-19), se encuentra asociada a daño pulmonar difuso generando inflamación sistémica y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRS) con una alta tasa de mortalidad. Los glucocorticoides pueden modular la respuesta inflamatoria sistémica por lo tanto reducir la progresión a SIRS y la mortalidad. Hasta el momento se desconoce cuál es el esteroide y la dosis adecuada para reducir de manera óptima la mortalidad. La metilprednisolona cuenta con una mayor distribución a nivel pulmonar por lo que se establece que podría ser un tratamiento efectivo para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrolectivo en el cual participaron 91 pacientes hospitalizados con COVID-19 un periodo comprendido del 01 de diciembre del 2020 al 31 de abril del 2021 en hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Los pacientes fueron asignados en 2 grupos para recibir tratamiento con metilprednisolona y otro grupo con dexametasona con la finalidad de comparar la mortalidad entre ambos grupos

Resultados: No hubo diferencia significativa entre ambos grupos al ingreso en la severidad de la enfermedad, comorbilidades y marcadores de severidad. El análisis a los 5 días demuestra que en general los pacientes que con un incremento porcentual del 30% de la PaO_2/FiO_2 de ingreso al quinto día demostró una importante reducción en la mortalidad sin embargo no hubo diferencia en cuanto a la mortalidad en ambos grupos de estudio.

Conclusiones: El uso de metilprednisolona es similar al tratamiento estándar con dexametasona en cuanto a mortalidad y en la disminución de los marcadores de respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19 severo, por lo que puede ser una opción o considerar en el tratamiento base en conjunto a las medidas de soporte del paciente grave.

I. INTRODUCCION

En el año 2019 se reporto en Wuhan China el primer caso de neumonia atípica por SARS-COV2, se trata de un ARN virus de la familia coronaviridae clasificado como un betacoronavirus. La infección por este virus puede generar inflamación sistémica generado por la tormenta de citocinas que es capaz de afectar a diferentes aparatos y sistemas del cuerpo, la lesión a nivel pulmonar en casos graves es capaz de generar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y falla orgánica múltiple. Al tratarse de una enfermedad emergente se desconocida muchos aspectos cómo la historia natural de la enfermedad, los métodos mas adecuados para el diagnóstico y el tratamiento más efectivo para disminuir de manera efectiva la mortalidad. Se iniciaron de manera empírica tratamientos sin poseer la suficiente evidencia clínica, entre ellos el uso de esteroides por poseer una potente actividad antiinflamatoria, sin embargo se desconocida que esteroide era el más efectivo así cómo la dosis y duración del tratamiento. La metilprednisolona es el esteroide que posee mayor volumen de distribución a nivel pulmonar por lo que se establece que este esteroide podría ser superior al tratamiento con dexametasona el cuál se ha establecido como tratamiento estándar. Este trabajo presenta un estudio de cohorte retrolectiva que compara la mortalidad de pacientes tratados con dexametasona y metilprednisolona.

II. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

En Diciembre del 2019 se presento el primer caso de neumonía atípica por SARS-COV-2 en Wuhan, provincia de Hubei, República Popular de China. Los pacientes cursaron con fiebre, malestar general, tos seca y disnea, características clínicas asociadas a una neumonía de origen viral. El análisis de las muestras respiratorias el reporte del Centro de Control y Prevención Enfermedades del lugar reportó que se trataba de un nuevo coronavirus el día 7 de Enero del 2020 e inicialmente fue llamada como neumonía de Wuhan por los medios locales. La OMS declaro temporalmente el 12 de Enero del 2020 cómo (2019-nCoV) y más tarde fue declarado en el mes de Febrero cómo infección por COVID-19. La transmisión que inicialmente se dio en Wuhan se extendió a Hong Kong y tras 4 meses se extendió al resto del mundo, en este punto la OMS declaró cómo pandemia el día 11 de Marzo del 2020 con un total de 217,769 muertes asociadas (1). En México el primer caso confirmado de COVID-19 se detectó el día 27 de Febrero del 2020 en la Ciudad de México, se trataba de un Mexicano que había viajado recientemente a Italia y tenía cursaba con síntomas leves. EL día 28 de febrero se confirmaron 2 casos más, un italiano de 35 años residente de la Ciudad de México y un mexicano residente de Hidalgo que se encontraba en Sinaloa, ese día se inicia en México la fase 1 de COVID-19 que consiste en casos importados del extranjero sin casos de contagio local. El día 18 de Marzo se contaba ya con 118 casos confirmados y se declaró la primera muerte por COVID-19 en México, El día 24 de Marzo se declara fase 2 tras detectar casos de infección a nivel local que consiste en restricción de ciertas actividades,

congregaciones masivas. El día 21 de Abril del 2020 se inicia la fase 3 por COVID-2019 tras confirmación de propagación en territorio nacional con más de 1000 casos confirmados, en este punto se restringen todas las actividades no esenciales y se sugiere mantener cuarentena haciendo énfasis en la población adulta mayor y con enfermedades crónicas degenerativas.(2) Hasta el mes de Septiembre se reportan 743,435 casos confirmados en toda la república mexicana, con 76,647 defunciones asociadas y específicamente en la delegación de Tláhuac perteneciente a la Ciudad de México desde el inicio de la pandemia en México hasta el mes de Septiembre se reportan 6165 casos confirmados y 11266 casos negativos según el Instituto Nacional de Salud Pública (3).

El origen de la infección se sospecha que se trata de una zoonosis adquirida en un mercado de mariscos que trafica con especies de animales salvajes, sin embargo los 3 pacientes iniciales con prueba confirmatoria no tuvieron exposición al mercado, posteriormente se realizó secuenciación meta genómica encontrando similitud con el coronavirus que afecta a los pangolines malayos sin embargo sin obtener resultados concluyentes. Por el antecedente de los murciélagos como reservorios de diversos coronavirus, incluidos el SARS-CoV 1 durante el mes de Septiembre se realizó un estudio filogenético para tratar de detectar el origen del coronavirus, se realizaron 630 nuevas secuencias de SARS-CoV, así como el estudio de la dispersión y transmisión. Como resultados se obtuvo un probable origen en *Rhinolophus* spp. Finalmente, presentamos un análisis filogenético que sugiere un origen probable para SARS-CoV-2 en *Rhinolophus* spp, un murciélago con una amplia distribución en china y en Europa.(4, 5)

Virología y transmisión: El virus SARS-CoV-2 es un miembro del orden de Nidovirales, familia coronaviridae subfamilia betacoronavirus que posee un genoma ARN en sentido positivo, monocatenario, rodeado de una envoltura que contiene la nucleocápside viral. El genoma del virus está organizado como linealmente, las micrografías demuestran contorno con cierto grado de polimorfismo que varían con de 60 a 140 nm y picos distintos de 12nm lo que le da virus la apariencia de una corona. Los coronavirus codifican cuatro proteínas estructurales principales, a saber, pico (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N) (6). La proteína S es una proteína transmembrana viral de clase1 multifuncional grande. Funcionalmente es necesario para la entrada de las partículas infecciosas del virión en la célula a través de la interacción con varios receptores celulares del huésped además de actuar como factor crítico para el trofismo celular. La proteína M es la proteína viral más abundante de la partícula del virión dando la forma definitiva a la envoltura desempeña un papel multifuncional en la patogenia, el ensamblaje y la liberación del virus. La proteína N del coronavirus es polivalente juega un papel en la formación de complejos con el

genoma viral, facilita la interacción de la proteína M necesario durante el ensamblaje del virión y mejora la eficiencia de transcripción del virus(7) (8)

La transmisión del COVID-19 se da por del contacto directo con personas infectada a través de gotas respiratorias al hablar, toser o estornudar con una exposición durante al menos 15 minutos o más breve si el transmisor presenta síntomas. Se demostrado que la distancia a la que se puede propagar mediante las gotas respiratorias de manera vertical es aproximadamente un metro.(9) La transmisión aérea es diferente de la transmisión por gotas, ya que se refiere a la presencia de microbios dentro de las gotas. Núcleos, que generalmente se consideran partículas de <5 µm de diámetro y que resultan de la evaporación de gotas más grandes o existen dentro de partículas de polvo. Pueden permanecer en el aire durante largos períodos de tiempo y transmitido a otros a distancias superiores a 1 m. En el contexto de COVID-19, la transmisión aérea puede ser posible en circunstancias y entornos específicos en qué procedimientos que generan aerosoles se realizan (es decir, intubación endotraqueal, broncoscopia, aspiración, administración de tratamiento nebulizado, ventilación manual antes de la intubación, volviendo al paciente a la decúbito prono, desconexión del paciente del ventilador, ventilación con presión positiva no invasiva, traqueotomía y reanimación cardiopulmonar), otra vía de transmisión se ha demostrado la vía vertical de madre a hijo durante infección de la madre en el tercer trimestre con infección de severa a crítica con una evolución favorable del producto al nacer (10, 11). El periodo de incubación es aproximadamente de 6 días, La transmisión puede presentarse 7 días previos de la aparición de los síntomas, siendo el pico 1 a 2 días previos, posteriormente la carga viral disminuye paulatinamente, aunque puede ser detectada en muestras hasta 37 días posteriores al inicio de los síntomas la contagiosidad disminuye considerablemente al día número 8.(12). En un estudio de cohorte multicéntrico realizado en el hospital Wuhan Tongjijm Yin-tan y distrito principal del hospital Wuhan Unión en un periodo comprendido del 01 de Febrero del 2020 al 20 de Febrero del 2020 en el cual participaron 410 pacientes hospitalizados confirmados positivos mediante prueba RT-PCR se observó que la eliminación del virus con una carga viral elevada puede prologarse hasta 18 días en pacientes con enfermedad coronaria y hasta 20 días en pacientes que cursen con hipoalbuminemia definido como albumina menor a 3,5 g/dl.(13). Otros factores asociados a una eliminación del virus prolongada han sido identificados e incluye pacientes de sexo masculino, edad avanzada, hipertensión arterial, enfermedad crítica, necesidad de ventilación mecánica asistida, uso previo de corticoesteroides(14)

Factores asociados a la severidad de la enfermedad y cuadro clínico: Se realizó en Wuhan un estudio multicéntrico de cohorte donde participaron 548 pacientes ingresados en los hospitales Tongjii, Enfermedades respiratorias de Wuhan en un periodo comprendido del 20 de enero del 2020 al 05 de Febrero del 2020 en donde

En el año 2019 se reporto en Wuhan China el primer caso de neumonia atípica por SARS-COV2, se trata de un ARN virus de la familia coronaviridae clasificado como un betacoronavirus. La infección por este virus puede generar inflamación sistémica generado por la tormenta de citocinas que es capaz de afectar a diferentes aparatos y sistemas del cuerpo, la lesión a nivel pulmonar en casos graves es capaz de generar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y falla orgánica múltiple. Al tratarse de una enfermedad emergente se desconocida muchos aspectos cómo la historia natural de la enfermedad, los métodos mas adecuados para el diagnóstico y el tratamiento más efectivo para disminuir de manera efectiva la mortalidad. Se iniciaron de manera empírica tratamientos sin poseer la suficiente evidencia clínica, entre ellos el uso de esteroides por poseer una potente actividad antiinflamatoria, sin embargo se desconocida que esteroide era el más efectivo así cómo la dosis y duración del tratamiento. La metilprednisolona es el esteroide que posee mayor volumen de distribución a nivel pulmonar por lo que se establece que este esteroide podría ser superior al tratamiento con dexametasona el cuál se ha establecido como tratamiento estándar. Este trabajo presenta un estudio de cohorte retrolectiva que compara la mortalidad de pacientes tratados con dexametasona y metilprednisolona.

II. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

En Diciembre del 2019 se presento el primer caso de neumonía atípica por SARS-COV-2 en Wuhan, provincia de Hubei, República Popular de China. Los pacientes cursaron con fiebre, malestar general, tos seca y disnea, características clínicas asociadas a una neumonía de origen viral. El análisis de las muestras respiratorias el reporte del Centro de Control y Prevención Enfermedades del lugar reportó que se trataba de un nuevo coronavirus el día 7 de Enero del 2020 e inicialmente fue llamada como neumonía de Wuhan por los medios locales. La OMS declaro temporalmente el 12 de Enero del 2020 cómo (2019-nCoV) y más tarde fue declarado en el mes de Febrero cómo infección por COVID-19. La transmisión que inicialmente se dio en Wuhan se extendió a Hong Kong y tras 4 meses se extendió al resto del mundo, en este punto la OMS declaró cómo pandemia el día 11 de Marzo del 2020 con un total de 217,769 muertes asociadas (1). En México el primer caso confirmado de COVID-19 se detectó el día 27 de Febrero del 2020 en la Ciudad de México, se trataba de un Mexicano que había viajado recientemente a Italia y tenía cursaba con síntomas leves. EL día 28 de febrero se confirmaron 2 casos más, un italiano de 35 años residente de la Ciudad de México y un mexicano residente de Hidalgo que se encontraba en Sinaloa, ese día se inicia en México la fase 1 de COVID-19 que consiste en casos importados del extranjero sin casos de contagio local. El día 18 de Marzo se contaba ya con 118 casos confirmados y se declaró la primera muerte por COVID-19 en México, El día 24 de Marzo se declara fase 2 tras detectar casos de infección a nivel local que consiste en restricción de ciertas actividades,

en aire ambiente a nivel del mar, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, una frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares $> 50\%$. Estos pacientes pueden experimentar un rápido deterioro clínico. Los pacientes con enfermedad crítica son aquellos que cursan con síndrome de dificultad respiratoria aguda con necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, Choque distributivo inducido por el virus, disfunción cardíaca, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica severa con exacerbación de las comorbilidades previas así como Falla orgánica múltiple.

Diagnóstico: En pacientes con sospecha de infección por SARS COV-2 el cribado implica la detección de material genómico viral a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), seguida de radiología complementaria y pruebas serológicas. Se ha realizado un análisis de secuenciación del genoma completo del nuevo coronavirus que ha permitido la selección de genes que son específicos del virus. Esto permite realizar pruebas precisas para la confirmación diagnóstico mediante RT-PCR convencional de cualquiera de las siguientes muestras: saliva, gotas respiratorias, heces, orina, suero y plasma. Las pruebas rápidas permiten tener un resultado menor a 1 hora en comparación del RT-PCR que es de 48 horas, permitiendo la evaluación inmediata así como la detección de personas que han desarrollado inmunidad mediante detección de IgG.

Tratamiento: En el RECOVERY publicado en Junio de 2020 demuestran que la dexametasona reduce la mortalidad de los pacientes a 28 días en un 35% en pacientes con enfermedad crítica con necesidad de apoyo ventilatorio mecánico y en un 20% en pacientes con enfermedad severa no intubados. (19). En un estudio clínico multicentrico aleatorizado a triple ciego de pacientes de origen oriental con enfermedad severa y crítica fueron tratados al momento del ingreso hospitalario en un grupo con dexametasona a 6mg IV cada 24 horas por 10 días y en otro grupo con metilprednisolona a dosis altas de 500mg IV cada 24 horas durante 3 días. Se analizaron los datos obtenidos en el día 5 y el día 10 de tratamiento obteniendo como resultado lo siguiente: no hubo diferencias significativas entre los grupos al ingreso, mejoría del estado clínico del grupo de metilprednisolona en comparación al grupo tratado con dexametasona al día 5 (4.02 vs.5.21, $p = 0.002$) y el día 10 (2.90 vs 4.71, $p = 0.001$) de admisión, los días de estancia intrahospitalaria fueron de $7,43 \pm 3,64$ y $10,52 \pm 5,47$ días en el grupo tratado con metilprednisolona y en el grupo tratado con dexametasona respectivamente ($p=0.015$), la necesidad VMA fue significativamente menor en el grupo de metilprednisolona que en el grupo con dexametasona (18,2% vs 38,1% $p = 0.040$) demostrando superioridad del tratamiento con dosis altas de metilprednisolona en comparación con dexametasona a dosis estándar en esta población estudiada (20).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACION

Los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica que puede provocar lesión pulmonar y disfunción de órganos multisistémica con posterior mortalidad alta en casos severos y críticos con posterior discapacidad importante al alta. Se ha observado que los potentes efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides en el síndrome de respuesta sistémica con efectos beneficiosos en el tratamiento por infección por COVID-19. Si bien el tratamiento que actualmente se encuentra aprobado cómo estándar para pacientes con COVID severo y crítico es la dexametasona se ha demostrado en modelos experimentales que la absorción de los esteroides intravenosos es del 100% sin embargo el volumen de distribución a nivel pulmonar es mayor con metilprednisolona que en el resto de esteroides por lo que podría generar una mejor evolución clínica en pacientes con COVID-19 severo o crítico.

Pregunta: ¿Existe diferencia en la mejoría clínica y pronóstica en pacientes con COVID 19 tratados con dexametasona o metilprednisolona?

IV. JUSTIFICACIÓN

La pandemia actual por COVID 19 representa un problema de salud pública grave con millones de muertes asociadas. Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para la infección por COVID-19 sin embargo existe una investigación constante para disminuir la severidad de la enfermedad.

Si bien existen estudios que comparan el tratamiento estándar con dexametasona y dosis altas de metilprednisolona en población de medio oriente con resultados favorables a favor del esquema de tratamiento con metilprednisolona, no existen estudios dónde comparen el tratamiento entre dosis bajas de metilprednisolona y dosis estándar de dexametasona en población mexicana.

El motivo de este estudio es poder contribuir con la investigación en los tratamientos médicos que puedan mejorar el pronóstico clínico de los pacientes con COVID-19.

V. HIPÓTESIS

Alterna: Existe una diferencia significativa en la mejoría clínica y pronóstica en pacientes con COVID-19 tratados con metilprednisolona en comparación a los tratados con dexametasona.

Nula: No existe una diferencia significativa en la mejoría clínica y pronóstica en pacientes con COVID-19 tratados con metilprednisolona en comparación a los tratados con dexametasona.

VI. OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta clínica entre metilprednisolona y dexametasona en los pacientes con COVID-19 severo y crítico

VII. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Primer objetivo: Evaluar la mortalidad en pacientes con COVID-19 tratados con metilprednisolona en comparación a los tratados con dexametasona.

Segundo objetivo: Evaluar los marcadores de severidad en pacientes con COVID-19 severo o crítico tratados con metilprednisolona en comparación a los tratados con dexametasona.

Tercer objetivo: Describir las principales características demográficas de los pacientes con COVID-19 tratados en hospitales de la secretaria de salud de la Ciudad de México.

VIII. METODOLOGÍA

8.1 Área y tipo de estudio

Se realizará estudio en el área de medicina, en la especialidad de Medicina Interna, corresponde a un estudio de tipo observacional, analítico, transversal y retrolectivo.

8.2 Población de estudio

Definición de la población: Pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco y Hospital General de Tláhuac un periodo comprendido del 01 de diciembre del 2020 al 31 de abril del 2021

Sujeto de estudio: Adultos con COVID-19 severo o crítico.

Grupo A: Pacientes con COVID-19 tratados con metilprednisolona a dosis bajas de 1 a 2 mg/kg de peso.

Grupo B: Pacientes con COVID-19 tratados con dexametasona a dosis estándar de 6mg/kg de peso.

8.3 Definición de la muestra

Cálculo de la muestra

$$n = Z^2 p(1-p) \% d^2$$

n= tamaño de la muestra

Z²= nivel de confianza 1.96 (con seguridad del 95%)

p= proporción de elementos que poseen características de interés (La mortalidad de la población mexicana con COVID 19 severo y critico es del 20%, basado en la Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus de la OPS).

q=1-p (1-0.05=0.95) o probabilidad del fracaso

d= error máximo tolerable tomando el 15%

$n = (1.96)^2 (0.20)(1-0.20)/0.15^2$

$n = (3.84) (0.16)/0.02$

$n = (0.61)/0.02$

n= 31 pacientes

Suponiendo un nivel de confianza del 95% con un error máximo tolerable del 15% se calculo una muestra de 31 pacientes necesarios en cada grupo de estudio (31 pacientes del grupo de tratados con dexametasona y 31 pacientes del grupo tratado con metilprednisolona) con un total de 62 pacientes con COVID-19 para poder realizar el análisis.

8.4 Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con COVID-19 confirmada por PCR o prueba rápida de antígeno.

Clasificación de severidad de COVID-19 severo o crítico establecida por los criterios de la NIH.

Pacientes con COVID-19 severo o crítico que hayan recibido tratamiento con dexametasona o metilprednisolona por al menos 5 días durante la estancia hospitalaria.

Criterios de exclusión: pacientes con toma de cualquier corticoesteroide de manera crónica o al menos 24 horas previas al ingreso hospitalario.

Pacientes con administración de cualquier otro inmunomodulador de manera crónica o al menos 24 horas previas al ingreso hospitalario

Criterios de eliminación: pacientes a los cuales se haya suspendido el tratamiento con metilprednisolona o dexametasona por cualquier motivo sin haber cumplido al menos 5 días de tratamiento posterior al ingreso hospitalaria.

La administración de cualquier otro inmunomodulador durante su estancia intrahospitalaria.

8.5 Variables a medir

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de medida	Instrumento de medición
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Hombre Mujer	Cuestionario
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la inclusión en el estudio.	Años	Cuestionario
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. (OMS)	Si No	Cuestionario
Diabetes Mellitus 2	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. (OMS)	Si No	Cuestionario
Obesidad	Cualitativa nominal dicotómica	La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Se determina con un IMC > 30	Si No	IMC
Mortalidad	Cuantitativo Nominal dicotómica	Es la frecuencia del número de defunciones ocurridas en una población, área geográfica y período determinado.	Si No	Cuestionario
PaO ² / FiO ²	Cuantitativa	Es un indicador que mide el intercambio gaseoso a nivel pulmonar que se obtiene de	mmHg	Gasometro

		dividir la PaO ₂ / FiO ₂ y multiplicarlo por 100.		
Dimero D	Cuantitativa	Producto de la degradación de la fibrina, que refleja el grado de coagulación-remodelación del trombo, y se puede medir en plasma.	mg/dL	
PCR	Cuantitativa	Es una proteína producida por el hígado, los niveles de esta proteína aumenta en un estado inflamatorio.	mg/dL	
Ferritina	Cuantitativa	La ferritina es una proteína dentro de las células que almacena hierro, aumenta en un estado inflamatorio.	mg/dL	
Mejoría clínica	Cualitativa	Se expresa con el incremento porcentual de la PaO ₂ /FiO ₂ igual o mayor a 30% al quinto día de tratamiento.	Si No	Delta de PaO ₂ /FiO ₂

8.6 Mediciones e instrumentos de recolección de datos

Se recolectaron datos mediante el expediente clínico físico y electrónico de pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Xoco y del Hospital General de Tláhuac. Los datos obtenidos del sistema electrónico serán confidenciales de acuerdo al principio ético de Respeto por las Personas y la ley Nacional de Protección de datos personales.

Se obtuvo Información general que incluye datos socio demográfico, Antecedentes Personales (diabetes, hipertensión y obesidad.) Examen Médico e Historia Clínica. Así como las notas de ingreso al servicio de urgencias, ingreso a medicina Interna, notas de defunción, notas de evolución, indicaciones médicas y laboratorios tomados por el personal de laboratorio. La toma de muestras se realizó por el personal de laboratorio clínico del hospital con medidas de protección necesarias, se utilizarán sólo los datos obtenidos por dicho personal. Las indicaciones médicas y administración de medicamentos fueron prescritos por el personal médico a cargo por lo tanto no se realizó ningún tipo de intervención.

Elaboración de base de datos electrónica: Para el análisis de datos se vaciaron en el software Excel, los datos fueron manejados con discreción respetando distintos lineamientos de tipo éticos.

8.7 Análisis estadístico de los datos

Para realizar el análisis de estadística descriptiva se recolectaron los datos de edad, sexo, comorbilidades, marcadores de severidad, mortalidad y el índice de PaO₂/FIO₂. El análisis se realizó en la base de datos SPSS versión 20. La normalidad de los datos se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilks a cada una de las variables de estudio. Dado que la distribución de los datos no fue normal se utilizó la prueba de U de Mann Whitney.

El análisis estadístico de las variables categóricas se realizó con la prueba de Chi cuadrada de Pearson y la prueba de Fisher. Los resultados se consideran estadísticamente significativo si $p < 0.05$.

IX. IMPLICACIONES ETICAS

No se administró ningún fármaco de forma experimental en los pacientes seleccionados en el estudio, estos ya tenían tratamiento prescrito de forma previa por facultativo para tratar la infección por COVID-19. Por ello se considera que la realización de este estudio genera un riesgo menor que el mínimo para los pacientes. Se firmó el consentimiento informado para el ingreso al servicio de Medicina Interna. Los datos fueron obtenidas del expediente clínico y al no realizarse ningún tipo de intervención aplica el manifiesto de confidencialidad de los datos.

El manejo de los datos personales de los pacientes seleccionados en el estudio se guardarán con suma confidencialidad sin divulgar en ningún momento alguna información que pudiera revelar su identidad. Se anexa el manifiesto de confidencialidad y resguardo de la información en el apartado de anexos. El manejo de los datos personales se sustenta bajo las siguientes disposiciones: Ley general de Salud mexicana, Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico y la declaración de Helsinki

Ley general de salud mexicana: La investigación en los seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases: I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica; II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo; III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación; IV. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

Declaración de Helsinki: Es la misión del médico velar por la Salud de las personas. Los propósitos de la investigación biomédica que involucra a seres humanos deben ser mejorar los procedimientos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos, y entender la etiología y

patogénesis de la enfermedad. El avance de la ciencia médica se fundamenta en la investigación que en última instancia debe descansar, en parte, en la experimentación con seres humanos. En el campo de la Investigación biomédica debe reconocerse una diferencia fundamental entre la investigación médica en que la meta principal el diagnóstico o la terapéutica, y aquella en el que el objetivo esencial es puramente científico. Debido a que es fundamental que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a seres humanos para incrementar el conocimiento científico, la Asociación Médica mundial ha preparado recomendaciones como guía para Investigación biomédica que involucre a seres humanos. Debe sujetarse a principios científicos aceptados y deberá estar basada en experimentaciones adecuadas, así como en el conocimiento de la literatura científica. El diseño y ejecución de cada procedimiento experimental deberá estar claramente formulado en un protocolo, el cual será enviado a un comité independiente para su consideración y guía. Debe ser conducida solo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínico competente. No debe ser llevada a cabo a menos que la importancia del objetivo este en proporción de los riesgos inherentes. Debe respetar el derecho de cada sujeto a salvaguardar su integridad. En la publicación de los resultados el médico está obligado a preservar la veracidad de los mismos.

Consentimiento informado: No aplica.

Manifiesto de confidencialidad de datos: Aplica.

X. RESULTADOS

Un total de 93 pacientes participaron en el estudio, quienes fueron distribuidos para recibir dosis bajas de metilprednisolona (n=53) o dosis estándar de dexametasona (n=38), como se muestra en la Tabla 1. Además se observó que los grupos eran similares respecto a sus características demográficas, así como en la severidad clínica al ingreso, determinado por la PaO²/FIO² (Tabla 2). En general, la población mostró una media de 54 años de edad, con comorbilidades más frecuentes de obesidad (74%) y diabetes (30%). Cerca de dos tercios de la población desarrolló infección COVID-19 clínicamente grave y un tercio enfermedad crítica con VMA, los marcadores de severidad se encontraron aumentados en ambos grupos de estudio.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Variable	Grupo A n=53		Grupo B n=38		p
	Frecuencia	Porcentaje%	Frecuencia	Porcentaje%	
Hombres	24	63.1	21	39.6	.83
Mujer	32	60.3	14	36.8	-
Edad (media ± desviación estándar)		51 ± 12.3		57±13	.37

Comorbilidades					
HAS	13	24.5	11	28.9	.17
Diabetes	15	28.3	13	34.2	.16
Obesidad	26	49	17	44.7	.43
Gravedad					
Enfermedad grave	38	71.7	31	81.6	.20
Enfermedad crítica (VMA)	15	28.3	7	18.4	.32
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
PaO ² /FiO ² inicial	127	(39-278)	146.5	(64-266)	.71
PCR	18.1	(0.59-56)	12.5	(0.45-35)	.32
Dímero D	1340	(100-5000)	1056	(155-2520)	.77
Ferritina	707	(70-1767)	499	(18-2114)	.82

Los datos son expresados en desviación estándar o mediana (rango). El valor de *p* se derive de prueba U Mann Whitney; Chi-cuadrada de acuerdo al tipo de variable. Los valores de *p* con significancia estadística se muestra (*p* <0.05). Abreviaturas: HAS: Hipertensión arterial sistémica, VMA: Ventilación mecánica asistida, PaO²/FiO²: Presión arterial de oxígeno sobre Fracción inspirada de oxígeno, PCR: proteína C reactiva.

En general se encontró un incremento porcentual del 30% de la PaO²/FiO² basal se asoció con una menor mortalidad global (*p*= 0.01). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre el grupo tratado con metilprednisolona y el grupo tratado con dexametasona (*p*= 0.63) (ver gráfico 1). Sí bien hubo una disminución en los marcadores de severidad de control en ambos grupos no hubo una diferencia significativa.

Tabla 2. Desenlace clínico del estudio

Variable	Grupo A n=53		Grupo B n=38		<i>p</i>
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Delta de PaO ² /FiO ² en porcentaje %	45	(-69-251)	35	(-56-212)	.55
PCR control	7	(0-49)	3.5	(2-388)	.88
Dímero D control	958	(131-500)	830	(100-4890)	.35
Ferritina Control	654	(62-3255)	435.5	(122-2428)	.18
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Mortalidad	17	32	14	36.8	.41

Mejoría PaO ₂ /FiO ₂	31	58.4	25	65.78	.12
--	----	------	----	-------	-----

Los datos son expresados en desviación estándar o mediana (rango). El valor de p se derive de prueba U Mann Whitney; Chi-cuadrada de acuerdo al tipo de variable. Los valores de p con significancia estadística se muestra ($p < 0.05$). Abreviaturas: PaO₂/FiO₂: Presión arterial de oxígeno sobre Fracción inspirada de oxígeno, PCR: proteína C reactiva.

Resultados secundarios: En el subgrupo de pacientes que cursaron con COVID-19 severo y VMA se presentó una mortalidad en el 100% en comparación a la mortalidad observada en países de primer mundo en dónde este subgrupo presentó una mortalidad disminuida hasta en una tercera parte de los pacientes estudiados.

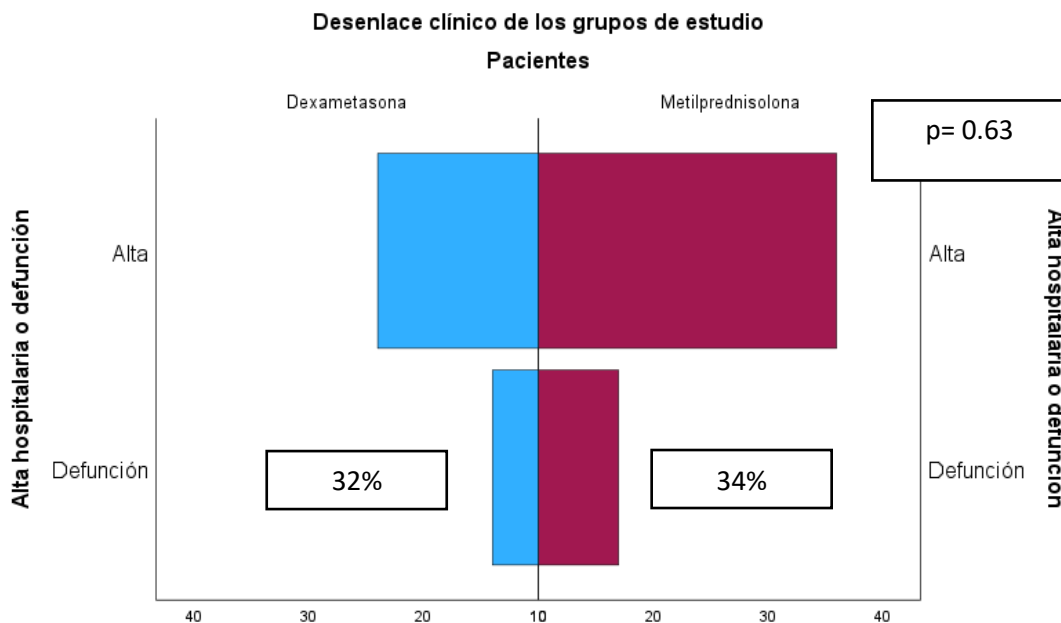


Gráfico 1. Desenlace clínico de los pacientes determinado por la defunción o alta hospitalaria entre los grupos tratados con dexametasona y metilprednisolona, $p = 0.63$ determinada por la prueba de Chi cuadrada de Pearson en dónde no se encuentra diferencia entre ambos grupos.

XI. DISCUSIÓN

El efecto del incremento de 30% de PaO₂/FiO₂ sobre una menor mortalidad, observado en nuestro estudio, fue similar a lo observado en el estudio RECOVERY, sin embargo, este beneficio se presentó sólo en el grupo con enfermedad severa, en comparación a otros estudios presentados en primer mundo incluyendo el RECOVERY en dónde se observó

una disminución de la mortalidad hasta en una tercera parte de los pacientes con enfermedad crítica y VMA. Este resultado podría verse influenciado por otras variables a considerar cómo los recursos disponibles, la calidad en la atención, la oportunidad de ingreso a una unidad de cuidados críticos entre otras posibles variables que se cree pudieron haber influenciado el desenlace en este subgrupo de pacientes

XII. CONCLUSION

El uso de metilprednisolona es similar al tratamiento estándar con dexametasona en cuanto a mortalidad y en la disminución de los marcadores de respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19 severo, por lo que puede ser una opción o considerar en el tratamiento base en conjunto a las medidas de soporte del paciente grave.

XIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al presentarse el COVID-19 cómo una enfermedad emergente se desconocían muchos aspectos acerca de la transmisión, diagnóstico, y el tratamiento más efectivo para reducir la mortalidad, la experiencia en el tratamiento de la enfermedad en diferentes países es muy heterogénea en la dosis de glucocorticoides, las condiciones médicas, la gravedad de la enfermedad y los recursos disponibles. Sin embargo, en este estudio se estudió una población homogénea en las características basales. Otra limitante importante es el tamaño de la muestra en cada grupo por lo que podríamos encontrarnos ante un posible error estadístico de tipo II. Se requieren ensayos clínicos controlados con mayor tamaño de muestra y un mayor seguimiento posterior para poder evaluar los beneficios del efecto de la metilprednisolona a largo plazo.

XIV. PERSPECTIVAS

Perspectivas: El estudio podría evaluar si hubo una diferencia en la mortalidad a largo plazo y podrían agregarse otras variables de interés así cómo establecer probables causas por las cuales no hubo beneficio en la mortalidad del subgrupo de pacientes con COVID-19 crítico.

XV.BIBLIOGRAFIA

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020.
2. Suarez V, Suarez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesus E. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp.* 2020.
3. Velarde-Ruiz Velasco JA, Garcia-Jimenez ES, Remes-Troche JM. Hepatic manifestations and impact of COVID-19 on the cirrhotic patient. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):303-11.
4. Latinne A, Hu B, Olival KJ, Zhu G, Zhang L, Li H, et al. Origin and cross-species transmission of bat coronaviruses in China. *Nat Commun.* 2020;11(1):4235.
5. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(6):602-11.
6. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses.* 2020;12(5).
7. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4).
8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Author Correction: Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2022.
9. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1320-3.
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.
11. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
12. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(9):1491-3.

13. Fu Y, Han P, Zhu R, Bai T, Yi J, Zhao X, et al. Risk factors for viral RNA shedding in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56(1).
14. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors Associated With Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):799-806.
15. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8.
16. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13(2).
17. Weidmann MD, Ofori K, Rai AJ. Laboratory Biomarkers in the Management of Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2021;155(3):333-42.
18. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, et al. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(5):e0008280.
19. Group RC, 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(8):693-704.
20. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):337.

ANEXOS

Anexo 1. Abreviaturas

COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
DHL	Deshidrogenasa láctica
mg/dL	Miligramos sobre decilitro
mg/L	Miligramos sobre litro
NIH	Del inglés: National Institute of Heart
ng/ml	Nanogramos sobre mililitro
PCR	Proteína C reactiva
PCR-rT	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
PaO ² /FiO ² inspirada de oxígeno	Índice de Kirby, presión arterial de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno
SARS-COV1 tipo 1	Coronavirus del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda tipo 1
SARS-COV2 tipo 2	Coronavirus del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda tipo 2
SIRA	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
UI/L	Unidades internacionales sobre litro
VMA	Ventilación mecánica asistida

Anexo 2. Glosario

COVID-19: enfermedad infecciosa altamente contagiosa causada por el virus SARS-CoV2 que ha tenido un efecto catastrófico en la demografía mundial con más de 2.9 millones de muertes, emergiendo como la crisis de salud mundial más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918.

Dexametasona: es un potente glucocorticoide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroides. Actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor.

Metilprednisolona: esteroide sintético potente, del grupo de los glucocorticoides que se utiliza en medicina por sus propiedades inmunosupresoras y anti-inflamatorias.

SARS-CoV 2: virus de ARN de cadena positiva de apariencia parecida a corona cuando se observa en el microscopio electrónico debido a la presencia de glucoproteínas en su envoltura.

Síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda: afección caracterizada por una acumulación de líquido en los sacos de aire de los pulmones que no permite que el oxígeno llegue a los órganos. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede manifestarse en pacientes en estado grave o con lesiones importantes. Suele ser mortal, y el riesgo aumenta con la edad y la gravedad de la enfermedad

Tormenta de citocinas: liberación masiva de citocinas la cual puede causar la presencia de síndrome de insuficiencia respiratoria agudo (SIRA), falla orgánica múltiple y muerte.

Ventilación mecánica asistida: es el soporte avanzado a la respiración que de manera artificial que introduce gas en el sistema respiratorio del paciente, por medio de un sistema mecánico externo o ventilador, la cual tiene como objetivos mantener adecuado intercambio de gases (garantizar la oxigenación y ventilación), reducir el trabajo respiratorio y garantizar la permeabilidad de la vía aérea

Anexo 3. Manifiesto de confidencialidad

Yo Saldivar Oviedo Bruno Isaías en calidad de investigador principal de este estudio titulado: "CORRELACIÓN ENTRE DEXAMETASONA Y METILPREDNISOLONA CON RESPECTO A LA MEJORÍA CLÍNICA Y PRONOSTICA EN PACIENTES CON COVID-19 SEVERO Y CRÍTICO, RESULTADOS DE UNA COHORTE". Me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes reportes, estudios, 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. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se consideran para este estudio respetando las disposiciones de la Ley General de Salud y la Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico.

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 de la Ciudad de México y demás disposiciones aplicables en la materia



Saldivar Oviedo Bruno Isaías

(Nombre del investigados y firma)