



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

Hospital Médica Sur S.A.B. DE C.V.

**“EFECTO DE LOS ESTEROIDES EN LA MORTALIDAD DE
LOS PACIENTES CON COVID-19 GRAVE Y CRITICO”**

Que para obtener el:

Título de especialista

en:

Medicina interna.

Presenta:

José David Prieto Nava

Asesores de Tesis:

Dr. Juan Pablo Romero González

Dr. Jesús Ojino Sosa García

Médica
Sur
Excelencia médica,
calidez humana

Ciudad de México.

Octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Lugar de realización

El presente trabajo se llevó a cabo en el área de hospitalización y de terapia intensiva del Hospital Médica Sur; bajo la dirección del Dr. Juan Pablo Romero González y apoyo del Dr. Jesús Ojino Sosa García.

El trabajo no fue financiado por la industria farmacéutica, ni recibió algún otro tipo de apoyo de carácter económico por terceros.

El sustentante se encuentra realizando el cuarto año de residencia por parte del programa de medicina interna del Programa Único de Especialidades Médicas (PUEM) de la Unidad de Posgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) durante el periodo de marzo 2018 - febrero 2022.

ÍNDICE

LUGAR DE REALIZACIÓN	1
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
GENERALIDADES	4
JUSTIFICACIÓN	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	6
PRIMARIO:	6
SECUNDARIOS:	6
TIPO DE ESTUDIO	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
TAMAÑO DE LA MUESTRA.	7
CRITERIOS DE SELECCIÓN:	7
<i> Criterios de Inclusión</i>	7
<i> Criterios de exclusión.</i>	8
<i> Criterios de eliminación.</i>	8
PROCEDIMIENTO	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
RESULTADOS	9
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	9
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS	10
TABLA 3. TIPOS DE ESTEROIDES ADMINISTRADOS	11
TABLA 4. IMPACTO EN LOS DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	11
TABLA 5. DÍAS HOSPITALIZACIÓN – TIPO ESTEROIDE	11
FIGURA 1. DIFERENCIAS EN LOS DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA DE ACUERDO AL TIPO DE ESTEROIDE	12
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS	17
ANEXOS	21

Resumen

Introducción

Desde diciembre de 2019, la pandemia por COVID-19 ha dejado más de 2.940.000 muertes a nivel mundial y más de 217.000 a nivel nacional. El uso de esteroides ha logrado disminuir la mortalidad por esta infección, sin embargo, en población mexicana no se ha evaluado su efecto en la mortalidad.

Objetivo

Comparar la efectividad de los distintos esteroides como monoterapia sobre la mortalidad de los pacientes con COVID-19 grave y crítico.

Material y métodos

Estudio observacional, comparativo, transversal y unicéntrico, el cual incluyó a 345 pacientes con enfermedad por COVID-19 grave o crítica que ameritaron soporte con oxígeno y esteroides como monoterapia. Se estudiaron las características clínicas y bioquímicas, días de estancia intrahospitalaria en piso y en terapia intensiva, días de ventilación mecánica invasiva y mortalidad.

Resultados

De los 345 pacientes, se reportó una mortalidad general del 4.1% (n= 14) sin diferencia estadísticamente significativa por el tipo de esteroide, siendo las variables una edad mayor a 52 (OR 1.05; IC95% 1.01 - 1.10, p= 0.012); índice de Charlson mayor a 2 puntos (OR 1.07; IC95% 1.01 - 1.13, p= 0.003), score de MuLBSTA mayor a 12 puntos (OR 1.17; IC95% 1.05 - 1.31, p<0.001) y sobrepeso (OR 1.06; IC95% 1.02-1.10, p=0.005) asociados con mayor mortalidad. El uso de dexametasona redujo los días de ventilación mecánica invasiva a 7 días vs 11 días (6 -11 días vs 8-14 días; p= 0.014) versus metilprednisolona e hidrocortisona.

Conclusión

El uso de diferentes tipos de esteroides como monoterapia en pacientes con COVID-19 grave o crítico no demostró cambios significativos en la mortalidad o los días de estancia hospitalaria.

Introducción

Desde principios del siglo XXI a diciembre del 2019, se han presentado tres epidemias de relevancia mundial, las cuales han sido causadas por β -Coronavirus. En el 2002 se suscitó la epidemia por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), en el 2012 por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo de oriente medio (MERS-CoV), y la actual por una nueva variante de coronavirus, productor del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, SARS-CoV-2, que en febrero del 2020 se le acuñó el nombre de enfermedad por COVID-19.(1,2) Hasta el 31 de marzo de 2021, a nivel mundial se han reportado más de 129.000.000 infecciones, de los cuales fallecieron más de 2.940.000 personas; mientras que a nivel nacional se reportaron más de 2.230.000 infecciones y han fallecido más de 217.000 mexicanos.

Generalidades

El SARS-CoV-2 es un virus que cuenta con un RNA monocatenario de 26 - 32 kbs,(1,3) y un diámetro de 60 - 140 nm y presenta picos de 9 - 12 nm aparentando una corona.(4,5) Existen 4 géneros principales: alfa (α), beta (β), gamma (γ) y delta (δ). El SARS-CoV-2 pertenece al género de los β -Coronovirus y está compuesto por 15 proteínas no estructurales, 4 proteínas estructurales entre las cuales figuran la nucleocápside (N), la membrana (M), envoltura (E) y la Spike (S); así como 8 proteínas accesorias siendo la proteína S causante de dar la apariencia de corona y se subdivide en los dominios S1 y S2, los cuales se encuentran en el 70 y 99% de los SARS-CoV teniendo funciones específicas cada una.(6) La transmisión más común de humano a humano ocurre por proximidad y temporalidad expuesta a una persona infectada, es decir, haber estado en contacto con gotas o aerosoles producidos al hablar, estornudar o toser aunado a una ventilación deficiente.(7-10) El tiempo de incubación oscila de los 2 hasta los 14 días con una mediana de 6 días; el 97.5% de los infectados desarrollará síntomas dentro de los primeros 11.5 días.(5) La enfermedad por COVID-19 presenta un espectro clínico amplio, el cual va desde un curso asintomático hasta el desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), falla orgánica múltiple (FOM) y muerte. Las manifestaciones más comunes durante la infección por COVID-19 son tos (50%), fiebre (43%), mialgias (36%), cefalea (34%), disnea (29%),

faringodinia (20%), diarrea (19%), náusea o vómito (12%), hiposmia/anosmia, disgeusia, dolor abdominal o rinorrea (menor al 10%).(11) En cuanto a los pacientes que desarrollan sintomatología el 81% cursarán con sintomatología leve o moderada; 14% presentará un cuadro grave y 5% evolucionará a una enfermedad crítica, definida como falla respiratoria, choque séptico o FOM.(5) Debido a la novedad de la COVID-19 no se contaba con un tratamiento específico, por lo que, se utilizaron múltiples fármacos no autorizados sin obtener resultados favorables. En julio del 2020, se publicó un estudio clínico aleatorizado (reporte preliminar) por parte del grupo RECOVERY(12), utilizando dexametasona como tratamiento, en el cual, se observó una disminución en la mortalidad; sin embargo, debido a su disponibilidad, se realizaron diversos estudios como GLUCOCOVID y REMAP-CAP donde el uso de metilprednisolona o hidrocortisona presentaron resultados similares al uso de dexametasona con relación a la disminución en la mortalidad. El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de diferentes tipos de esteroides como monoterapia en el manejo de los pacientes con COVID-19 en la población mexicana.

Justificación

La enfermedad por COVID-19 ha causado más de 217.000 muertes en México, por lo que su manejo ha representado un reto. Aunque el uso de esteroides ha mejorado el pronóstico de los pacientes en estudios internacionales, en nuestro país no se cuenta con estudios que comparen los distintos tipos de esteroide y que analicen sus desenlaces.

Pregunta de investigación

¿Existe diferencia en la mortalidad intrahospitalaria con el uso de diferentes tipos de esteroides como monoterapia en pacientes con más de 7 días de evolución por COVID-19 grave o crítico?

Hipótesis

El efecto de los esteroides sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19 grave o crítico que ameriten oxígeno suplementario es un efecto de clase, por lo que no se encontrarán diferencias en la mortalidad entre los distintos esteroides.

Objetivos

Primario:

Comparar la disminución de mortalidad de los distintos esteroides como monoterapia en los pacientes con COVID-19 grave o crítico.

Secundarios:

1. Comparar la efectividad de los esteroides como monoterapia en el requerimiento de oxígeno suplementario en subgrupos a través de los diferentes dispositivos como puntas nasales, mascarilla con bolsa reservorio, cánulas nasales de alto flujo y ventilación mecánica (no invasiva e invasiva).
2. Comparar la efectividad de los esteroides como monoterapia en los días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica invasiva.

3. Comparar la efectividad de los esteroides como monoterapia en los grupos con COVID crítico y no crítico.

Tipo de estudio

Estudio observacional, comparativo, transversal y unicéntrico.

Material y métodos

Universo de estudio. Población de estudio.

Pacientes hospitalizados en piso y en la unidad de terapia intensiva (UTI), con edad mayor o igual a 18 años que cursen con enfermedad por COVID-19 (SARS-CoV-2) y que cuentan con una indicación de uso de oxígeno suplementario, en el Hospital Médica Sur^{MR}, durante periodo comprendido del 13 de marzo del 2020 al 31 de marzo de 2021.

Tamaño de la muestra.

Se trata de una muestra consecutiva no probabilística que incluirá a los pacientes hospitalizados en piso y UTI.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión.

- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes con prueba de antígeno o en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) para SARS-COV-2 positiva.
- Pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario a través de los diferentes dispositivos como puntas nasales, mascarilla con bolsa reservorio, puntas nasales de alto flujo y ventilación mecánica (no invasiva e invasiva).
- Pacientes que tengan un mínimo de 7 días con síntomas ocasionados por la infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión.

- Pacientes embarazadas.
- Haber recibido esteroides previo a su ingreso al Hospital Médica Sur^{MR}.
- Haber sido trasladado desde otra unidad hospitalaria.
- Haber recibido más de un esteroide durante la hospitalización.

Criterios de eliminación.

- Expedientes incompletos.

Procedimiento

Para el estudio se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por antígeno o PCR-RT (GeneFinderTM COVID-19 PLUS RealAmp Kit, OSANG Healthcare Co., Ltd. Korea) en muestra de hisopado nasofaríngeo. Se incluyeron pacientes de edad mayor o igual a 18 años con un mínimo de 7 días de evolución quienes ameritan uso de oxígeno suplementario. Se documentaron los parámetros de laboratorio solicitados dentro de las primeras 48 horas de su hospitalización y que fueran ingresados en el periodo de estudio. Posterior a la inclusión en el estudio, se tomaron los parámetros clínicos y bioquímicos descritos en las variables del estudio y se realizó el cálculo de índice de comorbilidad de Charlson, índice de masa corporal, MuLBSTA-Score, qSOFA y SOFA para determinar la gravedad, progresión y riesgo de mortalidad.

Análisis estadístico

Para determinar la distribución de la muestra se utilizó prueba de Kolmogorov-Smirnov, los datos se muestran en porcentajes, medianas y rangos intercuartiles. Para determinar la asociación de variables nominales se utilizó Chi Cuadrada y Prueba exacta de Fisher, mientras que para determinar la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó U de Mann-Whitney. Para determinar la asociación con mortalidad se realizó un análisis univariado.

Resultados

Se incluyeron 345 pacientes, cuya mediana de edad fue de 52 años (RIQ 43 - 63) y el 73.9% del sexo masculino. Las comorbilidades más frecuentes fueron sobrepeso 43.8% (n= 151), obesidad 32.8% (n= 113), hipertensión arterial sistémica 25.2% (n= 87) y diabetes 15.4%, (n= 53). El índice de Charlson promedio de los pacientes fue de 1 punto (RIQ 0-2). Los síntomas más frecuentes fueron la presencia de fiebre 69.9% (n=241), tos 64.9% (n=224), disnea 62.6% (n=216), cefalea 31.6% (n=109), diarrea 24.1% (n=83), disgeusia/anosmia 16.8% (n=58) y dolor torácico 10.1% (n=35). **(Tabla 1).**

Tabla 1. Características generales

Características	%(n)/Mediana [IQR]
Edad	52 años [43-63]
Sexo masculino	73.9% (255)
IMC	28.0% [25.3-31.1]
<i>Comorbilidades</i>	
Diabetes	15.4% (53)
Hipertensión	25.2% (87)
Sobrepeso	43.8% (151)
Obesidad	32.8% (113)
Enfermedad renal crónica	2.9% (10)
Enfermedad oncológica	1.73% (6)
Otra neumopatía	2.89% (10)
Charlson	1.0 punto [0.0-2.0]
<i>Manifestaciones clínicas</i>	
Fiebre	69.9% (241)
Tos	64.9% (224)
Disnea	62.6% (216)
Dolor torácico	10.1% (35)
Cefalea	31.6% (109)
Diarrea	24.1% (83)
Disgeusia/anosmia	16.8% (58)
<i>Signos vitales</i>	
TAS	130 mmHg [117- 140]
TAD	75 mmHg [65-83]
FC	99 LPM [87-110]

FR	24 RPM [20-26]
Temperatura	37°C [36.5-37.8]
Saturación	85% [80-88]
<i>Gravedad y Progresión</i>	
qSOFA	1.0 punto [0.0-1.0]
MuLBSTA	9.0 puntos [7.0-11.0]
Ingreso a UTI	20.6% (71)
Posición prono durante VMI	64.78% (46)

TAS Tensión Arterial Sistólica; TAD Tensión Arterial Diastólica; FC Frecuencia Cardíaca; LPM Latidos por Minuto; FR Frecuencia Respiratoria; RPM Respiraciones por Minuto; VMNI Ventilación Mecánica no Invasiva; VMI Ventilación Mecánica Invasiva

Dentro de los estudios de laboratorio se encontraron linfocitos $0.8 \text{ cel} \times 10^3/\mu\text{L}$ (RIQ 0.5 - 1.1 $\text{cel} \times 10^3/\mu\text{L}$); proteína C reactiva (PCR) 132 mg/dL (RIQ 55.3 - 208.3 mg/dL); ferritina 654 ng/mL (RIQ 321.3 - 1204.6 ng/dL); dímero D 730 ng/mL (RIQ 420 - 1130 ng/mL); fibrinógeno 615 mg/dL (RIQ 484 - 735 mg/dL) y deshidrogenasa láctica (DHL) 297 UI/L (RIQ 218 - 400 UI/L). **(Tabla 2).**

Tabla 2. Características bioquímicas

Parámetros de laboratorio	
Linfocitos	0.8 $\text{cél} \times 10^3/\mu\text{L}$ [0.5-1.1]
PCR	132 mg/dL [55.3 – 208.3]
Ferritina	654 ng/dL [321.3-1204.6]
Dímero D	730 ng/dL [420-1130]
Fibrinógeno	615 mg/dL [484-735]
DHL	297 UI/L [218-400]

Los dispositivos de soporte de oxígeno utilizados para mantener una saturación igual o mayor del 90% fueron en el 59.13% (n= 204) puntas nasales convencionales (PN); 6.95% (n= 24) mascarilla con bolsa reservorio (MR); 13.04% (n= 45) puntas nasales de alto flujo (PNAF); 0.28% (n= 1) ventilación mecánica no invasiva (VMNI); y el 20.57% (n= 71) de los pacientes fueron manejados con ventilación mecánica invasiva (VMI).

En cuanto a la terapia con corticosteroides, el 66.08% (n= 228) fueron tratados con dexametasona; 30.72% (n= 106) metilprednisolona; 1.73% (n= 6) hidrocortisona y en el 1.44% (n= 5) prednisona. **(Tabla 3).**

Tabla 3. Tipos de esteroides administrados

Tipo de esteroide en monoterapia	% (n)
Dexametasona	66.08% (228)
Metilprednisolona	30.72% (106)
Hidrocortisona	1.73% (6)
Prednisona	1.44% (5)

La mediana de estancia hospitalaria general fue de 10 días (RIQ 6 - 15); en los pacientes con enfermedad grave fue de 9 días (RIQ 7 - 11) y con enfermedad crítica de 21 días (RIQ 16 - 27) respectivamente. **(Tabla 4).** El tipo de esteroide utilizado no presentó una diferencia estadísticamente significativa con relación a la estancia hospitalaria general (p= 0.205) o por subgrupos (grave [p=0.415] y crítica [p=0.301]). **(Tabla 5).**

Tabla 4. Impacto en los días de estancia hospitalaria

Días de estancia hospitalaria general	10 días [7 - 15]
Días de estancia hospitalaria (No UTI)	9 días (7 - 11)
Días de estancia hospitalaria (UTI)	21 días (16 - 27)
Días VMI	8 días [6-14]

Tabla 5. Días hospitalización – tipo esteroide

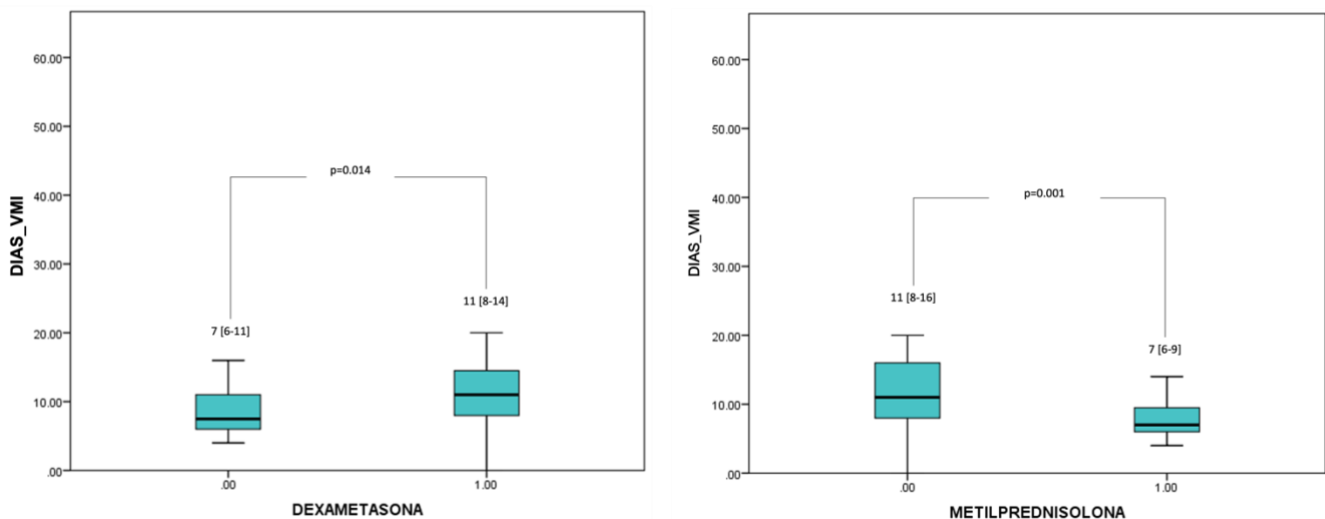
Esteroides	Días de estancia hospitalaria	p
Dexametasona	10 días [7 - 13]	0.205
Metilprednisolona	11 días [8 - 17]	
Hidrocortisona	20 días [6 - 30]	
Prednisona	8 días [4 - 11]	

Se realizó un análisis por subgrupos de acuerdo al dispositivo para soporte de oxígeno y tipo de esteroides administrados. Los pacientes que ameritaron PN, 73.03% (n= 149) fue tratado con

dexametasona; 25% (n=51) con metilprednisolona; 1.47% (n= 3) con prednisona y el 0.49% (n= 1) con hidrocortisona; lo cual redujo la progresión a otro dispositivo de soporte de oxígeno (de puntas nasales a mascarilla con bolsa reservorio) en un OR 0.78 (IC95% 0.665 - 0.927, p= 0.025) para dexametasona y un OR 0.254 (IC95% 0.097-0.665, p= 0.002) para metilprednisolona; dichos efectos, no se observaron con el uso de hidrocortisona y prednisona. En cuanto a la progresión a otro tipo de dispositivo de soporte de oxígeno (PNAF y VMNI) no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los diferentes esteroides.

El 20.57% (n= 71) de los pacientes ingreso a la UTI, de los cuales el 64.78% (n= 46) requirió de posición prono y una duración bajo VMI de 8 días (RIQ 6 - 14). El uso de dexametasona redujo los días de ventilación mecánica invasiva a 7 días vs 11 días (6 -11 días vs 8-14 días; p= 0.014) comparado con otros esteroides; mientras que con el uso de metilprednisolona los días de ventilación mecánica invasiva se incrementaron a 11 días vs 7 días (8 - 16 vs 6 – 9 días; p= 0.001) con el resto de esteroides. **(Figura 1).**

Figura 1. Diferencias en los días de ventilación mecánica invasiva de acuerdo al tipo de esteroide



Se presentaron 14 defunciones, 71.42% (n= 10) en la UTI y 28.58% (n= 4) en piso de hospitalización, condicionando una mortalidad del 14% y del 1.46% respectivamente. La mortalidad general fue del 4.1%. De los pacientes que ingresaron a piso y posteriormente

ingresaron a UTI, los esteroides utilizados en este subgrupo de pacientes fueron dexametasona en el 45.95% (n= 17); metilprednisolona en 45.95% (n= 17) e hidrocortisona en 8.10% (n= 3).

Las variables asociadas con mortalidad fueron una edad mayor a 52 con un OR 1.05 (IC95% 1.01 - 1.10, p= 0.012); índice de Charlson mayor a 2 puntos OR 1.07 (IC95% 1.01 - 1.13, p= 0.003), score de MuLBSTA mayor a 12 puntos OR 1.17 (IC95% 1.05 - 1.31, p<0.001) y sobrepeso OR 1.06 (IC95% 1.02-1.10, p=0.005). El qSOFA mayor a 2 puntos OR 1.02 (IC95% 0.89-1-1.18, p=0.470) o presencia de obesidad OR 1.02 (IC95% 0.97-1.07, p=0.399).

Discusión

La población mexicana cuenta con un porcentaje elevado de personas con factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 como lo son diabetes, hipertensión arterial sistémica, sobrepeso y obesidad. En una revisión sistemática y metanálisis realizada por J, Li et al.(13) se observó que el 51.8% de los infectados eran del sexo masculino contrastando con los resultados obtenidos donde se reportó el 73.9% de los casos, mostrando mayor correlación con el estudio mexicano escrito por Sosa-García, JO et al.(14). En el estudio por Fernández-Rojas, MA et al.(15) se reporta que la mediana de edad de los ingresados fue de 53 años similar a los 52 años que demuestran los resultados documentados y otro por parte de Ñamendys-Silva, S.(16) donde las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica (18.2%), obesidad (16.2%) y diabetes (14.2%), mientras que nuestros resultados determinaron un 25.2%, 32.8% y 15.4% respectivamente siendo la prevalencia de las primeras dos mayor y de la última similar.

La sintomatología presentada en pacientes con COVID-19 con mayor reiteración fue: fiebre (80.5%), tos (58.3%) y disnea (23.8%) concordando con la presentada por nuestros pacientes en el mismo orden pero con diferentes porcentajes (fiebre 69.9%, tos 64.9% y disnea 62.6%)(17). En un estudio mexicano por Salinas-Aguirre, JE et al.(18) se documenta que los síntomas presentados con mayor asiduidad fueron: cefalea (75.2%), tos (69.5%) y fiebre (58.4%) observándose una prevalencia similar de tos y una menor de fiebre.

Existen biomarcadores como PCR, ferritina, dímero d, fibrinógeno y DHL los cuales se han relacionado con la infección por COVID-19; dichos marcadores se encontraron aumentados en los pacientes incluidos en este estudio. La elevación de éstos ha demostrado condicionar un aumento en el riesgo de ingresar a UTI de acuerdo a lo estipulado por YD, Gao et al.(19); además el incremento de la DHL se asocia a un aumento de ingreso a UTI y mortalidad.(17) En nuestro estudio la elevación de DHL no condicionó mayor riesgo de ingreso a UTI y no se asoció con aumento en la mortalidad. De acuerdo con el estudio de Aquino-Matus, J et. al.(20) se evidenció que la alteración de las pruebas de función hepática, las cuales incluyen DHL, no condiciona aumento en la mortalidad de los pacientes infectados con COVID-19 semejante a los resultados obtenidos.

De los 345 pacientes analizados, 71 pacientes (20.8%) ameritaron ingreso a la UTI consistente con el 21.4% que encontramos en el estudio escrito por Immovilli, P et al.(21) La estancia intrahospitalaria general fue de 10 días en comparación a los 6 días que muestra la revisión sistemática y metaanálisis por parte de JJY, Zhang et al.(17) Se evidenció una estancia intrahospitalaria en pacientes graves de 10 días vs 9 días y en pacientes críticos de 21 vs 17 días en el estudio realizado por Vekaria, B et al.(22) En el estudio realizado por Ranjbar, K et al.(23) refiere que el uso de metilprednisolona confiere menor número de días de estancia intrahospitalaria y menor progresión a VMI, mientras que en otro estudio hecho por JJ, Ko et al.(24) se documentó disminución en la mortalidad en comparación al uso de dexametasona. Acorde a los resultados obtenidos, el tipo de esteroide utilizado no condiciona diferencias en el número de días de estancia intrahospitalaria general o por subgrupos. El hallazgo de que metilprednisolona disminuye la tasa de VMI no fue evidenciado en nuestros resultados ya que 37 pacientes que estuvieron en piso ameritaron intubación orotraqueal; siendo 17 pacientes (45.95%) los que compusieron el grupo con uso de dexametasona, 17 más (45.95%) del grupo de metilprednisolona y solamente 3 (8.1%) en el grupo de hidrocortisona. Se observó que el uso de dexametasona redujo el número de días de uso de VMI, mientras que el uso de metilprednisolona los extendió en comparación al resto de esteroides.

Las guías nacionales e internacionales recomiendan el uso de dexametasona para el tratamiento de COVID-19 como primera línea, sin embargo, en caso de no contar con acceso se pueden utilizar otros esteroides para replicar las dosis de la previamente mencionada. De acuerdo a varios estudios, el uso de esteroide ha logrado disminuir la mortalidad por la infección de COVID-19(12,25,26). Como producto de este estudio se observó una mortalidad hospitalaria del 4.1% contrastando con el 39.5% mostrado en el estudio de Ñamendys-Silva, S.(16)

Se ha documentado que los pacientes que cuentan con una edad de entre 50 - 64 años tienen 35 veces más riesgo de morir en comparación a pacientes de 18 - 29 años.(27) El índice de Charlson, utilizado mundialmente, se asoció con aumento en la mortalidad si se encontraba por arriba de 2 puntos siendo comparable a lo que se demostró en la revisión de Tuty Kuswardhani RA et al.(28), donde índices de Charlson de 1-2 y mayores, condicionaron el aumento de ésta. Presentar un puntaje mayor a 12 en la escala de MuLBSTA supedita el aumento en la mortalidad correlacionando con los 12 puntos en el estudio realizado por Preetam, M (29) y los 13.6 puntos en el escrito por Tusha J, et al.(30) donde se asocian a mortalidad. Contar con sobrepeso (IMC mayor a 25) se ligó a una mayor mortalidad siendo estos hallazgos comparables a los obtenidos en el metaanálisis hecho por Hussain, A et al.(31).

Las fortalezas de este estudio incluyen la baja tasa de mortalidad presentada al reproducir las pautas internacionales de tratamiento de COVID-19 con los diferentes esteroides utilizados como monoterapia, sus indicaciones pertinentes y la población evaluada al representar a nuestra nación.

Las limitaciones de este estudio incluyen el diseño retrospectivo, unicéntrico, la extracción de datos del expediente electrónico y un tamaño de muestra pequeño, por lo que, los resultados obtenidos deberán interpretarse con mesura hasta tener un mayor número de estudios nacionales en relación al tema.

Conclusiones

El uso de esteroides en pacientes con COVID-19 grave o crítico no demostró cambios significativos en la mortalidad o los días de estancia hospitalaria; sin embargo, el tratamiento con dexametasona disminuyó el número de días bajo VMI. Por otra parte, se demostró que existen factores de riesgo como la edad, el sobrepeso y puntajes elevados en el índice de Charlson y score de MuLBSTA asociados a mayor riesgo de mortalidad.

Referencias

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020 Jul 1 [cited 2021 Sep 28];24:91–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257431/>
2. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Oct 1 [cited 2021 Sep 15];33(4):1–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580969/>
4. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020 Apr 1 [cited 2021 Sep 28];55(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269085/>
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020 [cited 2021 May 6]. p. 782–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22 [cited 2021 Sep 28];395(10224):565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>
7. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Vol. 174, *Annals of internal medicine.* NLM; 2021 [cited 2021 May 6]. p. 69–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941052/>
8. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Heal.* 2020 May 28 [cited 2021 Sep 28];5(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32467353/>
9. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med.* 2020 Nov 1 [cited 2021 Sep

- 28];26(11):1714–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943787/>
10. Furuse Y, Sando E, Tsuchiya N, Miyahara R, Yasuda I, Ko Y, et al. Clusters of coronavirus disease in communities, Japan, January-April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Sep 1 [cited 2021 May 6];26(9):2176–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521222/>
 11. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El S, et al. MMWR - Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. 2020 [cited 2021 May 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reporting-pui.html>.
 12. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25 [cited 2021 Sep 28];384(8):693–704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/>
 13. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar 1 [cited 2021 Aug 16];93(3):1449–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32790106/>
 14. Sosa-García JO, Gutiérrez-Villaseñor AO, García-Briones A, Romero-González JP, Juárez-Hernández E, González-Chon O. Experience in the management of severe COVID-19 patients in an intensive care unit. *Cir Cir.* 2020 [cited 2021 Sep 21];88(5):569–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064694/>
 15. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 28];104:572–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434668/>
 16. Ñamendys-Silva SA. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care.* 2021 Dec 1 [cited 2021 Sep 28];25(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33593404/>
 17. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 15 [cited 2021 Aug 16];71(16):2199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407459/>
 18. Salinas-Aguirre JE, Sánchez-García C, Rodríguez-Sánchez R, Rodríguez-Muñoz L, Díaz-Castaño

- A, Bernal-Gómez R. Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México). *Rev Clin Esp.* 2021 [cited 2021 Aug 18]; Available from: </pmc/articles/PMC7816557/>
19. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021 Feb 1 [cited 2021 Aug 16];76(2):428–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185910/>
 20. Aquino-Matus J, Lopez-Mendez I, Juarez-Hernandez E, Gall SM-B, Prieto-Nava JD, Castañeda-Mendez P, et al. Hepatic and gastrointestinal manifestations of SARS-COV-2 infection (COVID-19). *Ann Hepatol.* 2020 Sep [cited 2021 Aug 17];19:25. Available from: </pmc/articles/PMC7489922/>
 21. Immovilli P, Morelli N, Antonucci E, Radaelli G, Barbera M, Guidetti D. COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience. *Crit Care.* 2020 [cited 2021 Sep 28];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414403/>
 22. Vekaria B, Overton C, Wisniowski A, Ahmad S, Aparicio-Castro A, Curran-Sebastian J, et al. Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning. *BMC Infect Dis.* 2021 Jul 22 [cited 2021 Sep 28];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294037/>
 23. 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 Dec 1 [cited 2021 Aug 16];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33838657/>
 24. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. J. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *J Intensive Care Med.* 2021 Jun 1 [cited 2021 Aug 16];36(6):673–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632000/>
 25. Pulakurthi YS, PEderon JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2021 Apr 2 [cited 2021 Sep 28];100(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34011029/>
 26. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC,

- Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 [cited 2021 Aug 16];324(13):1330–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694/>
27. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group | CDC. [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>
 28. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Lim MA, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov 1 [cited 2021 Sep 28];14(6):2103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161221/>
 29. Preetam M, Anurag A. MuLBSTA score in COVID-19 pneumonia and prediction of 14-day mortality risk: A study in an Indian cohort. *J Fam Med Prim care*. 2021 [cited 2021 Sep 28];10(1):223. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017730/>
 30. Tusha J, Khanam V, Tegeltija V, Kumar S. THE MULBSTA SCORE: PREDICTING RISK OF MORTALITY AND DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA. *Chest*. 2020 Oct 1 [cited 2021 Aug 17];158(4):A300. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369220324855/fulltext>
 31. hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Jul 1 [cited 2021 Sep 28];14(4):295–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660813/>

Anexos

Folio: 01-2021-CEI-26

CONBIOÉTICA-09-CEI-018-20160729



Ciudad de México, 11 de enero de 2021.

Dr. José David Prieto Nava.

Investigador Principal.

Presente.

Estimado Dr. Prieto Nava.

En relación al protocolo de investigación titulado **“Efecto de los esteroides en la mortalidad de pacientes con COVID-19 grave y crítico”**. Estudio identificado con la clave **2021-EXT-542**, después de revisar la documentación presentada, le informo que el Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V., ha decidido aprobar el proyecto antes mencionado.

Le recordamos que una vez concluido el proyecto, debe entregar a este Comité un reporte final con los resultados obtenidos.

Sin otro particular por el momento, aprovecho la presente para enviarle un cordial saludo.

Atentamente.

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia.

Presidente del Comité de Ética en Investigación de Médica Sur, S.A.B. de C.V.

Comité de Ética e investigación para Estudios en Humanos