



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

T E S I S

Mortalidad en pacientes con obesidad mórbida y SIRA grave secundario a COVID 19 bajo ventilación mecánica invasiva y uso de esteroide en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Que para obtener el título de especialista en Medicina Crítica

Presenta

Dr. José Daniel Utrilla Alvarez

Tutor

Dr. José Antonio Fonseca Lazcano

Ciudad de México, 29 de octubre de 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

Con gran amor y cariño...

A mis padres y hermanos,
por estar siempre a mi lado y darme la fuerza
para seguir adelante en todo momento.

A mi tutor Dr. José Antonio Fonseca Lazcano,
por ser parte importante en mi desarrollo profesional.

A Dr. Eduardo Rivero Sigarroat,
por permitirme formar parte de la mística del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

A Dios por ser el escritor de cada momento.



INVESTIGADORES

Investigador Responsable.

Nombre y cargo: Dr. José Antonio Fonseca Lazcano
Médico Adscrito a Unidad de Terapia intensiva en INCMNSZ.

Investigador Principal.

Nombre y cargo: Dr. José Daniel Utrilla Alvarez.
Residente de segundo año de Medicina Critica en INCMNSZ.

Investigador(es) asociado(s):

Nombre(s) y cargo: Dr. Eduardo Rivero Sigarroa.
Jefe de Departamento de Unidad de Terapia Intensiva en INCMNSZ.

Nombre y cargo: Dr. José Guillermo Domínguez Cherit.
Subdirector de Terapia Intensiva en INCMNSZ.

SEDE:

Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, surgió una nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. SARS-CoV-2, es un virus de la familia de los coronavirus que se originó en murciélagos y el 9 de enero de 2020 se aisló su genoma ⁽¹⁾.

La enfermedad COVID-19, puede ser asintomática, manifestar síntomas leves o incluir un alto riesgo de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), una neumonía devastadora con infiltrados pulmonares bilaterales además del síndrome de tormenta de citocinas, coagulopatía, enfermedad de órganos diana, shock y muerte ⁽²⁾.

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) una pandemia. Esta enfermedad, ha infectado a casi 20 millones de personas en todo el mundo, con una tasa de mortalidad global del 3,7%⁽¹⁾.

Los primeros informes de China e Italia, donde la pandemia abatió por primera vez, se identificaron una amplia gama de factores (vejez, enfermedades autoinmunes, hipertensión y enfermedad de las arterias coronarias) como riesgos con peores resultados. Sin embargo, cuando la pandemia llegó a Estados Unidos y México apareció otro factor que era particularmente común en pacientes severamente afectados: la obesidad ⁽³⁾.

En contraste con otros factores de riesgo conocidos, la obesidad fue muy común incluso en personas menores de 50 años y esta alta prevalencia predijo un cambio en la enfermedad grave por COVID-19 hacia poblaciones más jóvenes ⁽³⁾, por lo que se ha informado una asociación entre la obesidad mórbida (IMC >40) y el aumento de la mortalidad por COVID-19.

Hasta el 28 de abril de 2021, la infección por SARS-CoV-2 se confirmó en más de 149 millones de personas y causó más de tres millones de muertes en todo el mundo ⁽⁴⁾.

México es el decimoquinto país con más casos (más de dos millones) y el tercero en muertes con más de 215 mil, con una tasa de mortalidad del 9 % , lo que convierte a México en uno de los países más afectados por esta pandemia secundario a la elevada prevalencia de factores de riesgo, en particular sobrepeso y obesidad (75% en la población adulta) ⁽⁵⁾.

Las tasas de ingreso en UCI por COVID-19 han variado con el tiempo, por región y por prevalencia de variantes, pero han llegado hasta 30 a 120 pacientes por millón de habitantes ⁽⁶⁾. La mortalidad en la UCI también varía, pero es constantemente alto. Los informes de la primera ola de Europa mostraron tasas de mortalidad en la UCI del 26-35%, a pesar de que algunos resultados fueron censurados en el momento de la publicación ^(1,3).

Un informe más reciente del Reino Unido reveló una mortalidad del 43% en la UCI, con tasas de hasta el 60% en pacientes con hipoxemia que no se resuelve ⁽⁷⁾. En aquellos que sobreviven, la enfermedad crítica COVID-19 suele tardar en resolverse, con una duración media de ventilación mecánica de 12 a 13 días, 50% más que en SDRA no COVID ^(3,8).

Los pacientes también pueden empeorar antes de mejorar, con un estudio que muestra que el 75% de los pacientes permanecieron en una situación similar o peor categoría de oxigenación durante su primera semana en UCI ⁽⁷⁾.

MARCO DE REFERENCIA

Desde la aparición de COVID-19, los investigadores y los proveedores de atención médica están continuamente tratando de encontrar opciones de tratamiento ⁽⁶⁾. Existe un gran interés y debate con respecto al uso de corticosteroides y la dosis exacta para tratar el SDRA secundario a COVID 19 en el paciente con obesidad mórbida bajo ventilación mecánica invasiva con la finalidad de obtener el mejor beneficio sin generar mayor daño o efectos adversos a nuestros pacientes.

TRAYECTORIA CRÍTICA DE LA ENFERMEDAD COVID-19.

El COVID-19 se puede caracterizar por diferentes fases de la enfermedad. La infección por SARS-CoV-2 inicialmente se encontró con una respuesta inmune mediada por interferón destinada a eliminar el virus, lo que genera los síntomas predominantes observados en la enfermedad temprana e incluyen fiebre, mialgias y fatiga⁽⁸⁾.

Al disfuncionar la señalización del interferón se genera progresión a una enfermedad grave o crítica, lo que sugiere que la falta de respuesta inmunológica eficaz a la infección inicial puede ser un factor de riesgo de enfermedad crítica ⁽⁸⁾.

Una segunda fase de COVID-19 se observa en el subconjunto de pacientes que, después del pródromo viral inicial, presenta signos y síntomas de empeoramiento como consecuencia de una respuesta inflamatoria exagerada que afecta a las células epiteliales alveolares. Normalmente clasificado como COVID-19 grave, los pacientes en esta segunda fase desarrollan disnea, hipoxemia e infiltrados en parches en las imágenes pulmonares, y requieren apoyo respiratorio en forma de oxígeno suplementario⁽⁸⁾.

Aquellos que continúan desarrollando SDRA, sepsis o la necesidad de soporte vital se dice que manifiestan COVID-19 crítico. Los tratamientos antiinflamatorios que incluyen corticosteroides y los antagonistas del receptor de IL-6 (IL6-RA) han mostrado eficacia en esta etapa, con efectos saludables más notables en aquellos con enfermedad crítica ⁽⁸⁾.

Sin embargo, entre estos pacientes críticamente enfermos, hay algunos cuya condición no mejora a pesar del tratamiento inmunosupresor y ventilación mecánica de protección pulmonar adecuada. En esta última fase de COVID-19, la replicación viral ha cesado y la inflamación puede disminuir, pero la enfermedad crítica persiste o incluso empeora ⁽⁸⁾.

Como el SDRA progresa, la inflamación da paso a la fibrosis, que en algunos casos puede ser grave, dando como resultado deficiencias en el intercambio de gases, aumento del trabajo respiratorio y ventilación mecánica prolongada ⁽⁸⁾.

Aunque se clasifica como una complicación "tardía", es probable que haya elementos de fibroproliferación que comiencen incluso en las primeras fases del SDRA ⁽⁸⁾. En un estudio, la evidencia de fibrosis por biopsia pulmonar fue evidente en más de la mitad de los pacientes con SDRA una mediana de 11 días después del inicio de la ventilación mecánica⁽⁸⁾. Los el desarrollo de fibrosis o daño crónico del parénquima pulmonar se diagnostica fácilmente en la tomografía computarizada, que puede revelar fibrosis intersticial, bronquiectasias por tracción, cambios quísticos y hidroneumotórax ⁽⁸⁾.

Este es un escenario común pero desafiante en el UCI. Las posibilidades de diagnóstico se relacionan con la persistencia de la inflamación, el desarrollo de coinfecciones, enfermedad tromboembólica venosa (TEV) y manifestaciones neurológicas de COVID-19, incluido el delirio y con menos frecuencia, accidente cerebrovascular⁽⁸⁾

Dada la intensidad y duración de la ventilación mecánica, a menudo utilizado en SDRA por COVID-19, existen preocupaciones relacionadas por la lesión pulmonar y diafragmática inducida por el ventilador mecánico, así como la debilidad adquirida en la UCI ⁽⁸⁾.

INFLAMACIÓN

Aunque ha habido un debate sobre si el COVID-19 crítico es un síndrome hiperinflamatorio, se cree que cierto grado de inflamación es un componente importante de la fisiopatología ⁽⁸⁾. Los corticosteroides están indicados para pacientes con enfermedad de moderada a grave, definida por la necesidad de oxígeno suplementario o formas más avanzadas de soporte respiratorio.

La evidencia del uso de corticosteroides en COVID-19 proviene del estudio RECOVERY con sede en el Reino Unido, que asignó al azar a más de 6.000 pacientes con COVID-19 grave a grupos de tratamiento con dexametasona 6 mg al día administrados por 10 días. Los pacientes tratados con la dexametasona mejoraron la supervivencia en comparación con los tratados sin ella (29,3% frente a 41,4%) ⁽⁷⁾. Aquí también el momento óptimo de iniciación y la dosificación no están claras, ya que algunos estudios siguen evaluando diferentes formulaciones de corticosteroides como hidrocortisona o metilprednisolona, dosis más altas ^(6,8) o regímenes de días más cortos o más largos donde se administran por más de 10 días ⁽⁶⁾.

Tomados en conjunto estos hallazgos, se sugiere que, para el momento de la admisión a la UCI, los pacientes con COVID-19 crítico probablemente habrán recibido varios tratamientos antiinflamatorios, con tasas variables de inflamación persistente. Por lo tanto, el deterioro clínico debe impulsar la consideración de terapias antiinflamatorias adicionales, una vez que se descarta o se trata la infección.

Las consideraciones anteriores también deben equilibrarse con el reconocimiento de que los corticosteroides no están exentos de efectos adversos potenciales, que incluyen inmunosupresión, alteraciones metabólicas y neuromusculares debilidad. Si bien algunas pruebas respaldan el uso de un ciclo prolongado de corticosteroides en el SDRA, el tratamiento iniciado tarde en el curso del SDRA puede empeorar los resultados ⁽⁸⁾.

INFECCIÓN SECUNDARIA

Los pacientes ingresados en la UCI con COVID-19 pueden tener un mayor riesgo de presentar Neumonía asociada al ventilador (NAV), con algunas tasas informadas de hasta el 50%, más del doble que en los pacientes intubados sin COVID-19 ⁽⁸⁾. El inicio de NAV suele ocurrir entre 1 y 2 semanas después de la intubación ^(2,8) y comúnmente se debe a organismos como *S. aureus*, *P. aeruginosa* y especies de *Klebsiella*. También se han reportado tasas de especies gramnegativas resistentes, y probablemente reflejen el hospital y carga comunitaria de organismos resistentes a los medicamentos ^(2,8).

A pesar de las altas tasas de NAV observadas en pacientes intubados con COVID-19, actualmente no hay evidencia para apoyar una estrategia de antibióticos profilácticos. La prevención de NAV debe centrarse en medidas previamente demostrado ser eficaz, incluida la elevación de la cabecera de la cama y el uso de un sistema de succión cerrado.

NAV debe sospecharse en el contexto de empeoramiento del estado respiratorio, fiebre, aumento de la purulencia del esputo, leucocitosis e infiltrados nuevos o en evolución en las imágenes radiográficas, y pueden identificarse utilizando herramientas estructuradas como el puntaje clínico de infección pulmonar (CPIS).

La gestión empírica debe ser adaptado a la flora local, pero debe cubrir los gramnegativos, y posiblemente los gramnegativos resistentes, por medio de cultivos respiratorios disponibles para orientar la prescripción dirigida. NAV también puede progresar a sepsis y shock séptico, que puede requerir una nueva visita de las terapias complementarias, incluidos los corticosteroides y vasopresores.

LESIÓN PULMONAR Y DIAFRAGMÁTICA INDUCIDA POR VENTILADOR

Dada la gravedad y duración de la insuficiencia respiratoria que se encuentra comúnmente en el COVID-19 crítico, no es sorprendente que la lesión de los pulmones sea común, con una incidencia de barotrauma manifiesto superior al 10% ⁽⁸⁾.

Se ha demostrado que muchos pacientes con COVID sometidos a ventilación mecánica tienen un nivel pulmonar de distensibilidad relativamente bajo y presiones elevadas de las vías respiratorias, que pueden conducir a una Sobredistensión pulmonar regional y una cascada de factores fisiopatológicos asociados con la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI) ^(2,8,9).

La ventilación mecánica también puede inducir disfunción del diafragma, que también es asociado con dificultad para el destete y estancia prolongada en la UCI pilar de la prevención y el tratamiento de VILI es la ventilación protectora de los pulmones.

Si bien ha habido alguna discusión de que el SDRA debido a COVID-19 es una entidad fisiopatológicamente distinta ⁽⁴⁾, los principios del manejo del SDRA siguen siendo el pilar del tratamiento también en COVID-19 ⁽⁹⁾. Los volúmenes deben mantenerse lo suficientemente bajos para mantener la presión de conducción por debajo de 15 cm H₂O ^(7,9), con un objetivo presión de meseta de <30 cm H₂O. Las presiones de conducción elevadas (VT / CRS) se han asociado con un aumento riesgo de mortalidad en SDRA ⁽⁸⁾.

DEXAMETASONA EN COVID 19

La dexametasona, un glucocorticoide sintético, actúa mediante el bloqueo de dos vías de inflamación: vasodilatación y migración de células inmunes. Atraviesa la membrana de la célula huésped y se une a los receptores de glucocorticoides presentes en el citoplasma celular, lo que inicia una serie de respuestas de las células inmunitarias que conducen a suprimir citocinas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF e IFN- γ a través de una disminución en la transcripción de genes ⁽⁹⁾. De estas citocinas proinflamatorias, cinco están asociadas con la progresión de COVID-19 ^(6,9).

También aumenta la expresión génica de IL-10, que es un mediador de citocinas antiinflamatorias ⁽²⁾ e inhibe la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, evitando así la liberación de enzimas lisosomales, previene la quimiotaxis a nivel del sitio de inflamación ⁽¹⁰⁾ e inhibe la activación de los macrófagos, uno de los perpetradores importantes de la tormenta de citocinas en individuos infectados con COVID-19 ⁽¹¹⁾.

PROS SOBRE USO DE ESTEROIDE EN COVID 19

Después de varios ensayos clínicos entre individuos con COVID-19, se ha concluido que la terapia con esteroides trata con la mejor subsistencia posible los casos de SARS-COV-2 con enfermedad severa ⁽¹¹⁾.

El 2 de septiembre de 2020, la OMS emitió una guía sobre el uso de dexametasona y otros corticosteroides (hidrocortisona o prednisona) para el tratamiento de COVID-19. En la guía, se recomendaba el uso de corticosteroides en pacientes graves y críticos ⁽¹²⁾.

Sin embargo, la administración actual de corticosteroides debe limitarse a pacientes con afecciones graves relacionadas con la tormenta de citocinas, que incluyen SDRA, insuficiencia renal, lesión cardíaca aguda y niveles séricos elevados de dímeros D ⁽²⁾.

Las últimas investigaciones sugirieron que los glucocorticoides podrían tener efectos tanto estimulantes como inhibidores sobre la respuesta inmunitaria, dependiendo de su concentración en la sangre y de cuánto tiempo se toman ⁽¹¹⁾. Clínicamente, la razón principal para el uso de glucocorticoides es que podrían ser beneficiosos para prevenir daños de estructuras, como pulmonares en el caso del SARS-CoV-2, al inhibir la producción de citocinas ⁽¹⁾.

Además de reducir la tasa de mortalidad de los pacientes con una forma grave de COVID-19, el uso de corticosteroides ha prohibido el empeoramiento de los parámetros del ventilador y la ventilación posterior; también ha reducido la duración de la estancia hospitalaria y ha mejorado el estado de oxigenación ⁽⁶⁾.

CONTRAS SOBRE USO DE ESTEROIDE EN COVID 19

Sin embargo, el Oxford RECOVERY Trial tiene limitaciones como los resultados de los resultados secundarios clave, los posibles efectos adversos y la eficacia de la dexametasona en pacientes con comorbilidades no se han informado.

Ha habido informes de corticosteroides asociados con supresión de la inmunidad y aumento de la carga viral, y retraso en la eliminación del organismo. Chu et al.⁽¹¹⁾ indicaron un aumento en el número de virus después del tratamiento con corticosteroides en pacientes con SARS-CoV-2.

A pesar de los numerosos datos publicados sobre el uso de esteroides en COVID-19, no hay evidencia clara de la efectividad del tratamiento con corticosteroides en el SARS. Su uso en los primeros días de la infección daría como resultado la replicación viral, comprometiendo así la inmunidad innata del cuerpo ⁽¹³⁾, lo que, a su vez, significa que no puede erradicar los patógenos con la misma eficacia ^(12,13).

Algunos investigadores enfatizan la necesidad de un uso cauteloso de los corticosteroides, pero se requieren ensayos controlados aleatorios para aprobar los efectos positivos y predecir el régimen de dosificación óptimo. Sin embargo, los posibles efectos útiles deben calcularse en comparación con los riesgos, incluidas las infecciones secundarias y el aclaramiento viral tardío ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, las dosis altas de corticosteroides pueden causar más daño que bien, especialmente si se administra en un momento en el que hay una replicación viral descontrolada, pero con un nivel bajo de inflamación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, hay muy pocas opciones de tratamiento para prevenir o tratar la infección por COVID-19 ⁽¹⁵⁾. Las estrategias de soporte actuales incluyen: cuidados generales de diferentes tipos de neumonía viral, antibióticos para infecciones, vía aérea avanzada, soporte ventilatorio y supervisión del SDRA, sin embargo no siempre se llevan a cabo de la mejor manera ⁽¹⁶⁾.

Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por COVID-19 crítico a menudo requieren períodos prolongados de ventilación mecánica. La dificultad para el retiro de la ventilación, la falta de progreso y el deterioro clínico conlleva a tener mayor mortalidad en nuestros pacientes.

Los médicos pueden enfrentar incertidumbre sobre por qué un paciente críticamente enfermo con COVID-19 se deteriora aún más, y la evidencia actual no proporciona una guía procesable en torno a diagnósticos o intervenciones apropiados.

Estas condiciones dieron lugar a una evaluación exhaustiva de la mortalidad asociada a SDRA secundaria a COVID-19 en pacientes con obesidad mórbida bajo ventilación mecánica invasiva y uso de dexametasona, teniendo como objetivo evaluar el riesgo beneficio del uso de esteroide en estos pacientes, por los efectos adversos sistémicos que puede generar a cambio de mejorar una enfermedad pulmonar grave con ventilación mecánica prolongada sin descartar los efectos adversos que condiciona la misma como una herramienta de soporte vital.

Nuestra pregunta de investigación es: ¿El uso de dexametasona no disminuye la mortalidad en el paciente con insuficiencia respiratoria grave secundario a COVID 19 y Obesidad Mórbida bajo ventilación mecánica invasiva?

JUSTIFICACIÓN

El impacto clínico de este estudio se basa en evaluar el curso clínico del paciente con obesidad mórbida y SIRA grave secundario a COVID 19 bajo ventilación mecánica con el uso de dexametasona con la finalidad de disminuir la mortalidad y complicaciones asociadas durante su estadía en la terapia intensiva bajo este manejo que se aplicó de manera emergente a nivel mundial y en nuestra población mexicana en busca de preservar la salud de la población a costa de grandes efectos adversos y calidad de vida disminuida.

La falta de evidencia sustancial y beneficiosa para el uso de esteroides en pacientes con COVID-19 en general y de datos en contra de su uso durante las últimas epidemias de coronavirus ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a afirmar que se debe evitar el uso rutinario de esteroides, excepto en casos específicos. como el tratamiento del asma y la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; shock séptico; SDRA; e insuficiencia respiratoria aguda (Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020). Se necesitan con urgencia más ensayos clínicos bien diseñados para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia con esteroides en COVID-19 en pacientes con obesidad mórbida.

Existe la certeza de que el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 disminuye la inflamación ocasionada en el pulmón por la “tormenta de citocinas”, sin embargo, paralelamente induce un estado de inmunosupresión en el paciente que lo deja vulnerable a la replicación viral del SARS-CoV-2 y a infecciones oportunistas.

La falta de evidencia sustancial para el uso de esteroides en pacientes con Obesidad Mórbida y COVID-19 ha llevado a cuestionar el efecto beneficioso del tratamiento al observar diversas complicaciones en la Unidad de Terapia Intensiva como: aumento de días de ventilación mecánica invasiva y neumonía asociada al ventilador.

OBJETIVO

Objetivo principal: Evaluar la mortalidad en pacientes con obesidad mórbida y SIRA grave secundario a COVID 19 bajo ventilación mecánica invasiva y uso de dexametasona en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).

Objetivos secundarios: Evaluar complicaciones asociadas al manejo de SIRA secundario a COVID 19 en la población con obesidad mórbida: neumonía asociada a la ventilación mecánica, evaluación de mecánica pulmonar, días de estancia en la UTI.

HIPÓTESIS

El uso de dexametasona no mejora la mortalidad en pacientes con Obesidad Mórbida y Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda por COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva.

DISEÑO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, abierto y retrospectivo.

MATERIALES Y MÉTODO

Se revisaron 71 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y Obesidad mórbida bajo ventilación mecánica invasiva durante 1° abril de 2020 al 1° de octubre de 2021. Posteriormente se recabó información relacionada con: aspectos sociodemográficos, antecedentes personales patológicos (hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus), clínicos, bioquímicos y de gabinete. Los datos obtenidos se recopilaron en una hoja de cálculo previamente diseñada de Microsoft Excel.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al ser un estudio exploratorio, el tamaño de la muestra en este estudio fue de 71 pacientes. No se ha evaluado la mortalidad de los pacientes obesos mórbidos con COVID-19 con uso de dexametasona bajo ventilación mecánica invasiva, por lo cual se incluirán todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión entre las fechas establecidas en el apartado previo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico confirmado de COVID-19
- Obesidad mórbida (IMC mayor o igual de 40)
- Ventilación mecánica invasiva
- Criterios de SDRA moderado y grave de acuerdo a criterios de Berlín.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Embarazadas
- Obesidad grado 1 o 2
- Pacientes con obesidad mórbida menor a dos días de ventilación mecánica.
- Que estuvieran en algún protocolo de estudio agregado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

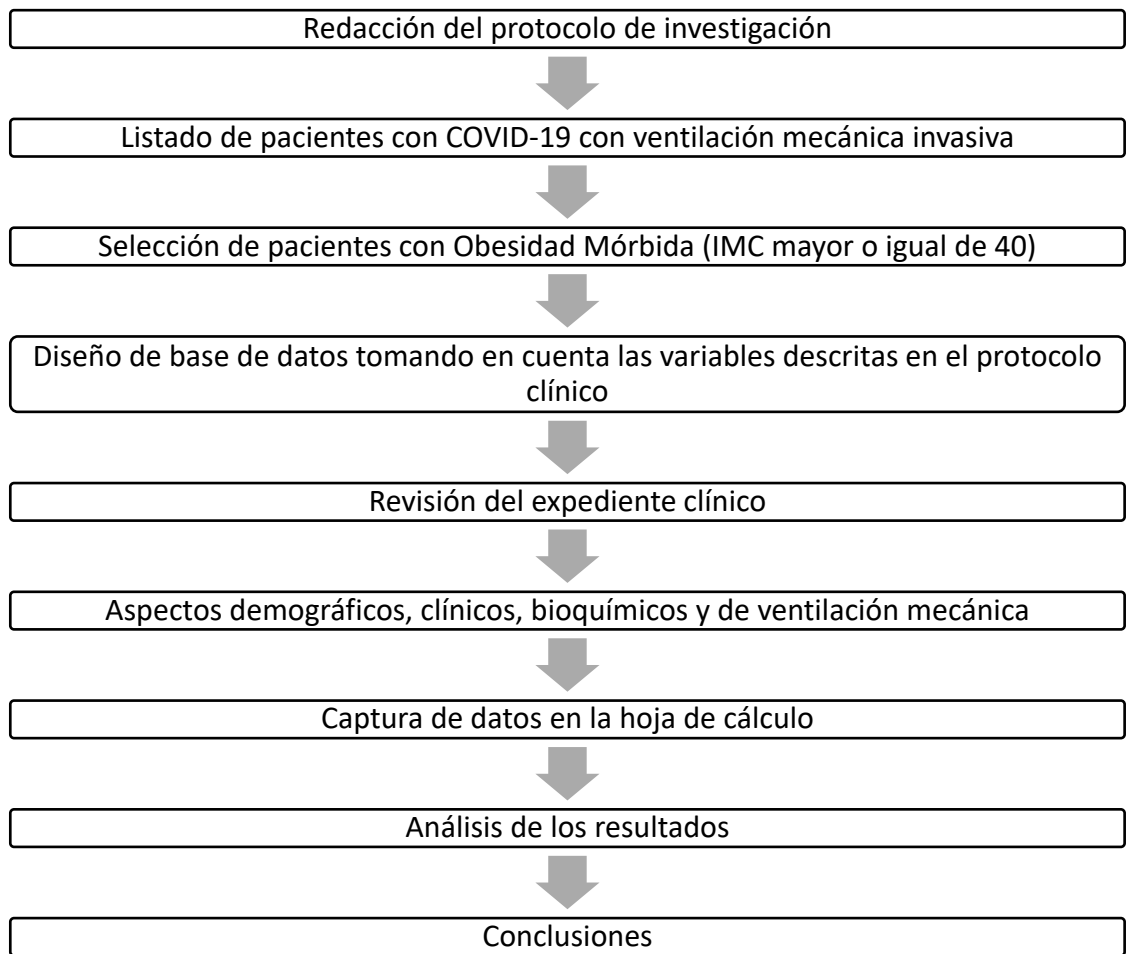
- Pacientes con falla a la extubación y que requirieron ser reintubados por cualquier causa.

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con diagnóstico de Covid-19 y obesidad mórbida bajo ventilación mecánica invasiva durante el periodo del 1° de abril de 2020 al 1° de octubre de 2021.

De la revisión de expedientes se recabará la información relacionada con la clínica, mecánica ventilatoria de cada pacientes y parámetros bioquímicos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel.

DIAGRAMA DE FLUJO



CALENDARIO



RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Investigador: Dr. José Daniel Utrilla Alvarez. Actividad: Recolectar pacientes con los criterios de inclusión en la áreas de cuidados intensivos del INCMNSZ durante la pandemia COVID 19 y así mismo realizar recolección de datos y evaluar su evolución clínica en hospitalización. Número de horas por semana: 5 horas por semana.

Investigador: Dr. José Antonio Fonseca. Actividad: Análisis de base de datos y tutor de tesis. Número de horas por semana: 5 horas por semana.

RECURSOS MATERIALES

Computadora, Microsoft, Excel, programa estadístico Stata version 12.0 (StataCorp), hojas de máquina.

RECURSOS FINANCIEROS

Ninguno

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva presentando media y desviación estándar para las variables cuantitativas, mientras que las variables cualitativas (categóricas) se presentan como frecuencias y porcentajes. Para verificar la normalidad en la distribución de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk.

Las diferencias entre los grupos estudiados se analizaron por medio de la prueba T de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en los casos en los que no se cumplió la hipótesis de normalidad en la distribución de los datos.

Las variables categóricas se compararon por medio de la prueba de Chi cuadrada. Se realizó el análisis de regresión logística univariada para identificar variables asociadas con los fallecimientos y la neumonía asociada con la ventilación mecánica invasiva. Los resultados se expresaron en Odds Ratio (OR) e intervalo de confianza.

Se consideró el nivel de significancia de $p < 0.05$ para rechazar la hipótesis nula (H_0). Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico Stata versión 12.0 (StataCorp).

Del total de pacientes con obesidad mórbida y con ventilación mecánica invasiva ($n=71$), 47 se incluyeron en el grupo de tratamiento con dexametasona y 24 en el grupo control (pacientes que no recibieron dexametasona).

Tabla 1. Características generales de los participantes al inicio del estudio

	Total n=71	Dexametasona n=47	Control n=24	p
Sexo				
Hombre	40 (56.3%)	26 (55.3%)	14 (58.3%)	0.809
Mujer	31(43.7%)	21(44.7%)	10 (41.7%)	
Edad (años)	46.4 (11)	45.9 (12)	47.4 (10)	0.598
IMC (kg/m²)	45.1 (6)	45.0 (5)	45.4 (6)	0.752 ^a
Diabetes	28 (39.4%)	23 (48.9%)	5 (20.8%)	0.022
Hipertensión	23 (32.4%)	16 (34.0%)	7 (29.2%)	0.678
Uso previo de dexametasona	27 (38.6%)	21 (45.7%)	6 (25.0%)	0.092

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o como media (desviación estándar). Datos analizados con Chi cuadrado, T de Student o U de Mann-Whitney^a de acuerdo con las características de la variable.

Se evaluaron las características generales de la población y se compararon ambos grupos al inicio del estudio (Tabla 1). Se encontró una prevalencia de diabetes mellitus significativamente más alta ($p=0.022$) en el grupo de tratamiento con dexametasona 48.9% ($n=23$) en comparación con el grupo control 20.8% ($n=5$), mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables estudiadas.

Tabla 2. Curso clínico de la enfermedad

	Total n=71	Dexametasona n=47	Control n=24	p
Mortalidad (Defunciones)	33 (46.5%)	14 (29.8%)	19 (79.2%)	<0.001
Días en UTI	16.6 (13)	19.0 (13)	12.0 (11)	0.007^a
Días de ventilación mecánica invasiva	14.8 (11)	16.6 (11)	11.3 (10)	0.023^a
Neumonía asociada a ventilación mecánica	54 (76.1%)	41 (87.2%)	13 (54.2%)	0.002
Lesión o arritmia cardíaca	23 (32.9%)	13 (28.3%)	10 (41.7%)	0.257

Datos expresados como frecuencia (porcentaje) o como media (desviación estándar). Datos analizados con Chi cuadrado, T de Student o U de Mann-Whitney^a de acuerdo con las características de la variable.

Tabla 2. Se observó una mortalidad significativamente más bajas ($p < 0.001$) al comparar en el grupo tratado con dexametasona 29,8% ($n=14$), el grupo control 79.2% ($n=19$). Con respecto a los días de estancia en la unidad de terapia intensiva se encontró una duración significativamente mayor ($p=0.007$) en el grupo de tratamiento con dexametasona de 19 (13) días vs el control de 12 (11) días. En relación a la Neumonía Asociada a la ventilación mecánica se obtuvo una duración significativamente mayor ($p= 0.002$) en el grupo de tratamiento con dexametasona de 41 (87.2%) días en comparación con el grupo control de 13 (54.2%) días.

Tabla 3. Comparación inicial y final del grupo tratado con Dexametasona y el grupo control

	Dexametasona		Control		p inicial	p final
	n=47		n=24			
	Inicio	Final	Inicio	Final		
Driving Pressure (DP_l)	11.9 (3)	12.7 (3)	13.0 (4)	12.5 (4)	0.325 ^a	0.683 ^a
Presión meseta	27.7 (3)	22.8 (4)	27.8 (3)	25.4 (5)	0.862	0.014
Distensibilidad pulmonar (Dist_l)	30.6 (9)	32.5 (10)	32.1 (11)	35.9 (15)	0.547 ^a	0.283
PaFi	121 (38)	171 (57)	117 (42)	131 (48)	0.696	0.011^a
SOFA	3.6 (1.6)	3.6 (1.8)	3.8 (1.8)	6.2 (2.7)	0.812 ^a	<0.001^a
Lactato	1.9 (1.4)	1.6 (1.1)	2.5 (1.6)	2.7 (1.1)	0.148 ^a	<0.001^a
Linfocitos	8.7 (12)	17.8 (17)	8.1 (3)	16.0 (18)	0.189 ^a	0.280 ^a
Leucocitos	13.2 (6)	10.5 (4)	11.4 (4)	14.4 (8)	0.233 ^a	0.016^a
Eosinófilos	0.06 (0.2)	2.1 (1.9)	0.61 (1.2)	1.4 (2.0)	0.003^a	0.189 ^a
Dímero D^b	3089 (7190)	6132 (8652)	2773 (2708)	3313 (4665)	0.059 ^a	0.712 ^a
Troponinas^c	122 (382)	48 (131)	465 (1431)	321 (397)	0.031^a	0.012^a
Creatinina	1.2 (0.8)	0.8 (0.6)	1.4 (1.0)	3.1 (3.2)	0.259 ^a	<0.001^a
PCR^d	37.4 (126)	8.4 (10)	20.7 (10.9)	15.9 (15)	0.433 ^a	0.187 ^a

Datos expresados como como media (desviación estándar). Datos analizados con T de Student o U de Mann-Whitney^a de acuerdo con las características de la variable. ^bDímero D grupo con Dexametasona inicio n=40, final n=26; grupo control inicio n=21, final n=14. ^cTroponina grupo con Dexametasona inicio n=35, final n=12; grupo control inicio n=16, final n=9. ^dProteína C reactiva (PCR) grupo con Dexametasona inicio n=38, final n=38; grupo control inicio n=15, final n=12.

Se realizó la comparación de ambos grupos en estudio al último día de ventilación mecánica invasiva (Tabla 3), encontrando valores de PaFi significativamente más altos en el grupo tratado con dexametasona que en el grupo control (p=0.011). Por otro lado, los valores de SOFA y lactato estuvieron significativamente más elevados en el grupo control que en el grupo tratado con dexametasona (<0.001) al final del seguimiento. De manera similar, se encontraron valores más altos de linfocitos, troponina y creatinina en el grupo control que en el grupo de tratamiento con dexametasona (p=0.016, p=0.012 y p<0.001, respectivamente). En cuanto a la Presión Meseta el último día de la ventilación mecánica invasiva se observaron valores significativamente más altos (p=0.014) en el grupo control 25.4 (5) que en el grupo con dexametasona 22.8 (4).

Tabla 4. Análisis de regresión logística univariable de predictores de mortalidad

	Odds Ratio	Intervalo de confianza del 95%	de P
Dexametasona	0.111	0.034;0.358	<0.001
Edad (años)	1.044	0.998;1.092	0.057
Sexo	1.145	0.447;2.934	0.777
IMC (kg/m²)	1.044	0.957;1.140	0.329
Neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva	0.116	0.029;0.456	0.002
Días UTI	0.890	0.832;0.952	0.001
Días de ventilación mecánica invasiva	0.915	0.860;0.974	0.005
PCR inicial	1.066	1.001;1.136	0.044
PCR final	1.105	1.029;1.187	0.006
Lactato inicial	2.697	1.361;5.343	0.004
Lactato final	2.230	1.262;3.942	0.006
PCO2 inicial	1.028	0.988;1.069	0.164
PCO2 final	1.111	1.046;1.180	0.001

Cada fila representa un modelo separado con un solo predictor.

El análisis de regresión logística (Tabla 4) mostró la asociación significativa entre la mortalidad de los pacientes y el tratamiento con dexametasona (OR 0.111; $p < 0.001$), los días en UTI, los días de ventilación mecánica, PCR (inicial y final), el lactato (inicial y final) y la PCO₂ final.

Tabla 5. Análisis de regresión logística univariable de predictores de neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva

	Odds Ratio	Intervalo de confianza del 95%	de P
Dexametasona	5.782	1.787;18.707	0.003
Edad (años)	1.007	0.958;1.059	0.764
Sexo	3.250	0.939;11.243	0.063
IMC (kg/m²)	0.839	0.740;0.952	0.006
Días UTI	1.076	1.006;1.151	0.032
Días de ventilación mecánica invasiva	1.081	1.003;1.165	0.039
PCR inicial	1.002	0.990;1.013	0.710
PCR final	0.974	0.919;1.033	0.396
Lactato inicial	0.834	0.578;1.202	0.331
Lactato final	0.584	0.367;0.931	0.024
PCO2 inicial	0.966	0.926;1.008	0.112
PCO2 final	0.969	0.936;1.003	0.082

Cada fila representa un modelo separado con un solo predictor.

En cuanto a la neumonía asociada al ventilador, el análisis de regresión logística (Tabla 5) mostró asociación significativa con el tratamiento con dexametasona (OR 5.782; p=0.003), así como con los días en UTI, los días de ventilación mecánica, además de con el lactato final.

Tabla 6. Causas de muerte en participantes del grupo tratado con Dexametasona y el grupo control

	Total n=33	Dexametasona n=14	Control n=19	P
Neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva	19 (57.6%)	11 (78.6%)	8 (42.1 %)	0.073
Choque séptico	22 (66.7%)	11 (78.6%)	11 (57.9%)	0.278
Choque hipovolémico	3 (9.1%)	2 (14.3%)	1 (5.3%)	0.561
Lesión Renal Aguda	17 (51.5%)	6 (42.9%)	11 (57.9%)	0.393
Insuficiencia cardíaca aguda	8 (24.2%)	4 (28.6%)	4 (21.1%)	0.695
Tromboembolismo pulmonar	2 (6.1%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0.172
Bacteremia	2 (6.1%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0.172
Días en UTI	10.6 (9)	13.5 (10)	8.5 (8)	0.125 ^a

Datos expresados como frecuencia absoluta (porcentaje) o como media (desviación estándar). Datos analizados con *Chi cuadrado* o *Test exacto de Fisher* y con *T de Student* o *U de Mann-Whitney^a* de acuerdo con las características de la variable.

Además, se compararon las causas de muerte entre los fallecidos en el grupo tratado con dexametasona y el grupo control (Tabla 6). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque se observa una tendencia a un mayor desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica en el grupo que recibió dexametasona que en el grupo control (78.6% vs.42.1%; $p=0.073$).

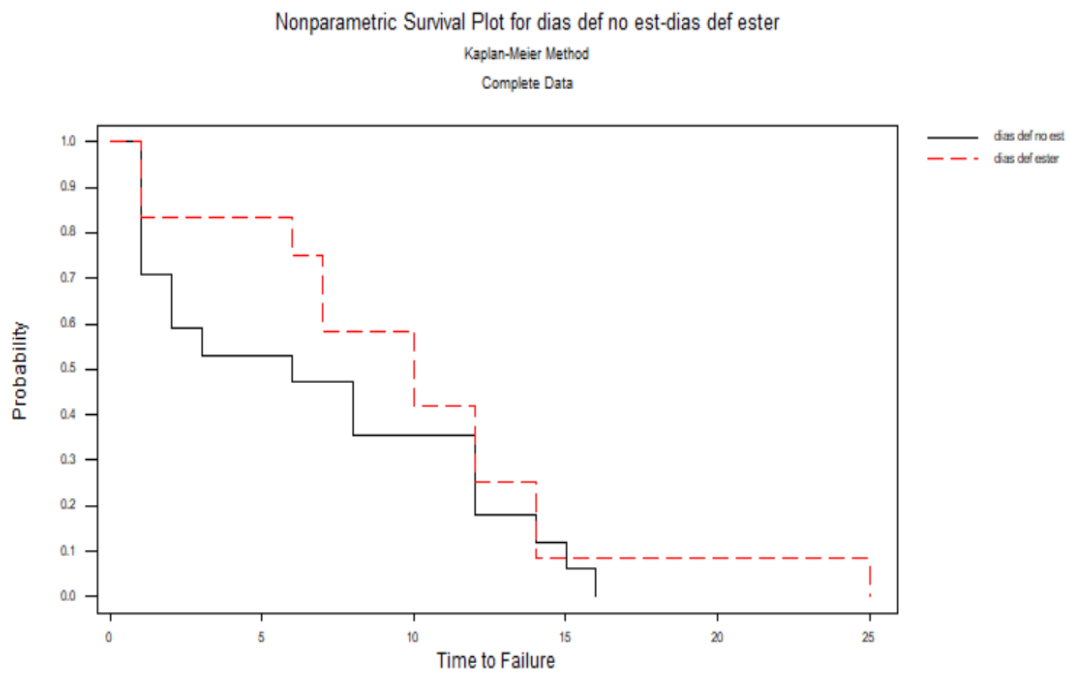
Tabla 7. Microorganismos aislados en el aspirado endotraqueal en los pacientes que desarrollaron neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva

	Total n=71	Dexametasona n=47	Control n=24	P
Candida parapsilosis	7 (9.9%)	4 (8.5%)	3 (12.5%)	0.682
Staphylococcus aureus	18 (25.4%)	15 (31.9%)	3 (12.5%)	0.075
Aspergilosis pulmonar	5 (7.0%)	4 (8.5%)	1 (4.2%)	0.656
Enterobacter asburiae	2 (2.82%)	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0.111
Acinetobacter baumannii	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0.338
Escherichia coli	12 (16.9%)	10 (21.3%)	2 (8.3%)	0.202
Pseudomonas aeruginosa	9 (12.7%)	5 (10.6%)	4 (16.7%)	0.475
Klebsiella variicola	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0.338
Staphylococcus epidermidis	5 (7.0%)	3 (6.4%)	2 (8.3%)	1.000
Klebsiella pneumoniae	5 (7.0%)	4 (8.5%)	1 (4.2%)	0.656
Haemophilus influenzae	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Streptococcus anginosus	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Streptococcus pneumoniae	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Burkholderia gladioli	3 (4.2%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0.546
Klebsiella oxytoca	7 (9.9%)	7 (14.9%)	0 (0.0%)	0.087
Morganella morganii	2 (2.8%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0.546
Complejo Enterobacter cloacae	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Proteus mirabilis	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Penicillium spp	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Shewanella putrefaciens	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000
Haemophilus haemolyticus	1 (1.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1.000

Datos expresados como frecuencia absoluta (porcentaje). Datos analizados con *Chi cuadrado o Test exacto de Fisher*.

Por último se compararon los microorganismos aislados en el aspirado endotraqueal en los pacientes en el grupo tratado con dexametasona y el grupo control (Tabla 7), cabe destacar que los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia en el aspirado endotraqueal fueron: *Staphylococcus aureus* (31.9%), *Escherichia coli* (21.3%), *Klebsiella oxytoca* (14.9%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10.6%) en el grupo con dexametasona; mientras que en el grupo control se aislaron con mayor frecuencia *Candida glabrata* (16.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (16.7%), *Candida parapsilosis* (12.5%) y *Staphylococcus aureus* (12.5%).

Gráfica 1. Mortalidad en pacientes con obesidad mórbida con COVID 19 con uso de dexametasona vs grupo control.



En el análisis de Kaplan Meier se observa una diferencia en la mortalidad entre el día dos y el día 10 (log Rank p 0.031) con el uso de dexametasona en obesidad mórbida en pacientes con COVID 19.

DISCUSIÓN

Es sabido que en COVID-19 crítico la inflamación es un componente importante de la fisiopatología ⁽⁸⁾. Los corticosteroides están indicados para pacientes con enfermedad de moderada a grave, sin embargo, esta clase de fármacos no están exentos de efectos adversos potenciales como: inmunosupresión, alteraciones metabólicas y neuromusculares.

Algunos ensayos respaldan el uso de un ciclo prolongado de corticosteroides en el SDRA ⁽⁸⁾, pero otros indican que podrían tener efectos tanto estimulantes como inhibidores sobre la respuesta inmunitaria, dependiendo de su dosis y duración⁽¹¹⁾.

A pesar de los múltiples datos publicados sobre el uso de esteroides en COVID-19, no existe la certeza de la efectividad del tratamiento con corticosteroides en el SARS, su uso en los primeros días de la infección daría como resultado la replicación viral, comprometiendo así la inmunidad innata ⁽¹³⁾, lo traduce a que no se puede erradicar a los patógenos con la misma eficacia ^(12,13).

En la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) se encuentran pacientes críticamente enfermos cuya condición no mejora a pesar del tratamiento inmunosupresor y adecuada ventilación mecánica con protección pulmonar, la inflamación puede disminuir, pero la enfermedad crítica persiste o incluso empeora ⁽⁸⁾.

Los pacientes ingresados en la UTI con COVID-19 tienen mayor riesgo de presentar Neumonía asociada al ventilador (NAV), con algunas tasas informadas de hasta el 50%, más del doble que en los pacientes intubados sin COVID-19 ⁽⁸⁾ y frecuentemente se debe a organismos como *S. aureus*, *P. aeruginosa* y especies de *Klebsiella* y especies gramnegativas resistentes a fármacos ^(2,8).

Con la presentación de nuestros resultados sobre la evolución de la mortalidad en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a COVID 19 y obesidad mórbida más uso de dexametasona (6 mg durante 10 días) bajo ventilación mecánica en la unidad de terapia intensiva del INCMNSZ se observó que la dexametasona disminuyó la mortalidad en el grupo con esteroide vs grupo control.

Sin embargo, el grupo con dexametasona tuvo una significancia mayor en el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica, en días de intubación endotraqueal y estancia en la Unidad de Terapia Intensiva que el grupo que no recibió este tipo de esteroide.

Los microorganismos que con mayor frecuencia se aislaron en el aspirado endotraqueal en el grupo con dexametasona fueron: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergilosis pulmonar* y *Candida parapsilosis*; mientras que en el grupo control se aislaron con mayor frecuencia: *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Se necesitan más estudios para estadificar la dosis y la duración de dexametasona para evitar los efectos adversos y ofrecerle al paciente el máximo beneficio en relación al tratamiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados para confirmar lo observado en esta investigación para evaluar o comparar un mejor manejo en el grupo control en una etapa más avanzada de la pandemia en donde la experiencia clínica y manejo en estos pacientes mejoro considerablemente. Así mismo someter a nuestros pacientes de manera rápida y oportuna a la unidad de terapia intensiva sin prolongación de tiempo ni administración de tratamientos que modifiquen la historia natural de la enfermedad antes de su intubación.

CONCLUSIÓN

Mediante este estudio de investigación demostramos que el uso de dexametasona como tratamiento para COVID-19 en los pacientes Obesidad mórbida y Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda disminuye la mortalidad, sin embargo podría ser un arma de doble filo debido a que se encontraron diversas complicaciones asociadas como el aumento en los días de ventilación y el estado de inmunosupresión al que es sometido el paciente por el uso de esteroide explicando el incremento en el número de neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva (NAV) destacando como principales microorganismos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergilosis pulmonar* y *Candida parapsilosis*, así mismo más días de estancia hospitalaria en la Unidad de Terapia Intensiva lo que podría condicionar en algún momento mayor morbilidad y mortalidad en la UCI y aumento de los costes sanitarios.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el presente estudio de investigación no se requirió la realización de consentimiento informado para su realización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
2. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
3. Kass DA. COVID-19 and Severe Obesity: A Big Problem? *Ann Intern Med*. 2020;173(10):840–1.
4. Mattos-silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
5. Martín-del-Campo F, Ruvalcaba-Contreras N, Velázquez-Vidaurre AL, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Cortés-Sanabria L, et al. Morbid obesity is associated with mortality and acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;45:200–5.
6. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *J Intensive Med [Internet]*. 2021;1(1):14–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.01.002>
7. Lester M, Sahin A, Pasyar A. The use of dexamethasone in the treatment of COVID-19. *Ann Med Surg [Internet]*. 2020;56(June):218–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.07.004>
8. Maslove DM, Sibley S, Boyd JG, Goligher EC, Munshi L, Bogoch II, et al. Complications of critical COVID-19: Diagnostic and therapeutic considerations for the mechanically ventilated patient. *Chest [Internet]*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.011>
9. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol [Internet]*. 2021;894(January):173854. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173854>
10. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):2–13.
11. Justyna W. 乳鼠心肌提取 {HHS} {Public} {Access}. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139–48.
12. Organización mundial de la Salud. Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19. *Oms [Internet]*. 2020;1–36. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>
13. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141–7.
14. Mm T, Hoffen V, Ac K, Immunol AC, Cd H, Immunol AC, et al. Editorial 26. 2004;6–8.
15. Sahin AR. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;4(1):1–7.
16. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267–76