



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

**HOSPITAL ANGELES LOMAS**

**Efecto sobre la mortalidad de la terapia con esteroides en  
pacientes con SDRA secundario a COVID-19**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:**

**ALVARO MARTÍNEZ HERRERA**

**Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu  
Director de tesis**

**Dr. Alfredo Sierra Unzueta  
Profesor titular de Medicina Crítica**

**Dr. Erick Rolando Vidal Andrade  
Asesor de tesis**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**A OCTUBRE DEL 2021**



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.

## **Dedicatoria**

A la memoria de todos los que murieron a causa de esta pandemia, a sus familias y todos los pacientes, quienes pusieron en nuestras manos, su dolor, su enfermedad y sufrimiento, y aún más, su vida. De quienes cada día aprendemos algo, por quienes somos y estamos aquí.

Especialmente a mi tía Chely y a mis primos, Ana, Beto e Iván.

## **Agradecimientos**

A Dios.

A mis padres: Albaro y Elisabeth, por todo su amor y por el apoyo incondicional a lo largo de este camino, por siempre motivarme, siempre con el ejemplo.

A mis hermanas gracias por siempre mostrarme su apoyo.

A mis maestros:

Dr. Alfredo Sierra Unzueta, por compartir su sabiduría y experiencia.

Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu, Dr. Erick Rolando Vidal Andrade,  
por su paciencia, acompañamiento y guía.

A mis amigos:

En especial a Cinthya y Alejandro

A Edgar Acevedo

gracias por siempre estar ahí, por abrirme las puertas de su casa  
y por todo su apoyo en los momentos difíciles.

## Hoja de Firmas

Dr. Manuel García Velazco

Jefe de la división de educación médica  
Hospital Angeles Lomas

---

Dr. Alfredo Sierra Unzueta

Profesor titular de la especialidad  
Medicina Crítica

---

Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu

Coordinador de áreas críticas  
Director de tesis

---

Dr. Erick Rolando Vidal Andrade

Asesor de especialista

---

Dra. Ariadna Hernández Luna

Asesora de metodológico

---

## Glosario de términos y abreviaturas

OMS:	Organización Mundial de la Salud
COVID-19:	Enfermedad por coronavirus 2019 (Coronavirus Disease 2019)
ECA:	Ensayo controlado aleatorizado.
ARN:	Ácido Ribonucleico
SDRA:	Síndrome de distrés respiratorio agudo
S:	“spike”
ACE2:	Receptor de superficie de angiotensina II
IL-6:	Interleucina 6
mIL-6R:	Receptor unido a membrana de IL-6
gp130:	Glucoproteína 130
JAK:	“Janus quinasa”
STAT3:	Transductor de señal y activador de la transcripción 3
NK:	Células asesinas naturales
sIL-6R:	Receptor soluble de IL-6
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular
MCP-1:	Proteína quimiotáctica de monocitos-1
IL-8:	Interleucina 8
DPP4:	Dipeptilpeptidasa 4 humana (CD26)
RBD	“Receptor Binding Domain”
DCs:	Células dendríticas
VMI:	Ventilación mecánica invasiva
IAAS:	Infecciones asociadas a la atención de la salud
SpO2:	Saturación por pulsioximetría
PNAF:	Puntas nasales de alto flujo
ECMO:	Oxigenación por membrana extracorpórea
CRS:	Síndrome de liberación de citocinas
HPA:	Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
TNF:	Factor de necrosis tumoral
IL-1 $\beta$ :	Interleucina 1 beta

GC:	Glucocorticoides
RG:	Receptor de glucocorticoides
ADN:	Ácido desoxiribonucleico
Tau-1:	Dominio N-terminal del receptor de glucocorticoides
Tau-2:	Dominio intermedio del receptor de glucocorticoides
RG-GC:	Complejo Glucocorticoides-Receptor de glucocorticoides
ERG:	Elementos de respuesta a los GC
AP-1:	Proteína activadora 1
NF-KB:	Factor nuclear kappa B
IL-12:	Interleucina 12
IL-17:	Interleucina 17
GMCSF:	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
iNOS:	Sintetasa inducible de óxido nítrico
COX-2:	Ciclooxigenasa 2
ICAM1:	Molécula de adhesión intracelular-1
VCAM1:	Molécula de citoadhesión vascular
LFA1:	Antígeno asociado a función linfocitaria
VLA4:	“very late antigen 4”
CAR:	“Chimeric antigen receptor
n:	Numero de sujetos en cada grupo
DE:	Desviación estándar
$\chi^2$ :	Chi cuadrada
IC:	Intervalo de confianza
RR:	Riesgo relativo
DM2:	Diabetes Mellitus tipo 2
HTAS:	Hipertensión arterial sistémica
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## Resumen

**Antecedentes:** El 31 de diciembre del 2019 se reportaron los primeros casos de infecciones respiratorias causadas por un nuevo coronavirus. La respuesta a esta infección involucra el comportamiento del virus, así como la respuesta inmunológica del huésped, en la que la IL-6 juega un papel fundamental en la fisiopatología del SDRA secundario a COVID-19. Ante la falta de un tratamiento efectivo se han empleado diferentes pautas terapéuticas entre ellas los glucocorticoides por sus efectos inmunomoduladores, así como los anticuerpos monoclonales, particularmente los bloqueadores de IL-6 los cuales han mostrado efectividad terapéutica en diversas enfermedades.

**Objetivo:** Determinar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con esteroides en combinación con anticuerpos monoclonales en pacientes con SDRA secundario a COVID-19.

**Metodología:** Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y comparativo. Se incluyeron 92 pacientes con COVID-19 ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Angeles Lomas, durante el periodo comprendido entre marzo y diciembre del 2020, a través de la revisión de una base de datos. La evaluación del efecto sobre la mortalidad se realizó mediante el cálculo de RR con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Los datos fueron procesados mediante el programa SPSS.

**Resultados:** Se comparó la mortalidad entre los grupos de pacientes que utilizaron GC+AcMC y solo GC, encontrando una mortalidad de 54.8% y 36.7% respectivamente con un RR de 1.496 (IC95% 0.943-2.372; p=0.097).

**Conclusión:** A pesar de que el tratamiento con esteroides ha demostrado superioridad en múltiples ECA de alta calidad, el uso de terapia combinada solo ha sido evaluado en estudios observacionales con muestras pequeñas con resultados heterogéneos y contradictorios. Se necesita más evidencia para determinar el efecto de esta intervención terapéutica.

**Palabras Clave:** SDRA, COVID-19, Esteroides, Anticuerpos monoclonales, Metilprednisolona, Dexametasona, Tocilizumab, Ruxolitinib.

## Índice

1. Introducción.....	1
1.2. Antecedentes.....	2
1.2.1. Inmunopatogenesis de la enfermedad por SARS-CoV-2.....	2
1.2.2. Aspectos actuales sobre SDRA secundario a COVID-19.....	3
1.2.3. Aspectos moleculares de la inmunoterapia en COVID-19 .....	4
1.3. Planteamiento del Problema.....	8
1.4. Justificación.....	9
1.5. Pregunta de Investigación .....	10
1.6. Hipótesis.....	11
1.6.1. Hipótesis de trabajo.....	11
1.6.2. Hipótesis alterna.....	11
1.7. Objetivos .....	12
1.7.1. Objetivo general.....	12
1.7.2. Objetivos específicos.....	12
2. Metodología .....	13
2.1. Tipo de estudio .....	13
2.2. Población de estudio.....	13
2.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	13
2.3.1. Criterios de inclusión.....	13
2.3.2. Criterios de exclusión.....	13
2.4. Descripción de Variables .....	14
2.5. Descripción del estudio .....	16
2.5.1. Muestra y muestreo .....	16
2.5.2. Recolección de la información.....	16
2.5.3. Procesamiento y análisis de datos .....	16
2.5.4. Consideraciones éticas .....	17
2.5.5. Limitaciones del estudio.....	17
3. Resultados .....	18
3.1. Características de la población.....	18
3.2 Mortalidad.....	19
4. Discusión.....	20
5. Conclusión.....	23
Tablas y figuras.....	24

Tabla 1. Características de la población.....	24
.....	24
Tabla 2. Mortalidad.....	25
.....	25
Tabla 3. Condiciones anestésico-quirúrgicas por grupo.....	26
Anexos.....	27
Anexo 1.....	27
Bibliografía.....	28

## **1. Introducción.**

El 31 de diciembre del 2019 se reportaron los primeros casos de infecciones respiratorias causadas por un nuevo coronavirus (aka 2019-nCoV) en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, China. Durante las primeras semanas del 2020 se registró una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional, para el 30 de enero la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de enfermedad por coronavirus 2 (COVID-19) era una emergencia de salud pública de importancia internacional, actualmente se reportan más de 245 millones de casos en 192 países y más de cinco millones de muertes. En la región de las Américas el primer caso se reportó en Estados Unidos, mientras que Brasil notificó el primer caso en América Latina y el Caribe. A nivel nacional hasta octubre del 2021 se han confirmado 3,811,793 casos con un total de 288,733 defunciones, con una tasa de incidencia de 2982.8 por cada 100,000 habitantes. La infección se presenta asintomática en la mayoría de los casos, o bien con desarrollo de manifestaciones clínicas leves, sin embargo, en un porcentaje considerable estas manifestaciones pueden ser moderadas llegando a requerir hospitalización, de los cuales una menor proporción presenta falla respiratoria con necesidad de cuidados críticos, hasta a requerir soporte ventilatorio mecánico, con mortalidades reportadas hasta en 90% en este pequeño grupo de enfermos. Desde el inicio de la pandemia se han elaborado, publicado y difundido una gran cantidad investigaciones para orientar estrategias para tratar a estos enfermos, sin embargo, la evidencia científica de calidad, particularmente en el contexto del enfermo crítico, está acotada por la gran cantidad de publicaciones que van desde opiniones de expertos en distintos temas, hasta ensayos controlados aleatorizados (ECA) y meta-análisis, en el contexto de una enfermedad con una gran heterogeneidad de manifestaciones.<sup>1,2,3</sup>

## **1.2. Antecedentes.**

### **1.2.1. Inmunopatogenesis de la enfermedad por SARS-CoV-2.**

El abordaje terapéutico del enfermo crítico con COVID-19 precisa del conocimiento de las bases fisiopatológicas de esta enfermedad, así como de algunas características del virus. Se trata de un ARN virus del orden Nidoviridae, pertenece a la familia Coronaviridae del género de los Betacoronavirus; su morfología y estructura aparenta una corona solar, de allí el nombre de coronavirus. La partícula vírica se compone de una nucleocápside esférica de un diámetro entre 60 a 140 nm y una envoltura externa con espigas o “Spikes” de 8 a 12 nm de longitud. Son patógenos importantes en humanos y vertebrados, pueden infectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal, hepático y sistema nervioso central. La respuesta a la infección involucra el comportamiento del virus, así como la respuesta inmunológica del huésped; los casos que resuelven implican una respuesta coordinada entre el sistema inmune innato y adaptativo, los casos más graves se presentan con una respuesta inmunológica ineficiente e insuficiente. Al tratarse de un virus de transmisión aérea, las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden ir desde falla respiratoria tipo I, en casos severos hasta neumonías, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y en una fase sistémica y avanzada de la enfermedad, falla multiorgánica y muerte. <sup>4</sup>

El SARS-CoV-2 utiliza su proteína de superficie “spike” (S) para unirse al receptor de superficie de angiotensina II (ACE2) en las células del hospedero; este receptor se encuentra expresado en una gran cantidad de células, particularmente en las células epiteliales tipo II, que constituyen el 83% del epitelio alveolar; por otro lado las células endoteliales también tienen una alta expresión de este receptor; condicionando una alta presencia orgánica extrapulmonar como en el corazón, intestino y riñones. La infección por betacoronavirus provoca la activación y secreción de IL-6 y otras citocinas inflamatorias por parte de monocitos, macrófagos y células dendríticas. La IL-6 tiene propiedades proinflamatorias, puede señalizar a través de dos principales vías denominadas Cis clásica o Trans. En la vía cis, la IL-6 se une al receptor unido a membrana de IL-6 (mIL-6R) en un complejo con gp130; la transducción de señales hacia abajo está mediada por JAK (Janus quinasas) y STAT3 (transductor de señal y activador de la

transcripción 3); su activación produce efectos pleiotrópicos en el sistema inmune adquirido (células B y T), así como en el sistema inmunitario innato [neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales (NK)]. En la vía Trans, la IL-6 se unen a la forma soluble de IL-6R (sIL-6R), formando un complejo con la gp130 en potencialmente todas las superficies celulares, induciendo la señalización IL-6-sIL-6R-JAK-STAT3 resultando en la activación de las células que no expresan mIL-6R, como las células endoteliales. Esto resulta en una "tormenta de citoquinas" sistémica que involucra secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), IL-8 y más IL-6, así como expresión reducida de E-cadherina en células endoteliales, contribuyendo a la permeabilidad y fuga, que participan en la fisiopatología de la hipotensión y disfunción pulmonar. Los niveles séricos de esta glucoproteína se han correlacionado directamente con la severidad de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que la dipeptilpeptidasa 4 humana (DPP4 o CD26) juega un rol importante como diana del RBD del coronavirus. En modelos murinos de SDRA, los inhibidores del DPP4 disminuyen el daño tisular pulmonar al modular la respuesta. La primera línea de defensa del huésped ante la infección por el SARS-CoV-2, son las barreras físicas y mucosas, representadas por células epiteliales y fibroblastos. La respuesta inmunológica innata involucra además células como macrófagos, DCs y neutrófilos; una respuesta suficientemente intensa debería ser capaz de activar una respuesta inmune adaptativa, cuanto más eficiente sea esta coordinación menores consecuencias asociadas ocurrirán.<sup>5,6</sup>

### **1.2.2. Aspectos actuales sobre SDRA secundario a COVID-19.**

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se define como la asociación de hipoxemia de inicio agudo y presencia de infiltrados bilaterales, secundarios a una causa desencadenante conocida. Aproximadamente un 5% de los pacientes hospitalizados con VMI cumplen los criterios de diagnóstico de SDRA, de estos un 25% se presentan con un cuadro leve, mientras que el 75% desarrollan cuadros moderados o severos. La incidencia de SDRA ha disminuido en las últimas décadas secundario a la reducción de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). La principal característica del SDRA es el aumento en la permeabilidad vascular pulmonar, con la consecuente acumulación de líquido rico en proteínas

y daño alveolar difuso, resultado de la liberación de citocinas proinflamatorias. El daño del epitelio alveolar tipo I condiciona una mayor entrada de líquido hacia el alveolo, mientras que el daño del epitelio alveolar tipo II resulta en una menor producción de factor surfactante, disminución de la compliancia y colapso alveolar. A nivel pulmonar se han encontrado también anomalías que involucran la transcripción de genes para mediadores proinflamatorios. Las características fisiopatológicas del SDRA han sido descritas clásicamente en tres fases que pueden encontrarse superpuestas: una fase exudativa o inflamatoria, una fase proliferativa y una fase fibrótica. Dentro de las primeras 72 horas se desarrolla una respuesta inflamatoria con una importante acumulación inicial de líquido y mediadores inflamatorios, seguida por una proliferación de células alveolares tipo II, fibroblastos y nueva deposición de matriz. Los pacientes que desarrollan fibrosis muestran una reducción de la distensibilidad pulmonar, además de la alteración en el intercambio de gases con un aumento de la mortalidad. Aun cuando el médico intensivista está familiarizado con el SDRA, cuando este es secundario a la COVID-19, tiene diferentes características que se deben de tener en cuenta para establecer estrategias de soporte y tratamiento.<sup>7,8</sup>

### **1.2.3. Aspectos moleculares de la inmunoterapia en COVID-19**

La falta de un tratamiento efectivo con evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas. Hasta el momento se dispone de escasos ensayos clínicos controlados con resultados concluyentes que permitan realizar recomendaciones, esto debido a la heterogeneidad metodológica, de población y de sus resultados. Hasta el momento se siguen evaluando distintas terapias en diferentes contextos clínicos. En el paciente con SDRA secundario a COVID-19 la piedra angular de tratamiento sigue siendo el soporte respiratorio, desde el uso de oxígeno suplementario para mantener saturación SpO<sub>2</sub> >92%, PNAF, VMI, ventilación en posición prono hasta el soporte con ECMO. El SDRA típico la VMI junto con el uso de terapias farmacológicas adyuvantes como bloqueadores neuromusculares y dosis altas de esteroides sistémicos siguen siendo parte del tratamiento, sin embargo, existe la preocupación con el uso de esteroides en relación con el tiempo de eliminación del virus, riesgo de sobreinfección y aumento en las tasas de mortalidad. Por otro lado en muchos pacientes con

SDRA el uso antivirales o terapia inmunosupresora sigue siendo estudiada. La eficacia observada de los antagonistas de IL-6 e IL-6R para el tratamiento del CRS, pone en el centro de la discusión el rol de la señalización de la IL-6 en la fisiopatología de la enfermedad y con ello posibles blancos terapéuticos.<sup>6, 8, 9, 10</sup>

### ***Esteroides***

Los glucocorticoides son hormonas de estrés sintetizadas en la corteza suprarrenal bajo el control del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), en condiciones normales tienen una liberación con ritmo circadiano. Diversas señalizaciones activan el eje HPA, particularmente el estrés inflamatorio mediado por IL-6, TNF y IL-1 $\beta$ ; su liberación tiene efectos inmunomoduladores, modulando la inflamación, con lo que a su vez se produce una retroalimentación negativa del eje HPA. Su disponibilidad y función está determinada por diversos factores, a nivel local el 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 y 2, median la conversión del cortisol con actividad biológica a cortisona inactiva. El efecto de los GC en los diferentes tejidos se produce a través de un tipo de receptores específicos, los receptores de glucocorticoides (RG), se encuentran prácticamente en todo tipo de células, pertenecen a una superfamilia que incluye a los receptores para otras hormonas esteroideas como la progesterona y estrógenos, así como para hormonas tiroideas, ácido retinoico y vitamina D; este se localiza inactivo en el citoplasma y una vez unido al esteroide se desplaza hacia el núcleo; el RG cuenta con distintos dominios dentro de su estructura, el dominio de unión al esteroide se localiza en el extremo carboxilo terminal, el dominio central constituye el sitio de unión al ADN, este en su forma inactiva se encuentra plegado sobre sí mismo dando lugar a la formación de dos dedos de zinc (molécula de zinc unida a cuatro residuos de cisteína); el dominio N-terminal de la molécula (Tau-1) está implicado en la transactivación transcripcional de genes una vez unido al ADN; además cuenta con un dominio Tau-2, responsable de la traslocación hacia el núcleo, una vez activado el receptor.<sup>10, 11</sup>

El complejo RG-GC regula la transcripción de determinados genes diana a través de la unión a lugares consensuados del ADN, denominados elementos de respuesta a los GC (ERG), situados en la región 5' promotora, dando lugar a la inducción o represión de dichos genes.

Además, existen otro tipo de secuencias llamadas ERG compuestas, que necesitan de la unión al ADN de determinados factores de transcripción, tales como la *proteína activadora 1* (AP-1) y el *factor nuclear kappa B* (NF-KB), los GC tienen la capacidad de unión a estos factores siendo este el mecanismo clave por el cual ejercen su función antiinflamatoria. En los macrófagos los GC regulan a la baja la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17, TNF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) e inhibe la ciclooxigenasa 2 disminuyendo la liberación de prostaglandinas. A nivel de las células endoteliales inhibe la expresión de moléculas de adhesión celular como la selectina-E, molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM1), molécula de citoadhesión vascular (VCAM1). En las diferentes células inmunitarias, como los linfocitos, inducen la regulación a la baja de la expresión de integrinas de superficie como el antígeno asociado a función linfocitaria (LFA1) y “very late antigen 4” (VLA4) reduciendo con ello el reclutamiento leucocitario; de igual forma los GC regula la función de las células dendríticas, atenuando su maduración y promoviendo la apoptosis; así como la regulación de la diferenciación y apoptosis de las células T. De esta forma los GC producen su efecto antiinflamatorio a través de la regulación del sistema inmune innato y adaptativo, con un amplio rango de expresión celular de RG, mediando cambios transcripcionales en alrededor del 20% del genoma.<sup>10, 11</sup>

### ***Anticuerpos monoclonales***

Los anticuerpos monoclonales son una poderosa herramienta para el diagnóstico y un instrumento cada vez más utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades; se descubrieron en la primera mitad de los años setenta y el primer uso como terapia en humanos fue en 1982 para el tratamiento de un linfoma. El importante avance de la biología molecular y la tecnología recombinante disponible permite además la fabricación de varios tipos de fragmentos derivados de anticuerpos; esto permitió solventar algunos de los problemas relacionados con la molécula completa del anticuerpo, mejorar la afinidad y facilitar la unión a determinadas dianas. Independientemente de su uso en técnicas de diagnóstico, las posibilidades de aplicación para tratar enfermedades humanas son amplísimas. Las enfermedades autoinmunes son el grupo de patologías en el que más se han empleado estos

productos; en años recientes se han empleado también con otras finalidades, como el tratamiento de intoxicaciones por fármacos, tratamiento de la septicemia o la prevención de complicaciones de enfermedades virales.<sup>12</sup>

A la fecha los bloqueadores de IL-6 han mostrado efectividad terapéutica en diversas enfermedades, incluyendo el manejo del CRS secundario a la infusión de células T-CAR. Como se mencionó anteriormente la IL-6 juega un papel fundamental en la fisiopatología del SDRA secundario a COVID-19, con base en lo cual se planteado la hipótesis de que los anticuerpos monoclonales que bloquean la IL-6 podrían ayudar a mejorar los resultados clínicos en este grupo de pacientes. Actualmente diferentes inhibidores de IL-6 se encuentran disponibles en el mercado para uso clínico, como el Siltuximab (anti IL-6) o el Tocilizumab y Sarilumab (anti IL-6R), de los cuales el primero en aprobarse para el tratamiento de la COVID-19 fue el Tocilizumab, cuyo efecto benéfico solo se ha demostrado en estudios observacionales.<sup>12</sup>

En la patogenia de la COVID-19, los linfocitos B desempeñan un papel importante y contribuyen al inicio y mantenimiento del proceso inflamatorio a través de múltiples mecanismos. Como se mencionó anteriormente se sabe que la fase inflamatoria del SDRA se asocia con la llamada CLS o “tormenta de citocinas” y que la liberación de citocinas iniciadoras como interferón tipo I, así como la IL-6, IL-1, TNF, GM-CSF y otras, utilizan para su producción la vía de señalización JAK-STAT. El ruxolitinib pertenece también a la familia de los anticuerpos monoclonales, actúa selectivamente sobre los linfocitos B, como un inhibidor de JAK, teniendo como diana los dos receptores JAK-1 y JAK-2 que controlan la producción genética de los mediadores antes mencionados, como se ha documentado en su administración para enfermedades hematológicas primarias.<sup>13</sup>

### **1.3. Planteamiento del Problema**

La COVID-19 se presentó como la primera enfermedad emergente del siglo XXI, en medio de un gran avance científico y tecnológico, en el contexto de una gran intercomunicación trajo consigo una rápida expansión convirtiéndose en pocas semanas en una emergencia sanitaria a nivel mundial; iniciando a su vez una carrera a marchas forzadas por parte de la comunidad científica internacional para combatir la enfermedad, logrando en pocos meses gracias a un esfuerzo sin precedentes el desarrollo, producción, distribución y aplicación de una vacuna efectiva en la prevención de la enfermedad, sin embargo, actualmente no existe una intervención terapéutica definitiva para el manejo de los pacientes gravemente afectados por COVID-19, siendo manejados solamente con estrategias de soporte vital y tratamiento sintomático, asociado a medidas de higiene e hidratación. Los medicamentos recomendados por las agencias y organismos internacionales para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 como el remdesivir y tocilizumab, solo se han asociado a una mejoría clínica ligeramente más rápida en cierto grupo de pacientes, en una temporalidad de la enfermedad específica, con poco o ningún efecto sobre la mortalidad; mientras que el uso de dexametasona sí mostró un efecto sobre esta, de igual forma en un grupo selecto de pacientes, limitando su aplicabilidad. Se ha recomendado en los pacientes hospitalizados la profilaxis antitrombótica con heparinas de bajo peso molecular, siempre que no haya contraindicación. El tratamiento con antibióticos está recomendado solo si se sospecha de sobreinfección o coinfección bacteriana. Sin embargo, toda prescripción, hasta el momento sigue siendo de carácter experimental, lo que requiere explicar claramente el desafío de equilibrar el daño y el beneficio para nuestros pacientes. Dejando consigo una oportunidad para mejorar la educación sanitaria de la población y enfatizar los principios del uso adecuado de los medicamentos para garantizar que se utilicen de manera segura y eficaz.

#### **1.4. Justificación**

Además del soporte respiratorio y de las estrategias de protección pulmonar de los pacientes con SDRA secundario a COVID-19 ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva, existe poca evidencia de calidad sobre la terapéutica utilizada durante la pandemia en este grupo de enfermos. Por lo que es imprescindible analizar los resultados asociados a las distintas intervenciones terapéuticas utilizadas en nuestra población, determinar cuáles tuvieron mayor impacto en beneficio del paciente y realizar la gestión necesaria para establecerlas como protocolos de atención.

## **1.5. Pregunta de Investigación**

¿Qué efecto tiene la terapia con esteroides en combinación con anticuerpos monoclonales sobre la mortalidad de pacientes con SDRA secundario a COVID-19?

## **1.6. Hipótesis**

### **1.6.1. Hipótesis de trabajo**

La terapia con esteroides en combinación con anticuerpos monoclonales en pacientes con SDRA secundario a COVID-19 se asocia con menor riesgo de muerte.

### **1.6.2. Hipótesis alterna**

La terapia con esteroides en combinación con anticuerpos monoclonales en pacientes con SDRA secundario a COVID-19 se asocia con mayor riesgo de muerte.

## **1.7. Objetivos**

### **1.7.1. Objetivo general.**

Determinar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con esteroides en combinación con anticuerpos monoclonales en pacientes con SDRA secundario a COVID-19

### **1.7.2. Objetivos específicos.**

- Describir las características principales de los pacientes con SDRA secundario a COVID-19
- Comparar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con dexametasona y metilprednisolona en pacientes con SDRA secundario a COVID-19
- Determinar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con SDRA secundario a COVID-19
- Determinar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con antivirales en pacientes con SDRA secundario a COVID-19
- Comparar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con Lopinavir/Ritonavir y Remdesivir en pacientes con SDRA secundario a COVID-19
- Evaluar otros factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con SDRA secundario a COVID-19.

## **2. Metodología**

### **2.1. Tipo de estudio**

Retrospectivo, observacional y comparativo.

### **2.2. Población de estudio**

Pacientes con COVID-19 ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Angeles Lomas, durante el periodo comprendido entre marzo y diciembre del 2020.

### **2.3. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **2.3.1. Criterios de inclusión.**

Pacientes de 18 años o más, con prueba PCR positiva para SARS-CoV-2, ingresados a la UTI entre marzo y diciembre del 2020 con diagnóstico de SDRA, leve, moderado o severo por clasificación de Berlín, secundario a COVID-19

#### **2.3.2. Criterios de exclusión.**

Pacientes con prueba negativa para SARS-CoV-2, sin requerimiento de oxigenoterapia, con Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >300, pacientes cuyo egreso fue alta por traslado y estancia en UTI menor de 48 horas.

## 2.4. Descripción de Variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Tiempo que tiene un ser vivo desde su nacimiento hasta el presente o un momento determinado	Años cumplidos al momento de la aplicación del cuestionario	Independiente Cuantitativa Discreta
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas	1. Masculino 2. Femenino	Independiente Cualitativa Nominal
Grupo de edad	Tiempo que tiene un ser vivo desde su nacimiento hasta el presente o un momento determinado agrupado	1. menor de 60 años 2. 60 años y mas	Independiente Cualitativa Ordinal
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
DM2	Antecedente de diagnóstico de DM2	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
HTAS	Antecedente de diagnóstico de HTAS	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
EPOC	Antecedente de diagnóstico de EPOC	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
Carga viral	Estimación de carga con base en los ciclos de amplificación de genes específicos para SARS-CoV-2	1. Alta 2. Moderada 3. Baja	Independiente Cualitativa Ordinal
CO-RADS	Sistema de clasificación basado en TAC que evalúa la afectación pulmonar en COVID-19	1. CO-RADS 1 2. CO-RADS 2 3. CO-RADS 3 4. CO-RADS 4 5. CO-RADS 5	Independiente Cualitativa Ordinal

Oxigenación	Relación PaO2/FiO2		Dependiente Cuantitativa Discreta
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo con base en definición de Berlín	1. Leve 2. Moderado 3. Severo	Independiente Cualitativa Ordinal
Esteroide	Fármaco antiinflamatorio esteroideo utilizado	1. Dexametasona 2. Metilprednisolona	Independiente Cualitativa Nominal
Anticuerpo Monoclonal	Uso de fármacos pertenecientes a la familia de anticuerpos monoclonales	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
Anticuerpo Monoclonal	Fármaco de la familia de anticuerpos monoclonales utilizado	1. Tocilizumab 2. Ruxolitinib	Independiente Cualitativa Nominal
Esteroide / Ac Monoclonal	Uso concomitante de esteroides y Ac monoclonales	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
Antiviral	Uso de fármaco antiviral	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
Antiviral	Fármaco antiviral utilizado	1. Lopinavir/Ritonavir 2. Remdesivir	Independiente Cualitativa Nominal
Soporte respiratorio	Soporte respiratorio requerido durante su estancia en la UTI	1. PNAF 2. VMI	Independiente Cualitativa Nominal
Prono1	Requerimiento de ventilación mecánica en decúbito prono como estrategia de reclutamiento alveolar	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
Prono2	Requerimiento de segunda sesión de ventilación mecánica en decúbito prono como estrategia de reclutamiento alveolar	1. Si 2. No	Independiente Cualitativa Nominal
Egreso	Motivo de egreso	1. Defunción 2. Mejoría 3. Traslado	Independiente Cualitativa Nominal

## **2.5. Descripción del estudio**

### **2.5.1. Muestra y muestreo**

Se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia de la base de datos de COVID-19 en el periodo comprendido entre marzo y diciembre del 2020.

### **2.5.2. Recolección de la información**

Se realizó una revisión de la base de datos de COVID-19 de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Angeles Lomas de marzo a diciembre del 2020 la cual incluye 154 pacientes registrados, se excluyeron 62 registros, se eliminaron 5 repetidos, 6 egresados por traslado, 50 que no cumplieron la definición de Berlín para SDRA, con un total de 92 pacientes. Se obtuvieron las variables sociodemográficas como edad y sexo, así como antecedentes personales patológicos como presencia de comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y EPOC. Se obtuvieron y recodificaron variables del padecimiento actual, como carga viral y clasificación CO-RADS, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con base en la cual se clasificó la severidad del SDRA, así como la terapéutica empleada durante su estancia en la UTI, tanto de soporte respiratorio como el tratamiento farmacológico, documentándose el uso o no de glucocorticoides, anticuerpos monoclonales y la combinación de estos, antivirales así como el fármaco específico utilizado. Por último se obtuvo el motivo de egreso como defunción o alta por mejoría. Se incluyeron 92 pacientes para el análisis primario y 91 para el análisis comparativo entre los grupos GC/AcM vs GC.

### **2.5.3. Procesamiento y análisis de datos**

Las variables se expresan mediante frecuencias, medias  $\pm$  desviación estándar (DE) y proporciones según corresponda. Para conocer las diferencias se entre las medias de los grupos se aplicó la prueba T de Student o Anova para variables cuantitativas y Chi cuadrada ( $X^2$ ) o

exacta de Fisher para variables cualitativas. La evaluación del efecto sobre la mortalidad se realizó mediante el cálculo de RR con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Los datos fueron procesados mediante el programa SPSS y se determinó un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

#### **2.5.4. Consideraciones éticas**

El presente estudio fue sometido a revisión y fue aprobado por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital Ángeles Lomas, con número de registro: HAL 387/2021 (Anexo 1)

#### **2.5.5. Limitaciones del estudio.**

Limitaciones propias de un estudio de corte retrospectiva, el cual fue realizado a partir de una base de datos documentada durante la pandemia de COVID-19.

Los resultados no pueden establecerse como una asociación causal sino como una asociación de riesgo.

### 3. Resultados

#### 3.1. Características de la población

Se incluyeron 92 pacientes que cumplieron con criterios diagnósticos para SDRA ingresados a la UTI entre marzo y diciembre del 2020, la media de edad fue de 62.03 años [DE: 13.52 (29-86)], con una media de edad de 64.23 años para el grupo de GC/AcM y 60.65 años para el grupo de GC ( $p=0.23$ ), el 70.3% de los pacientes fueron hombres, 41.8% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad [GC/AcM: 45.2% vs GC: 40%, ( $p=0.64$ )], 26.4 con HTAS, 22% con DM2 y 4.4% con EPOC. Al momento del ingreso se determinó por parte del laboratorio de biología molecular una carga viral leve en el 17.2% de los casos, moderada en el 69% y severa en el 13.8%.

Se realizó la clasificación CO-RADS por parte del servicio de imagenología diagnóstica, con clase 2 y 3 el 16.3%, clase 4 en el 22.4% y clase 5 en el 61.2% de los casos, sin diferencia en las proporciones por grupo ( $p=0.06$ ). Una vez ingresados y optimizado el soporte respiratorio se calculó la relación  $PaO_2/FiO_2$  de 109.67 (DE 44.08) de forma general, con 64.23 en el grupo de GC/AcM y 60.65 para el grupo de GC ( $p=0.23$ ), con base en este cálculo se clasificó el SDRA como leve en el 7.7%, moderado en el 52.7% y severo en el 39.6% de los casos; el 89% requirió soporte respiratorio con VMI y el restante 11% solo recibió PNAF; de los 81 pacientes que recibieron VMI el 74.1% requirió una sesión de ventilación en posición prono y de estos 63.3% recibieron una segunda sesión.

En cuanto a la terapéutica farmacológica con esteroides de los 92 pacientes incluidos en el análisis primario 91 (98.9%) recibieron terapia con esteroides, 8.8% dexametasona y 91.2% metilprednisolona; de estos el 34.8% recibieron tratamiento combinado con anticuerpos monoclonales, 93.8% recibió tocilizumab y 6.3% ruxolitinib. Del total de pacientes incluidos en el análisis primario en el 39.6% se utilizó tratamiento antiviral, de estos el 47.2% recibió lopinavir/ritonavir y el 52.8% remdesivir. **(Tabla 1)**

### 3.2 Mortalidad

Se comparó la mortalidad entre los grupos de pacientes que utilizaron GC+AcMC y solo GC, encontrando una mortalidad de 54.8% y 36.7% respectivamente con un RR de 1.496 (IC95% 0.943-2.372; p=0.097).

La mortalidad general al alta hospitalaria fue de 43.5% en los pacientes con SDRA, esta fue considerablemente mayor para los pacientes de 60 años y más en comparación con los menores de 60 años, 61.1% vs 18.4%, con un RR de 3.13 (IC95% 1.64-6.69; p<0.001); mientras que no varió en relación con el sexo, siendo de 48.1% y 41.5% para mujeres y hombres respectivamente, con un RR de 1.15 (IC95% 0.71-1.88; p=0.560). La presencia de comorbilidades se documentó en el 43.6% de los pacientes, sin embargo, no se asoció a mayor mortalidad, RR de 1.004 (IC95% 0.693-1.609; p=0.985). Se comparó la mortalidad asociada a enfermedad moderada y severa siendo esta de 39.6% y 51.4% respectivamente, con un mayor riesgo para la enfermedad severa con un RR de 1.29 (IC95% 0.811-2.07; p=0.687).

La proporción de mortalidad de pacientes que requirieron VMI en comparación de aquellos que no la requirieron fue de 47.6% vs 10% con un RR de 4.75 (IC95% 0.731-30.95; p=0.039), mientras que la mortalidad para aquellos en los cuales no se requirió VMI en posición prono fue de 59.1% con un RR de 1.36 (IC95% 0.867-2.144, p=0.206) y para los que requirieron una segunda sesión fue de 44.7% RR de 1.09 (IC95% 0.592-2.021; p=0.773).

Se evaluó la mortalidad en relación con la terapia antiviral, su uso se asoció a mayor riesgo de mortalidad en comparación de aquellos en los cuales no fue utilizado, con un 52.8% vs 37.5% (p=0.002) (RR 1.407; IC95% 0.890-2.225); en cuanto al tipo de antiviral, se comparó el uso de lopinavir/ritonavir y remdesivir, con una proporción de mortalidad de 41.2% y 62.3% respectivamente (RR 1.534, IC95% 0.790-2.979; p=0.187). (**Tabla 2 y 3**)

#### 4. Discusión

El uso de tratamiento con esteroides se ha evaluado en numerosos estudios, en al menos 11 ECA con un total de 8102 participantes se ha estudiado el efecto del uso de dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona ya sea en comparación con tratamiento estándar o placebo, de igual forma se ha comparado el uso de dexametasona con metilprednisolona y tocilizumab. De estos en 10 estudios se ha reportado la mortalidad como parte de los resultados primarios, con una proporción de 34.96%, con máximo de hasta 69.6%, mientras que en el presente estudio fue de 43.5% ( $p=0.089$ ). En 8 estudios se comparó la mortalidad en pacientes que recibieron esteroides contra un grupo control, reportando una mortalidad de 27.6% y 36.2% respectivamente ( $p=0.374$ ). Ranjbar y col. compararon el uso de metilprednisolona contra dexametasona en 86 pacientes, reportando una mortalidad de 18.6% y 37.5% respectivamente ( $p = 0.076$ ), mientras en este estudio la mortalidad al comparar estos dos fármacos fue de 42.2% y 50% respectivamente ( $p= 0.669$ ).<sup>14</sup>

En 5 estudios se evaluó la progresión de la enfermedad a través de distintas variables. En el estudio RECOVERY se evalúa el riesgo de progresión de la enfermedad como la necesidad de VMI o muerte dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización, reportando un RR de 0.92 en pacientes que recibieron dexametasona (25.6%) en comparación con pacientes que no la recibieron (27.3%).<sup>15</sup> En el estudio REMAP-CAP se reportan los días libres de soporte orgánico de dos esquemas de tratamiento con hidrocortisona contra un grupo control con placebo, reportando un OR de 1.43 y 1.22 a favor de la intervención con esteroides, mientras que se evaluó la progresión de la enfermedad como necesidad de IOT, ECMO o muerte entre los pacientes que no se encontraban intubados al momento de la aleatorización con un OR de 2.74 y 1.24 a favor de los grupos de intervención.<sup>16</sup> Edalatifard y col. evaluaron el aumento en la necesidad de oxígeno suplementario, reportando un 8.8% en el grupo de pacientes que recibieron metilprednisolona en comparación con 50% en el grupo control.<sup>17</sup> Dequin y col. reportan la falla al tratamiento dentro de los 21 días posteriores a la aleatorización, con una disminución de 8.6% en el grupo de intervención con hidrocortisona (42.1%) en comparación con el grupo control (50.7%); de igual forma se evaluó la necesidad de ventilación en posición

prono, reportando 47.4% y 53.4% respectivamente con un OR de 0.85 ( $p = 0.47$ ), mientras que en nuestra población la necesidad de VMI en posición prono fue de 43.3%.<sup>18</sup> El estudio GLUCOCOVID reporta como su resultado principal un compuesto por mortalidad hospitalaria, admisión a UTI y progresión a VMI, con 30% contra 50% a favor del grupo de intervención con metilprednisolona en comparación con el grupo control (RR 0.42; IC95% 0.20 a 0.89;  $p = 0.043$ ).<sup>19</sup> Jamaati y cols. reportan la necesidad de VMNI posterior a la aleatorización en 92% contra 96% a favor de los pacientes que recibieron dexametasona en comparación con el grupo control, mientras que de estos 52% requirió VMI en comparación con 44% respectivamente; mientras que la proporción de pacientes que requirieron VMI en el presente estudio fue de hasta 89%.<sup>20</sup> Por otro lado, el estudio de Ranjbar y cols. comparó la progresión de la enfermedad como la necesidad de VMI posterior a la aleatorización, entre pacientes asignados a dos grupos con esteroides, reportando un 18.2% contra 38.1% a favor del grupo de metilprednisolona sobre dexametasona.<sup>14</sup>

Hasta el momento no existen ECA que comparen el uso concomitante de GC y AcMC. Rashad y col. compararon el uso de dexametasona contra tocilizumab en 109 pacientes reportando una mortalidad de 69.6% y 52.4% respectivamente.<sup>21</sup> Rodriguez-Garcia J.L. y col. reportaron resultado de un estudio observacional, evaluaron los cambios en la relación SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en pacientes en los que se utilizó baricitinib en comparación con el tratamiento estándar en 112 pacientes, reportando un mayor incremento en la relación SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> desde la hospitalización hasta el egreso en pacientes con AcMC.<sup>22</sup> Bozzi G. y col. realizaron un análisis secundario de un estudio observacional, en el cual evaluaron el efecto sobre la mortalidad del uso de anakinra más metilprednisolona en comparación con un grupo control, en pacientes con SDRA y síndrome de hiperinflamación, reportando una mortalidad de 13.9% vs 35.6% respectivamente ( $p = 0.005$ ).<sup>23</sup> Borie R. y col. realizaron un estudio de cohorte para evaluar el efecto de la terapia con glucocorticoides más anakinra, se incluyeron 171 pacientes de los cuales 108 recibieron terapia con GC, 70 recibieron solamente metilprednisolona y 12 metilprednisolona más anakinra, y un grupo control de 63 pacientes con el tratamiento estándar, se reportó una mortalidad de 20.4% contra 30.2% a favor del grupo de pacientes con glucocorticoides más anakinra, con una disminución relativa del riesgo de 30% ( $p = 0.067$ ); siendo esta tasa de mortalidad menor en comparación con la encontrada en nuestra población

con el uso de esteroides ( $p < 0.001$ ).<sup>24</sup> Van den Eynde E. y col. evaluaron a 255 pacientes con neumonía severa de los cuales 118 recibieron tratamiento estándar con antiviral y antibiótico, mientras que 137 recibieron terapia inmunomoduladora temprana con GC, tocilizumab o una combinación de estos; la mortalidad en los pacientes con terapia inmunomoduladora fue de 34.3% vs 58.5% en los que recibieron terapia convencional, sin diferencia significativa cuando se compara con los resultados observados en nuestra población ( $p = 0.161$ ), los autores también evaluaron el riesgo de mortalidad hospitalaria con un HR de 0.443 cuando se utilizó glucocorticoides y 0.292 cuando se utilizaron en combinación con tocilizumab, con una reducción de la mortalidad de 25%, estos resultados contrastan con los observados en el presente estudio.<sup>25</sup> Pontali E. y col. evaluaron el efecto de la terapia antiinflamatoria en 128 pacientes, de los cuales 63 recibieron tratamiento antiinflamatorio (TAI) y 65 tratamiento estándar, con un HR de 0.26 ( $p < 0.001$ ); de los pacientes con TAI, en 30 pacientes se utilizó solo anakinra con un HR de 0.28 ( $p = 0.04$ ), mientras que en 33 se utilizó en combinación con metilprednisolona con un HR de 0.33 ( $p = 0.07$ ); en el grupo de tratamiento estándar 21 recibieron TAI tardía con anakinra o tocilizumab con un HR de 0.82 ( $p = 0.70$ ).<sup>26</sup>

## **5. Conclusión.**

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto sobre la mortalidad de la terapia con esteroides en combinación con anticuerpos monoclonales, se trabajó sobre la hipótesis de superioridad del tratamiento combinado sobre el tratamiento solo con esteroides, encontrando una mayor tasa de mortalidad para el tratamiento combinado con un 54.8% vs 36.7% para el grupo de solo esteroides, con un RR de 1.496 (IC95% 0.943-2.372), sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.097$ ), por lo cual no se rechaza la hipótesis nula. A pesar de que el tratamiento con esteroides ha demostrado superioridad en múltiples ECA de alta calidad, el uso de terapia combinada solo ha sido evaluado en estudios observacionales con muestras pequeñas con resultados heterogéneos y contradictorios. Se necesita más evidencia para determinar el efecto de esta intervención terapéutica.

## Tablas y figuras

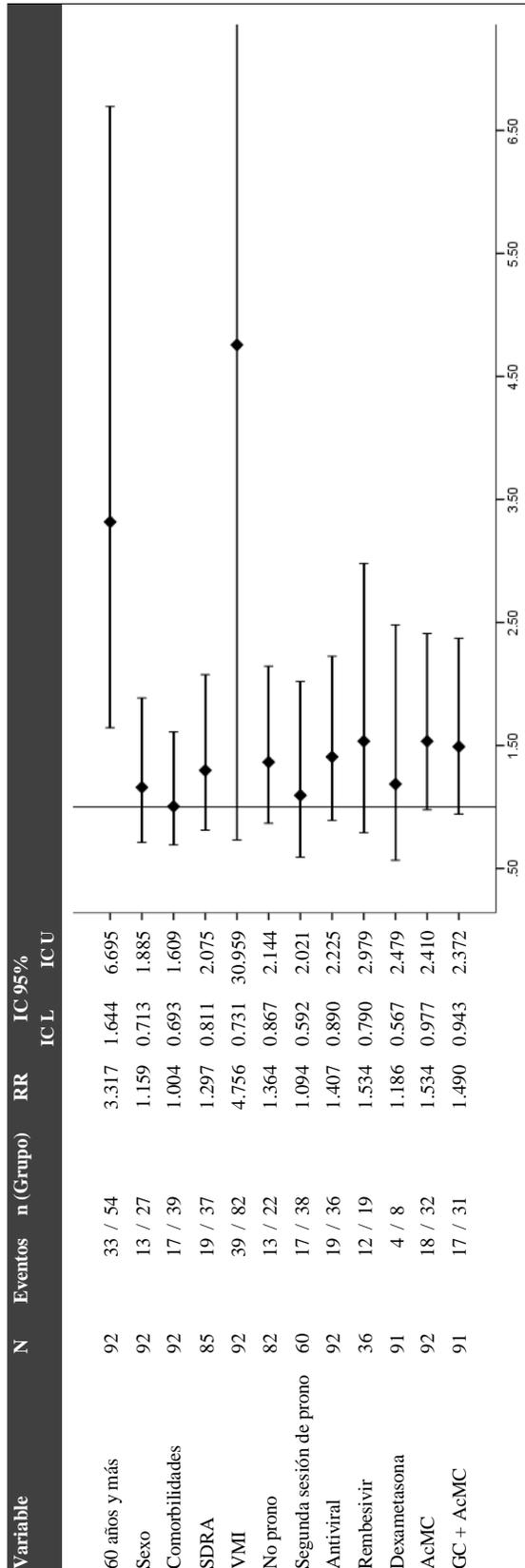
**Tabla 1.** Características de la población

VARIABLE		TOTAL n = 91	GRUPO GC/AcM 31 (34.1)	GRUPO GC 60 (65.9)	Sig.
<b>EDAD</b>	<b>n = 92 (DE)</b>	<b>62.03 ± 13.52</b>	<b>64.23 ± 13.70</b>	<b>60.65 ± 13.34</b>	<b>0.23†</b>
	60 años y mas	53 ( 58.2 )	19 ( 61.3 )	34 ( 56.7 )	0.67
<b>SEXO</b>					
	Masculino	64 ( 70.3 )	21 ( 67.7 )	43 ( 71.7 )	0.70
<b>COMORBILIDADES</b>					
	HTAS	24 ( 26.4 )	9 ( 29 )	15 ( 25 )	0.68
	DM2	20 ( 22 )	6 ( 19.4 )	14 ( 23.3 )	0.66
	EPOC	4 ( 4.4 )	4 ( 12.9 )	0 ( 0 )	0.01
<b>CARGA VIRAL</b>					
	Leve	5 ( 17.2 )	1 ( 9.1 )	4 ( 22.2 )	0.62
	Moderada	20 ( 69 )	8 ( 72.7 )	12 ( 66.7 )	
	Severa	4 ( 13.8 )	2 ( 18.2 )	2 ( 11.1 )	
<b>CO-RADS</b>					
	2	3 ( 6.1 )	0 ( 0 )	3 ( 8.3 )	0.06
	3	5 ( 10.2 )	2 ( 15.4 )	3 ( 8.3 )	
	4	11 ( 22.4 )	6 ( 46.2 )	5 ( 13.9 )	
	5	30 ( 61.2 )	5 ( 38.5 )	25 ( 69.4 )	
<b>SDRA</b>					
<b>PaO2/FiO2</b>	<b>n = 92 (DE)</b>	<b>109.7 ± 44.08</b>	<b>64.23 ± 13.70</b>	<b>60.65 ± 13.34</b>	<b>0.23</b>
	Leve	7 ( 7.7 )	3 ( 9.7 )	4 ( 6.7 )	0.79
	Moderado	48 ( 52.7 )	17 ( 54.8 )	31 ( 51.7 )	
	Severo	36 ( 39.6 )	11 ( 35.5 )	25 ( 41.7 )	
<b>SOPORTE RESPIRATORIO</b>					
	VMI	81 ( 89 )	28 ( 90.3 )	53 ( 88.3 )	0.77
	PNAF	10 ( 11 )	3 ( 9.7 )	7 ( 11.7 )	
<b>PRONO</b>					
		<b>60 ( 74.1 )</b>	<b>24 ( 85.7 )</b>	<b>36 ( 67.9 )</b>	<b>0.08</b>
<b>SEGUNDA SESIÓN DE PRONO</b>					
		<b>38 ( 63.3 )</b>	<b>15 ( 62.5 )</b>	<b>23 ( 63.9 )</b>	<b>0.91</b>
<b>USO DE ANTIVIRALES</b>					
		<b>36 ( 39.6 )</b>	<b>19 ( 61.3 )</b>	<b>17 ( 28.3 )</b>	<b>&lt; 0.01</b>
	Lopinavir/Ritonavir	17 ( 47.2 )	8 ( 42.1 )	9 ( 52.9 )	0.52
	Remdesivir	19 ( 52.8 )	11 ( 57.9 )	8 ( 47.1 )	

**Tabla 2. Mortalidad**

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Sig.</b>	
<b>Total</b>	92	40	43.5	
<b>Esteroides (GC)</b>	60	22	36.7	0.097
<b>Esteroides + AcMC</b>	31	17	54.8	
<b>Grupo de edad</b>				
< 60 años	38	7	18.4	0.000
60 años y mas	54	33	61.1	
<b>Sexo</b>				
Masculino	65	27	41.5	0.560
Femenino	27	13	48.1	
<b>Comorbilidades</b>				
Si	39	17	43.6	0.985
No	53	23	43.4	
<b>ARDS</b>				
Leve	7	2	28.6	0.394
Moderado	48	19	39.6	
Severo	37	19	51.4	
<b>Oxigenoterapia</b>				
VMI	82	39	47.6	0.039
PNAF	10	1	10	
<b>1a Sesión de pronó</b>	<b>82</b>	<b>39</b>	<b>47.6</b>	<b>0.206</b>
Si	60	26	43.3	
No	22	13	59.1	
<b>2a Sesión de pronó</b>	<b>60</b>	<b>26</b>	<b>43.3</b>	<b>0.773</b>
Si	38	17	44.7	
No	22	9	40.9	
<b>Uso de antiviral</b>				
Si	36	19	52.8	0.002
No	56	21	37.5	
<b>Antiviral</b>	<b>36</b>	<b>19</b>	<b>52.8</b>	<b>0.187</b>
Remdesivir	19	12	63.2	
Lopinavir/Ritonavir	17	7	41.2	

**Tabla 3.** Condiciones anestésico-quirúrgicas por grupo



## Anexos

### Anexo 1

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**  
**CONBIOÉTICA-15-CEI-002-20160708**  
Vialidad de la Barranca s/n, Col. Valle de las Palmas  
Huixquilucan, Edo. de México, C.P. 52763  
Tel. 555246 5000 ext. 4365



25 de octubre de 2021

Dr. Jean Paul Vázquez Mathieu  
Investigador del Proyecto HAL 387/2021  
Hospital Angeles Lomas  
**PRESENTE**

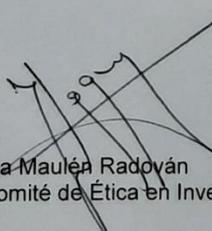
Distinguido Dr. Vázquez Mathieu

A efecto del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, el Comité de Ética en Investigación de Operadora de Hospitales Ángeles S.A. de C.V. (Sucursal Lomas), luego de haber examinado el plan, diseño y consideraciones científicas y éticas de la investigación básica y clínica HAL 387/2021 titulada: **“EFECTO SOBRE LA MORTALIDAD DE LA TERAPIA CON ESTEROIDES EN PACIENTES CON SDRA SECUNDARIO A COVID-19”** hago de su conocimiento, que ha sido autorizada y aprobada su realización.

Deseamos éxito en la realización del proyecto y le pedimos mantenernos informados de su avance, así como al finalizarlo enviarnos el informe de resultados. También deberá usted informarnos y enviarnos publicaciones que emanen del mencionado proyecto, o de presentación de resultados en Congresos Científicos.

Reciba nuestra felicitación y le saludamos muy

Atentamente



Dra. Irene Emmita Maulén Radován  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Expediente Investigación HAL 387/2021

## Bibliografía

1. [Organización Mundial de la Salud \(who.int\)](https://www.who.int)
2. [COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center \(jhu.edu\)](https://www.jhu.edu)
3. [Brote de enfermedad por el Coronavirus \(COVID-19\) - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud \(paho.org\)](https://www.paho.org)
4. Ebrahimia N., Aslanib S., Babaiec F., Hemmatzadehe M., Hosseinzadehd R., Joneidif Z., Tourzanig Z.M., Pakravanh N., Mohammad H., Recent findings on the Coronavirus disease 2019 (COVID-19); immunopathogenesis and immunotherapeutics. *International Immunopharmacology* 89 (2020)
5. Alexaki V.I., Henneicke H., The Role of Glucocorticoids in the Management of COVID-19, *Horm Metab Res* 2021; 53: 9–15
6. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H., COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *MJA* 2020
7. Moore J.B., June C.H., Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *SCIENCE sciencemag.org*. 1 May 2020 • Vol 368 Issue 6490
8. Umbrello M., Formenti P., Bolgiaghi L., Chiumello D., Current Concepts of ARDS: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 64; doi:10.3390/ijms18010064.
9. Nadal Llovera M., Cols Jiménez M. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021;28(1): 40-56
10. Mullol J., Pujols L., Picado C. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 527-534
11. Li A.F.Y., Wang C.L., Taic H.Y., Fuc Y.J., Tsai F.T., Tsaic Y.C., Ko Y.L., Li M.J., Lin C.C., Chang T.J. Pandemic aspect of dexamethasone: Molecular mechanisms and clinical application. *Journal of Chinese Medical Association*. (2021) 84: 245-247
12. García Merino A., Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011;26(5):301-306
13. Ovilla-Martínez R., De la Peña-Celaya J.A., Báez-Islas P.E., Del Bosque-Patoni C., Guzmán-Bouilloud N.E., Rodríguez-Sandoval R., Cota-Range X. Tratamiento exitoso con ruxolitinib en un caso de neumonía por SARS-CoV-2 en México. *Med Int Méx.* 2020; 36 (5): 740-744.
14. Ranjbar K. Moghadami M., Mirahmadizadeh A., Fallahi M.J., Khaloo V., Shahriarirad R., Erfani A., Khodamoradi Z., Gholampoor Saadi M.H. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:337.
15. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England Journal Of Medicine*. July 17, 2020
16. REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* September 2, 2020
17. Edalatifard M., Akhtari M., Salehi M., Naderi Z., Jamshidi A., Mostafaei S., Reza Najafzadeh S., Farhadi E., Jalili N., Esfahani M., Rahimi B., Kazemzadeh H., Mahmoodi Aliabadi M., Ghazanfari T., Sattarian M., Ebrahimi Louyeh H., Reza Raeskarami S., Jamalimoghadamsiahkali S., Khajavirad N., Mahmoudi M., Rostamian A. Intravenous

methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002808

<sup>18</sup>. Dequin P.F., Heming N., Meziani F., Plantefève G., Voiriot G., Badié J., François B., Aubron C., Ricard J.D., Ehrmann S., Jouan Y., Guillon A., Leclerc M., Coffre C., Bourgoin H., Lengellé C., Caille-Fénérol C., Tavernier E., Zohar S., Giraudeau B., Annane D., Le Gouge A. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA* Published online September 2, 2020

<sup>19</sup>. Corral-Gudino L., Bahamonde A., Arnaiz-Revillas F., Gómez-Barquero J., Abadía-Otero J., García-Ibarbia C., Mora V., Cerezo-Hernández A., Hernández J.L., López-Muñiz G., Hernández-Blanco F., Cifrián J.M., Olmos J.M., Carrascosa M., Nieto L., Fariñas M.C., Riancho J.A. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr, The central European Journal of Medicine*. Feb 2021. 133, 303–311

<sup>20</sup>. Jamaati H., Mohammad S., Hashemian R., Farzanegan B., Malekmohammad M., Tabarsi P., Marjani M., Moniri A., Abtahian Z., Haseli S., Mortaz E., Dastan A., Mohamadnia A., Vahedi A., Monjazebi F., Yassari F., Fadaeizadeh L., Saffaei A., Dastan F. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *European Journal of Pharmacology*, Vol 897, 15 April 2021

<sup>21</sup>. Rashad A., Mousa S., Nafady-Hego H., Nafady A., Elgendy H. Short term survival of critically ill COVID-19 Egyptian patients on assisted ventilation treated by either Dexamethasone or Tocilizumab. *Nature, Scientific Reports*, 2021, 11:8816

<sup>22</sup>. Rodriguez-Garcia J.L., Sanchez-Nievas G., Arevalo-Serrano J., Garcia-Gomez C., Jimenez-Vizueté J.M., Martinez-Alfaro E. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology* 2020; 00:1–9

<sup>23</sup>. Bozzi G., Mangioni D., Minoia F., Aliberti S., Grasselli G., Barbeta L., Castelli V., Palomba E., Alagna L., Lombardi A., Ungaro A., Agostoni C., Baldini M., Blasi F., Cesari M., Costantino G., Fracanzani A.L., Montano N., Monzani V., Pesenti A., Peyvandi F., Sottocorno M., Muscatello A., Filocamo G., Gori A., Bandera A. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunology* February 2021

<sup>24</sup>. Borie R., Savale L., Dossier A., Ghosn J., Taille C., Visseaux B., Jebreen K., Diallo A., Tesmoingt C., Morer L., Goletto T., Faucher N., Hajouji L., Neukirch C., Phillips M., Stelianides S., Bouadma L., Brosseau S., Ottaviani S., Pluvy J., Pluart D.L., Debray M.P., Raynaud-Simon A., Descamps D., Khalil A., Timsit J.F., Lescure F.X., Descamps V., Papo T., Humbert M., Crestani B., Dieude P., Vicaut E., Zalcmán R. Glucocorticoids with low-dose anti-IL1 anakinra rescue in severe non-ICU COVID-19 infection: A cohort study. *PLOS ONE*, December 16, 2020

<sup>25</sup>. Van den Eynde E., Gasch O., Oliva J.C., Prieto E., Calzado S., Gomila S., Machado M.L., Falgueras L., Ortonobes S., Moron A., Capilla S., Navarrob G., Oristrell J., Cervantes M., Navarro M. Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital. *Infectious Diseases*, 2021; Vol. 0

<sup>26</sup>. Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D., Montale A., Bustaffa M., Angelelli A., Caorsi R., Giambruno E., Bobbio N., Feasi M., Gueli I., Tricerri F., Calautti F., Castagnola P.D.E., Moscatelli A., Rollandi G.A., Ravelli A., Cassola P.G., Sormani M.P., Gattorno M.