



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

---

---

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DEL INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y  
SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO  
(ISSSTE)**

**RIESGO DE MORTALIDAD POR ADMINISTRACIÓN  
EXCESIVA DE CORTICOSTEROIDES EN PACIENTES  
CON COVID-19 MODERADO Y GRAVE  
RPI: 016.2023**

# **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN**

## **EPIDEMIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. VERONICA ALICIA RUBIO DE LA ROSA**

**ASESORES:**

**DRA. BRENDA CASTILLO MATUS  
DR. JUAN ANTONIO PINEDA JUÁREZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.**

**SEPTIEMBRE 2023**





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.

**Riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en  
pacientes con COVID-19 moderado y grave**

**016.2023**



---

DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN  
SUDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



---

DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL  
ENCARGADO DE LA COORDINACION DE ENSEÑANZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



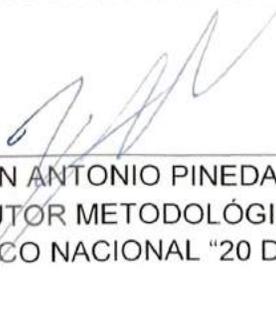
---

DRA. BEATRIZ RICO VERDIN  
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



---

DRA. BRENDA CASTILLO MATUS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE EPIDEMIOLOGIA Y TUTOR DE TESIS  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



---

DR. JUAN ANTONIO PINEDA JUÁREZ  
TUTOR METODOLÓGICO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



---

DRA. VERÓNICA ALICIA RUBIO DE LA ROSA  
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE EPIDEMIOLOGÍA Y AUTOR DE TESIS

# INDICE

AGRADECIMIENTOS .....	6
1. RESUMEN .....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1. Tabla 1. Medicamentos recomendados para el manejo de COVID-19, según su gravedad en México .....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4. JUSTIFICACIÓN .....	16
5. HIPÓTESIS .....	17
6. OBJETIVOS .....	17
6.1. Objetivo general .....	17
6.2. Objetivos específicos .....	17
7. METODOLOGÍA.....	18
7.1. Tipo y diseño del estudio .....	18
7.2. Población .....	18
7.3. Tamaño de muestra .....	18
8. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....	19
8.1. Criterios de inclusión .....	19
8.2. Criterios de exclusión .....	19
8.3. Criterios de eliminación .....	19
9. Definición de variables .....	19
9.1. Tabla 2. Operacionalización de variables .....	20

10. PROCEDIMIENTO.....	26
10.1.    Figura 1. Proceso de selección de muestra .....	27
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	26
12. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....	27
13.          RESULTADOS.....	28
13.1.    Características demográficas.....	28
13.1.1.  Tabla 3. Perfil demográfico de los pacientes con COVID-19 moderado y grave de muestra total y estratificado por desenlace.....	29
13.1.2.  Figura 2. Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides. ....	30
13.2.    Características clínico-epidemiológicas.....	31
13.2.1.  Tabla 4. Perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con COVID-19 moderado y grave de la muestra total y estratificado por desenlace .....	32
13.2.2.  Figura 3. Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides .....	33
13.3.    Características de la administración de corticosteroides .....	34
13.3.1.  Tabla 5. Administración de corticosteroides en los pacientes con COVID-19 moderado y grave de la muestra total y estratificado por desenlace ...	34
13.3.2.  Figura 4. Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides.....	35
13.3.3.  Gráfico 1. Proporción de casos con COVID-19 moderado a grave según los miligramos de corticosteroides administrados antes y durante su estancia hospitalaria .....	36

13.4.	Modelos de ajuste asociados a la administración excesiva de corticosteroides y el desenlace .....	37
13.4.1.	Tabla 6. Asociación entre la administración excesiva de corticosteroides y desenlace de los pacientes con COVID-19 moderado y grave .....	37
14.	ANÁLISIS .....	38
15.	CONCLUSIONES .....	40
16.	REFERENCIAS.....	41
17.	ANEXO .....	43
17.1.	Anexo 1. Cédula de recolección de datos .....	43

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A mis asesores**

Dra. Brenda Castillo Matus; Médico Epidemióloga y Dr. Juan Antonio Pineda Juárez; Doctor en Ciencias de la Salud, sin ustedes y sus virtudes, su paciencia y constancia, este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Ustedes formaron parte importante de esta historia con sus aportaciones profesionales que los caracterizan. Muchas gracias por su orientación, cuando más las necesitaba y por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas, gracias.

### **Al jefe de Servicio y docentes**

Dra. Beatriz Rico Verdín y docentes. Sus palabras fueron sabias, sus conocimientos rigurosos y precisos, a ustedes, les debo mis conocimientos. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mí transitar profesional. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia.

### **A mi madre**

Veronica de la Rosa Moreno. Por ser mi ejemplo de vida; por tu fuerza; por todo tu apoyo y todo el amor inagotable que siempre tienes disponible para mí, este éxito es tan tuyo como mío, Te amo.

### **A mi esposo**

Miguel Francisco Miranda Terrazas. Por ser mi sostén y enseñarme a ver la vida de una forma distinta. Me impulsas a dar siempre el todo sin esperar nada. Gracias, mi cielo.

### **A mi gran equipo de trabajo del departamento de Epidemiología del “20 de Noviembre”**

A cada uno de ustedes por que ha contribuido a mi aprendizaje y me han ayudado a llegar hasta aquí, gracias por estar siempre.

## 1. RESUMEN

**ANTECEDENTES.** La evaluación de múltiples terapias antiinflamatorias e inmunomoduladores, que incluye a los corticosteroides, han demostrado un amplio efecto antiinflamatorio en COVID-19 moderado y grave, sin embargo, los criterios de elegibilidad para la administración de corticosteroides y sus efectos por dosis altas o excesivas no han sido concluyentes.

**OBJETIVO.** Evaluar el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado y grave.

**JUSTIFICACIÓN.** Actualmente existe escasa literatura científica que haya evaluado el riesgo de mortalidad por administración a dosis altas o excesivas de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado o grave. Este estudio incluye a población mexicana selecta que estuvo expuesta a las oleadas más intensas de la pandemia en estadios moderado y grave hospitalizadas en un centro de concentración de tercer nivel.

**METODOLOGÍA.** Se realizó una cohorte retrospectiva en 86 pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intermedia (UTI). Los datos obtenidos, fueron descritos y analizados con un modelo de regresión logística binaria y 2 modelos de ajuste.

**RESULTADOS.** Del total de pacientes, el 69.7% fallecieron y el 30.2% sobrevivieron, el sexo masculino fue el más prevalente entre los fallecidos (78.3%) ( $p=0.02$ , OR 3.09, IC<sub>95%</sub> 1.15-8.30), la edad fue estadísticamente significativa al demostrar que tener más de 70 años aumenta el riesgo de morir por administración excesiva de corticosteroides ( $\mu= 57.1$  años, DE  $\pm 12.6$ ,  $p=0.003$ , OR 1.07, IC<sub>95%</sub> 0.89-0.97). El 54.6% manifestó síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave y el 65% falleció ( $p=0.005$ , OR 0.23, IC<sub>95%</sub> 0.08-0.64). El riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides fue descartado (OR sin ajuste 1.5,  $p=0.37$ , IC<sub>95%</sub> 0.60-3.84; OR<sub>Modelo1</sub> 2.4,  $p=0.10$ , IC<sub>95%</sub> 0.82-7.44; OR<sub>Modelo2</sub> 1.9,  $p=0.28$ , IC<sub>95%</sub> 0.59-6.20).

**CONCLUSIONES.** No se encontró diferencia significativa en el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides.

**PALABRAS CLAVE.** Mortalidad; exceso de corticosteroides; COVID-19 moderado y grave

# Riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado y grave

## 2. MARCO TEÓRICO

La primera descripción de coronavirus data de 1931 y había sido considerada exclusiva de aves domésticas hasta 1965 cuando se descubrió el primer coronavirus en humanos (hCoV) <sup>[1]</sup>. Estos virus son de ARN de cadena positiva, grandes, envueltos. Se clasifican en cuatro géneros:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  de los cuales, seis coronavirus habían sido identificados como responsables de enfermedades en humanos: el *hCoV-229E* y *hCoV-NL63* del género  $\alpha$  y *hCoV-OC43*, *hCoV-HKU1*, SARS-CoV y MERS-CoV del género  $\beta$  hasta el 2019 cuando fue incorporado el SARS-CoV-2 a este último género. La secuencia genómica del SARS-CoV-2 tiene al menos un 70% de similitud con la de SARS-CoV y casi un 40% con la de MERS-CoV; estas diferencias se localizan específicamente en el ORF1a y en la secuenciación del gen que codifica la proteína S, crucial para la interacción con las células diana. <sup>[2]</sup>

Los signos y síntomas de COVID-19 varían; la mayoría de las personas presentan fiebre (del 8% al 99%), tos (del 59% al 82%), fatiga (del 44% al 70%), anorexia (del 40% al 84%), dificultad para respirar (del 31% al 40%), mialgias (del 11% al 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos. Pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) que precede a la aparición de los síntomas respiratorios. Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio. Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos como disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, confusión y ausencia de fiebre. Los síntomas pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus y cualquiera puede tener síntomas de leves a graves. <sup>[3]</sup>

A medida que avanzó la pandemia y las variantes por SARS-CoV-2 se hicieron presentes, fue inminente la actualización de la definición operacional de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral hasta tener la versión más actualizado en enero 2022: “Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea, acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, polipnea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis. [3]

En la Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México se establece la clasificación de pacientes por gravedad de la enfermedad [4], donde el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) se convierte en la manifestación crónica de la cascada de citocinas, un precedente que incrementa la mortalidad.[5] El SDRA es una enfermedad pulmonar inflamatoria y difusa que condiciona incremento de la permeabilidad vascular, disminución del parénquima pulmonar aireado, hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales, incremento del espacio muerto y cortocircuito intrapulmonar, así como disminución en la distensibilidad pulmonar.[6]

Desde el 2012, la definición de Berlín define clínicamente al SDRA y permite una clasificación acorde a la alteración de la oxigenación en:

- SDRA leve: 200 a 300 mmHg de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con presión positiva al final de la PEEP o CPAP de 5 cm H<sub>2</sub>O o más.
- SDRA moderado: 100 a 200 mmHg de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más.
- SDRA grave: <100 mmHg de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O o más.

La letalidad por este síndrome es de un 27% en caso de SDRA leve, 32% en SDRA moderado y 45% en SDRA grave. El tratamiento está enfocado en limitar y disminuir el proceso inflamatorio, el edema pulmonar y el daño inducido por la ventilación mecánica a través de medidas protectoras durante la ventilación mecánica. [6]

En la Guía Clínica para el Tratamiento de la COVID-19 fueron recomendados una serie de medicamentos para el manejo de pacientes infectados con SARS-CoV-2 de acuerdo con las características propias de la gravedad y los criterios de elegibilidad de los pacientes, como se muestra a continuación: [4]

**2.1. Tabla 1.** Medicamentos recomendados para el manejo de COVID-19, según su gravedad en México

Gravedad	Características	Medicamentos y criterios de elegibilidad de los pacientes
Leve	Sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO <sub>2</sub> ≥94% al aire ambiente	Tratamiento sintomático
Moderada	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) sin signos de neumonía grave, incluida una SpO <sub>2</sub> ≥94% al aire ambiente.	<p><b>Heparina no fraccionada/Enoxaparina (AII):</b> Evaluar riesgos de trombosis para indicar el medicamento como trombopprofilaxis.</p> <p><b>Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI):</b> Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario para mantener SpO<sub>2</sub> ≥94%. Aumenta 20 % la mortalidad en aquellos con SpO<sub>2</sub> ≥94%, quienes no requieren oxígeno.</p> <p><b>Remdesivir (BIIa):</b> En pacientes hospitalizados mayores de 12 años y peso mayor a 40 kg., con requerimiento menor a 15 l/min de O<sub>2</sub>. No en ventilación mecánica. Menos de 8 días desde el inicio de los síntomas.</p> <p><b>Tocilizumab (BIIa):</b> En pacientes con uso actual o previo de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/l; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.</p>

**Tabla 1.** Medicamentos recomendados para el manejo de COVID-19 en México. Donde la clasificación de las recomendaciones es: A= Fuerte; B= Moderada; C= Opcional. Nivel de certeza de evidencia: I= uno o más estudios aleatorizados; IIa= otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupos de estudios aleatorizados; IIb= estudios no aleatorizados o estudios observacionales de cohorte; III: opinión de expertos. Tomada de la Guía Clínica para el Tratamiento de la COVID-19. [4]

**Tabla 1.** Medicamentos recomendados para el manejo de COVID-19, según su gravedad en México (Continuación)

Gravedad	Características	Medicamentos y criterios de elegibilidad de los pacientes
Grave	<p>Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Frecuencia respiratoria superior a 30 rpm</li> <li>-Dificultad respiratoria grave</li> <li>-SpO<sub>2</sub> &lt;90% al aire ambiente</li> </ul>	<p><b>Heparina no fraccionada/Enoxaparina (AII):</b> Evaluar riesgos de trombosis para indicar el medicamento como trombotprofilaxis.</p> <p><b>Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI):</b> Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario. Aumenta la mortalidad en aquellos que no requieren oxígeno.</p> <p><b>Tocilizumab (BIIa):</b> En pacientes con uso actual o previo de 10 días de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/l; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.</p>

**Tabla 1.** Medicamentos recomendados para el manejo de COVID-19 en México. Donde la clasificación de las recomendaciones es: A= Fuerte; B= Moderada; C= Opcional. Nivel de certeza de evidencia: I= uno o más estudios aleatorizados; IIa= otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupos de estudios aleatorizados; IIb= estudios no aleatorizados o estudios observacionales de cohorte; III: opinión de expertos. Tomada de la Guía Clínica para el Tratamiento de la COVID-19. <sup>[4]</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre el 2000 y 2019 la cuarta causa de muerte a nivel mundial fueron la neumonía y otras infecciones de las vías respiratorias inferiores, convirtiéndose en el grupo más mortífero de enfermedades transmitidas por el virus de Influenza y la reemergencia del coronavirus responsable del SARS en el 2003 MERS en el 2012 y COVID en el 2019. [7]

Durante los primeros meses de la pandemia en China, se realizó una cohorte retrospectiva que midió la eficacia de los corticosteroides sobre la mortalidad a los 28 días en 774 pacientes con COVID-19. El 44.3% fallecieron, pese a la terapia con corticosteroides, y solo el 31% de los que recibieron atención habitual (OR 1.77; IC del 95% 1.32-2.38;  $p < 0.001$ ). Además, se encontró una mayor tasa de mortalidad asociada a una dosis superior a 200 mg (dosis equivalente en hidrocortisona), a uso de 3 días o menos antes de la hospitalización y a una exposición menor a 6 días. [8]

El Grupo de Trabajo de Evaluación Rápida de Evidencia para Terapias COVID-19 (REACT) de la OMS desarrolló un metaanálisis prospectivo de 7 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de los corticosteroides en 1703 pacientes con SARS-CoV-2 crítico de 12 países, en donde se reportaron 222 muertes entre los 678 pacientes asignados al tratamiento con corticosteroides y 425 muertes entre los 1025 pacientes asignados a la atención habitual (OR 0.66, IC del 95%, 0.53-0.82;  $p < 0.001$ ). La heterogeneidad entre los resultados de los ensayos fue baja con  $I^2 = 15.6\%$ ;  $p = 0.31$ . [9]

*RECOVERY* fue el primer ensayo clínico abierto y aleatorizado en plataforma, realizado en Reino Unido, que evaluó la eficacia de diversos medicamentos contra la COVID-19. En este estudio, la eficacia de la dexametasona sobre la mortalidad a los 28 días fue 22.9% ( $n = 2104$ ; RR 0.83; IC del 95% 0.75-0.93;  $p < 0.001$ ), la administración a los 7 días de iniciada la sintomatología se asoció a una Chi cuadrada de 12.4 y una estancia hospitalaria promedio de 12 días (RR 1.10; IC del 95% 1.03-1.17). [10]

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México se realizó una cohorte prospectiva en 1540 pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave y crítico. La tasa de mortalidad en pacientes que recibieron terapia de corticosteroides fue del 18% y de un 31% en los que recibieron tratamiento sin corticosteroides ( $p < 0.01$ ) con una estancia intrahospitalaria de 8 y 7 días respectivamente ( $p < 0.05$ ). [11]

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las guías nacionales e internacionales para el tratamiento de la COVID-19, recomendaron estandarizar en el 2021, el uso de dexametasona u otros corticosteroides a dosis equivalentes de 6mg cada 24 horas por hasta 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero, sin embargo, las reacciones adversas y sus complicaciones entre ellas la muerte, a dosis mayores de 60mg con dexametasona o a dosis no equivalentes a este fármaco son inconclusas, por ello es que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado y grave?

## 4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existe literatura científica que haya evaluado el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado y grave.

La temporalidad de este estudio es exclusivo ya que en él, se incluye a pacientes expuestos el descenso de incidencias por COVID-19 de la segunda oleada en México suscitada el 21 de enero 2021 con 22,339 casos; el inicio exponencial y el pico máximo de la tercera oleada suscitada el 18 de agosto del 2021 con 28,953 casos; la publicación digital de la Guía Clínica para el tratamiento de la COVID-19 por la Secretaría de Salud de México; el inicio y declive de la cuarta oleada cuyo pico máximo se suscitó el 17 de febrero del 2022 con 21,565 casos; y un escenario de inmunidad activa con cobertura del esquema de vacunación contra la COVID-19, incluido el booster, del 61.8% a nivel nacional que protegían de las variantes del SARS-CoV-2 en monitoreo y consideradas de preocupación hasta el 29 de marzo 2022. <sup>[12]</sup>

Al ser un centro de concentración para la atención médica de tercer nivel, el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” provee de una población selecta y representativa de la república mexicana que, además, durante la contingencia por la COVID-19 reorganizó su infraestructura y capacitó al personal de salud para la atención de pacientes derechohabiente y no derechohabiente con COVID-19.

Realizar este protocolo bajo los escenarios ya mencionados habilitará nuevas líneas de investigación y proporcionará información que trasciende a nivel interinstitucional para la correcta toma de decisiones que impacten en la seguridad del paciente y la calidad de atención al conocer los riesgos de mortalidad que implica la administración excesiva de los corticosteroides en pacientes con COVID-19.

## **5. HIPÓTESIS**

Como medida del tamaño del efecto, un valor de OR (Odds ratio) generalmente se considera significativo si es mayor de 2, por ende, se plantea la siguiente hipótesis: La administración excesiva de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado y grave incrementa 3 veces más el riesgo de mortalidad

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo general**

Evaluar el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en pacientes con COVID-19 moderado y grave

### **6.2. Objetivos específicos**

- i. Evaluar el riesgo entre la administración excesiva de corticosteroides y las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud
- ii. Evaluar el riesgo entre la administración excesiva de corticosteroides y los días ventilador
- iii. Evaluar el riesgo entre la administración excesiva de corticosteroides y los días de estancia hospitalaria

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva

### 7.2. Población

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con diagnóstico de SARS-CoV-2 por rT-PCR o prueba rápida de antígenos más signos de COVID-19 moderado o grave que hayan sido ingresados en la Unidad de Terapia Intermedia (UTI) del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante el periodo comprendido del 01 marzo 2021 al 15 marzo 2022.

### 7.3. Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra, se utiliza como referencia el artículo *Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study*,<sup>[10]</sup> donde la tasa de letalidad de 688 pacientes que recibieron terapia con corticosteroides fue de 0.18 a los 28 días de iniciado el tratamiento.

Considerando dicha tasa y utilizando la fórmula para calcular el tamaño de muestra para poblaciones infinitas se toma en consideración lo siguiente fórmula:

$$n=(OR+1) ((Z\alpha + Z\beta)(pq)/(OR-1) d^2$$

Donde:

n= es el tamaño de la muestra

OR= Odds ratio=3

Z $\alpha$ = es el valor de Z crítico=1.96

Z $\beta$ = es el valor convencional de Z=0.84

p= proporción aproximada del fenómeno en estudio= 0.18

q= proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno

$$= (1-p) =0.82$$

d<sup>2</sup>= es el nivel de precisión absoluta= (0.10)<sup>2</sup>=0.01

$$\begin{aligned} n &= (3+1) (1.96+0.84) ((0.18) (0.82)) / (3-1) (0.01) \\ &= (4) (2.8) (0.1476) / (2) (0.01) \\ &= 1.653/0.02 \\ &= 83 \text{ pacientes} \end{aligned}$$

## **8. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### **8.1. Criterios de inclusión**

- i. Pacientes masculinos o femeninos mayores de 18 años de edad ingresados a la UTI del 08 abril 2020 al 14 marzo 2022.
- ii. Uso de corticosteroides durante más de 5 días previos a su ingreso en la UTI
- iii. Tomografía computada de tórax típica para COVID-19; Prueba rápida de antígenos o rT-PCR positiva a SARS-CoV-2

### **8.2. Criterios de exclusión**

- i. Pacientes con menos de 24 horas de hospitalización
- ii. Pacientes con COVID-19 con Índice Kirby mayor a 300 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>
- iii. Pacientes provenientes de alguna otra unidad de atención médica

### **8.3. Criterios de eliminación**

- i. Pacientes en inmunosupresión secundaria
- ii. Pacientes con expediente sin información suficiente

## **9. Definición de variables**

**Independiente:** Defunción por administración excesiva de corticosteroides

**Dependiente:** COVID-19, edad, sexo, comorbilidades, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de vacunación contra COVID-19, ventilación mecánica asistida (VMA), escalas de valoración inicial (qSOFA, NEWS 2), grado de severidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda (Índice Kirby), infección asociada a cuidados de la atención en salud (IAAS), días de estancia intrahospitalaria.

9.1. **Tabla 2.** Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de variable de acuerdo a su influencia	Tipo de variable de acuerdo a su medida	Unidad de medida
<b>Defunción</b>	Desaparición definitiva de signos vitales	Independiente	Cualitativa dicotómica	0=No 1=Si
<b>Administración excesiva de corticosteroides</b>	Dosis administrada de dexametasona, o sus equivalentes, mayor a 60mg desde el inicio de síntomas sospechosos de COVID-19 hasta los primeros 10 días de estancia intrahospitalaria.	Independiente	Cuantitativa discreta	-Número de días en el que se administra dexametasona o sus equivalentes
			Cuantitativa continua	-mg usados antes del ingreso hospitalario -mg usados durante su hospitalización previo ingreso a la UTI -mg administrados durante su estancia en la UTI
			Cualitativa dicotómica	-Vía de administración: IM=Intramuscular IV=Intravenosa
<b>COVID-19 moderado</b>	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) sin signos de neumonía grave, incluida una SATO <sub>2</sub> >94% al aire ambiente.	Dependiente	Cuantitativa continua	Índice de Kirby 100-200mmHg de PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>

**Tabla 2.** Operacionalización de variables (Continuación)

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su influencia</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su medida</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>COVID-19 grave</b>	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes: frecuencia respiratoria superior a 30 rpm, dificultad respiratoria grave, SATO <sub>2</sub> <90% al aire ambiente	Dependiente	Cuantitativa continua	Índice de Kirby <100mmHg de PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
<b>Edad</b>	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia	Dependiente	Cuantitativa discreta	Años de vida
<b>Sexo</b>	Condición biológica, no siempre asociada a órganos sexuales externos, que distingue a los hombres de las mujeres	Dependiente	Cualitativa dicotómica	0= Masculino 1= Femenino
<b>Lugar de residencia</b>	Ubicación geográfica en que la persona refiere que vive	Dependiente	Cualitativa politómica	1=Ciudad de México 2=Estado de México 3=Interior de la República
<b>Estado civil</b>	Condición de una persona según el registro civil	Dependiente	Cualitativa politómica	1=Soltero 2=Casado 3=Divorciado 4=Viudo 5=Unión libre

**Tabla 2.** Operacionalización de variables (Continuación)

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su influencia</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su medida</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Ocupación</b>	Tipo de trabajo desarrollado	Dependiente	Cualitativa politómica	1=Empleado 2=Ama de casa 3=Personal de salud 4=Pensionado
<b>Derechohabiente</b>	Persona que tiene derecho a la atención médica institucional	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>Diabetes Mellitus</b>	Enfermedad relacionada con los niveles de glucosa en sangre diagnosticada y tratada previo a su ingreso hospitalario	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>Hipertensión arterial</b>	Enfermedad relacionada con niveles tensionales mayores al rango normal, diagnosticada y tratada previamente al ingreso hospitalario	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>Obesidad</b>	Enfermedad relacionada con un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m <sup>2</sup> , diagnosticada y tratada previamente al ingreso hospitalario	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No

**Tabla 2.** Operacionalización de variables (Continuación)

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su influencia</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su medida</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Número de comorbilidades</b>	Cantidad de enfermedades referidas por el paciente al momento de su ingreso hospitalario	Dependiente	Cualitativa politómica	1= 0 comorbilidades 2=1 comorbilidad 3=2 comorbilidades 4= 3 o más comorbilidades
<b>Antecedente de tabaquismo</b>	Consumo de tabaco activo previo al ingreso hospitalario	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>Antecedente de vacunación contra COVID-19</b>	El paciente que refiere a su ingreso haberse aplicado alguna vacuna contra COVID-19	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>No. de dosis de vacunas aplicadas contra la COVID-19</b>	Número de biológicos aplicado por personal de salud para la prevención y protección de determinada enfermedad	Dependiente	Cuantitativa discreta	1, 2, 3, 4....
<b>Laboratorio fabricante de vacuna contra COVID-19</b>	Empresa propietaria de la patente del biológico aplicado	Dependiente	Cualitativa politómica	1=AstraZeneca 2=Pfizer 3=Sinovac 4= Sputnik 5=Combinación con alguna de las anteriores
<b>Antecedente de cuadro previo de COVID-19</b>	Paciente que a su ingreso refiere a ver enfermado por COVID-19 antes de su hospitalización actual	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No

**Tabla 2.** Operacionalización de variables (Continuación)

Variable	Definición	Tipo de variable de acuerdo a su influencia	Tipo de variable de acuerdo a su medida	Unidad de medida
<b>Escala NEWS 2</b>	Escala que mide el riesgo clínico de acuerdo al puntaje obtenido por los signos clínicos al momento del ingreso del paciente	Dependiente	Cuantitativa discreta	1, 2, 3, 4...puntos
<b>Escala qSOFA</b>	Escala que mide el riesgo de mortalidad hospitalaria de acuerdo al puntaje obtenido por los signos clínicos al momento del ingreso del paciente	Dependiente	Cuantitativa discreta	1-3 puntos
<b>Índice de Kirby</b>	Permite una clasificación acorde a la alteración de la oxigenación a partir del Cociente PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Dependiente	Cuantitativa continua	-mmHg de PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>
<b>Infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS)</b>	Multiplicación de un patógeno en el paciente que fue adquirido dentro del hospital	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>Ventilación mecánica asistida</b>	Procedimiento de respiración artificial, mediante el cual se conecta un respirador al paciente a través de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía con el fin de sustituir la función ventilatoria	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No

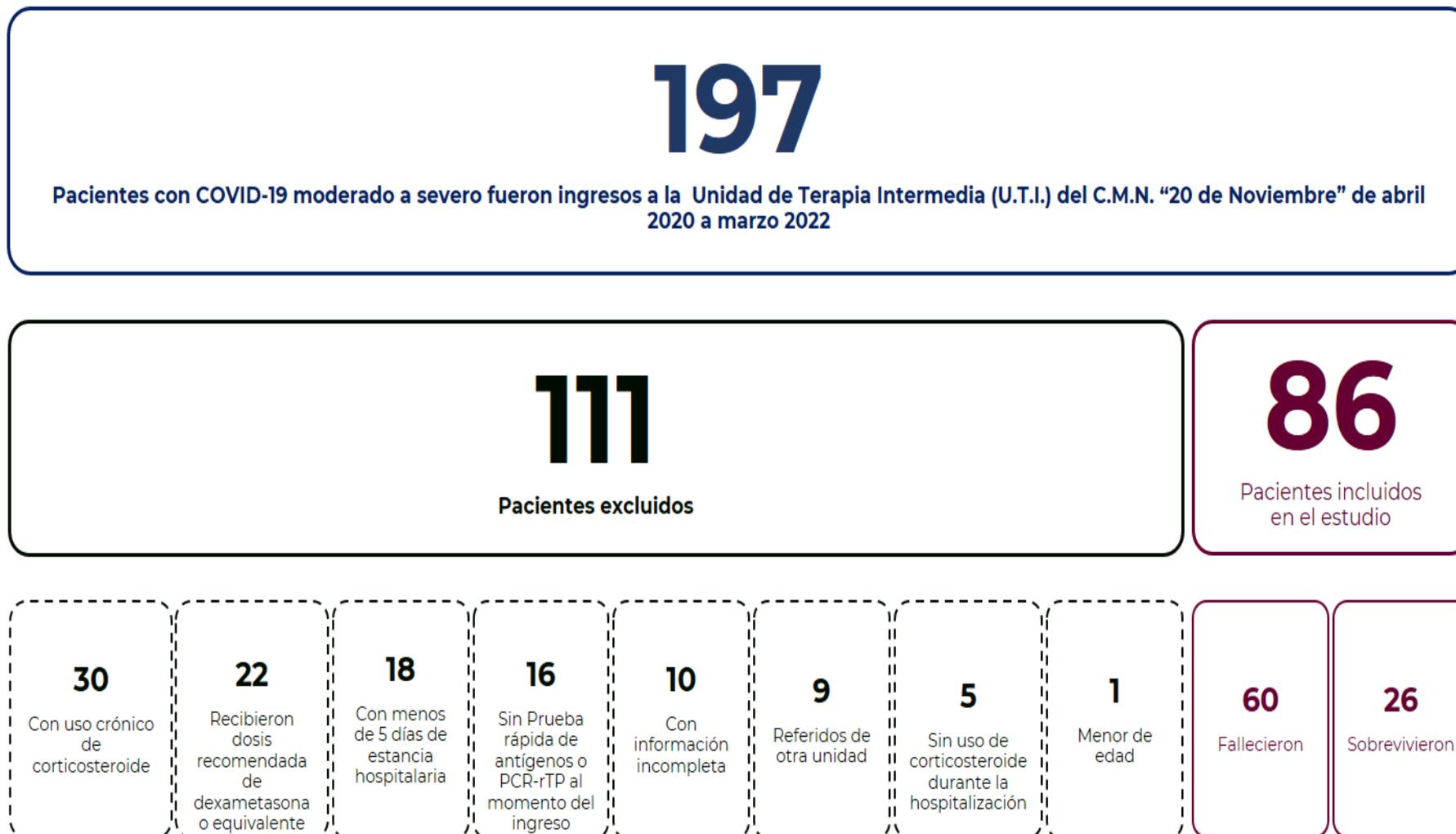
**Tabla 2.** Operacionalización de variables (Continuación)

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su influencia</b>	<b>Tipo de variable de acuerdo a su medida</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Traqueostomía</b>	Procedimiento quirúrgico que puede ser realizado con fines terapéuticos o electivos, con objetivo de reestablecer la vía aérea permitiendo una adecuada función respiratoria.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1=Si 2=No
<b>Días de ventilación mecánica asistida</b>	Número de días durante el cual con ayuda de ventilador o traqueostomía se proporcionó soporte respiratorio al paciente	Dependiente	Cuantitativa continua	-Días de VMA
<b>Estancia hospitalaria</b>	Número de días que el paciente permanece hospitalizado	Dependiente	Cuantitativa continua	-Días transcurridos desde su ingreso hasta su egreso del hospital

## 10. PROCEDIMIENTO

Posterior a la aceptación del estudio por parte de los comités institucionales, se obtuvieron los datos demográficos y clínico-epidemiológicos fueron obtenidos de la revisión de 197 expedientes resguardados en el archivo clínico del CMN “20 de Noviembre” a través de una cedula de recolección de datos que incluyó: edad, sexo, ocupación, lugar de residencia, derechohabiencia, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedad renal, cáncer u otros), tabaquismo, fecha de inicio de síntomas sospechosos de COVID-19 hasta su ingreso hospitalario, uso de dexametasona o equivalentes de manera ambulatoria y durante su estancia hospitalaria, esquema de vacunación contra COVID-19, antecedentes de cuadros previos por COVID-19, grado de riesgo clínico y de mortalidad al ingreso hospitalario (NEWS 2/qSOFA), gravedad del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (Índice Kirby) al ingreso a la unidad de terapia intermedia (UTI), necesidad de ventilación mecánica asistida (VMA), infecciones asociadas a cuidados de la salud (IAAS), motivo de egreso y días de estancia intrahospitalaria (DEH). De la revisión realizada, se excluyen 111 casos y se incluyen 86 al estudio. **(Figura 1)** Además de la recolección por cédula, los datos fueron registrados Microsoft Excel y procesados en *SPSS Statistics v26* para su análisis.

### 10.1. Figura 1. Proceso de selección de muestra



Elaboró: Rubio, V. (2023)

## 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó la prueba de Kolmogorow-Smirnov a todas las variables para determinar el patrón distribución y tipo de análisis, según el tipo de variable. Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron en medias ( $\mu$ ) y desviación estándar (DE), mientras que el valor de  $p$  se obtuvo con la prueba de t-Student para muestras independientes. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (%), el valor de  $p$  se obtuvo a través del análisis con la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró una  $p$  estadísticamente significativa cuando esta fuera  $<0.5$ .

Al observar la diferencia de tamaño entre los grupos y la distribución no paramétrica de la mayoría de las variables, se decidió realizar un modelo de regresión logística binaria y así poder determinar la asociación entre la administración excesiva de corticosteroides con las variables demográficas y clínico-epidemiológicas a través del cálculo del odds ratio (OR). Posteriormente, dichos resultados, se ajustaron en dos modelos con los factores de confusión (sexo, edad, antecedente de cuadro previo por COVID-19, Índice de Kirby, días/ ventilador, IAAS y días de estancia hospitalaria) y para estimar el buen ajuste del modelo de la regresión logística, el Omnibus, -2 logaritmo de verosimilitud, R cuadrado de Cox y Snell y R cuadrado de Nagelkerke evaluaron la prueba. Todos los datos se analizaron con IBM SPSS Statistics – Essentials for Python 26.0 (Tool) (Z125-3301-14) Propiedad de IBM Corp. © *Copyright IBM Corporation* y sus licenciarios 1989, 2019.

## **12. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Esta investigación fue de mínimo riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud. Los comités de Investigación, de ética en investigación y Bioseguridad del Centro Médico Nacional del “20 de Noviembre”, ISSSTE la aprobaron con el No.04-047.2022 y 016.2023. Los datos recabados se mantuvieron de manera confidencial y exclusivamente por los investigadores involucrados. En la recolección de datos personales se siguieron todos los principios que marca la Ley Federal de Protección de datos: licitud, calidad, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se implementaron las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger los datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Toda la información obtenida se utilizó con fines de investigación.

Los investigadores confirmamos que las revisiones de los antecedentes científicos del proyecto justificaron su realización; que contamos con la capacidad para llevarlo a un buen término y nos comprometimos a mantener un estándar científico elevado para obtener información útil para la sociedad salvaguardando, la confidencialidad de los datos personales de todos los participantes del estudio.

Pusimos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objeto y nos conducimos de acuerdo a los estándares éticos aceptados a nacional e internacionalmente según lo establecido en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

No se requirió el consentimiento informado para la participación en este estudio de acuerdo con la legislación nacional y los requisitos institucionales.

## 13. RESULTADOS

### 13.1. Características demográficas

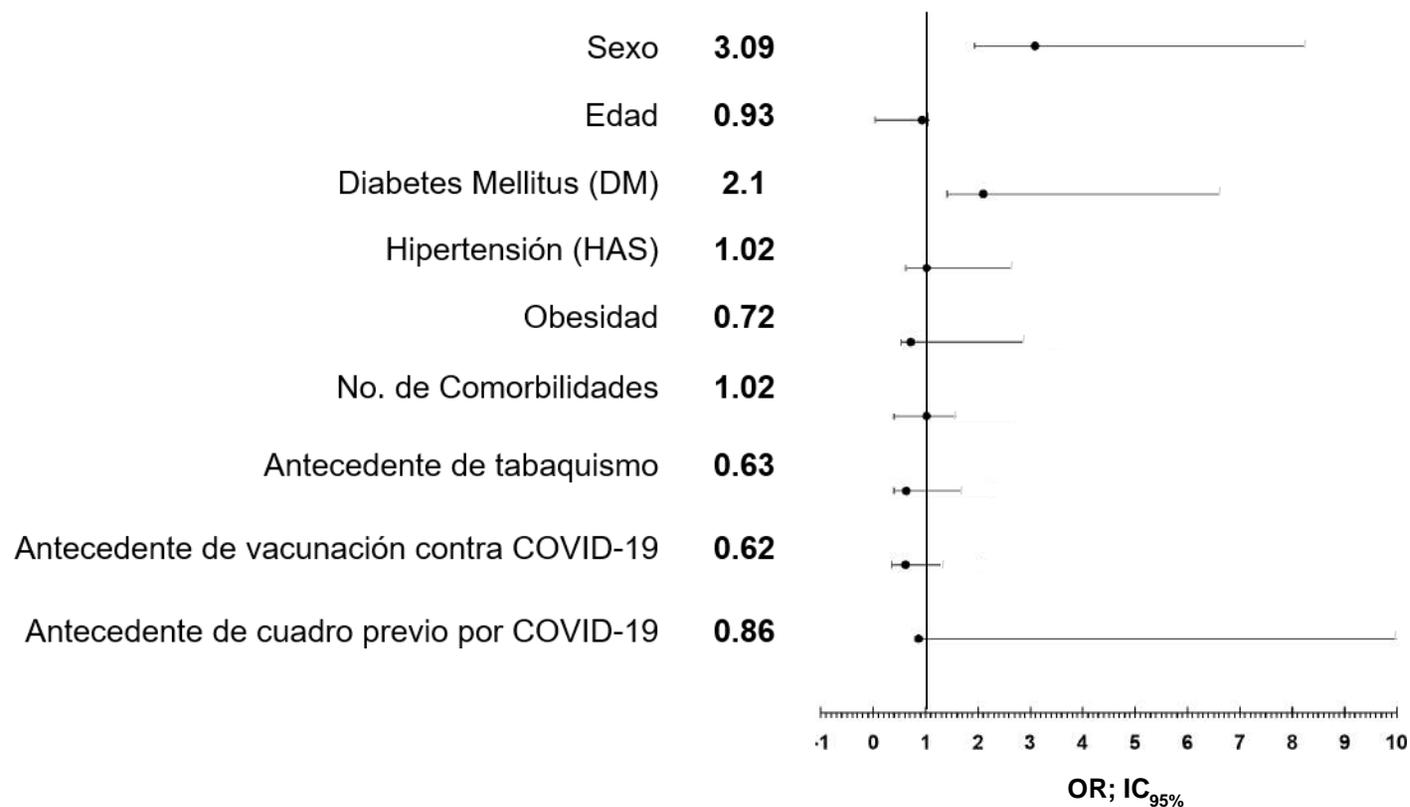
Del total de pacientes incluidos en este estudio el 69.7% fallecieron (n=60) y 30.2% sobrevivieron (n=26), el sexo masculino fue el más prevalente entre los fallecidos (78.3%) con 3 veces el riesgo de morir que el femenino ( $p=0.02$ , OR 3.09, IC<sub>95%</sub> 1.15-8.30). La edad fue estadísticamente significativa al demostrar que tener más de 70 años aumenta el riesgo de morir por administración excesiva de corticosteroides ( $\mu=57.1$  años, DE  $\pm 12.6$ ,  $p=0.003$ , OR<sub>Inversa</sub> 1.07, IC<sub>95%</sub> 0.89-0.97). En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión arterial tuvo una prevalencia del 46.5% ( $p=0.96$ , OR 1.02 IC<sub>95%</sub> 0.40-2.56) mientras que la diabetes mellitus demostró aumentar 2 veces el riesgo de morir, comparado con las otras comorbilidades ( $p=0.19$ , OR 2.10 IC<sub>95%</sub> 0.69-6.39). Al estratificar por número de comorbilidades no se reflejaron cambios significativos en el valor de  $p$  sin embargo, se identificó que el 36.6 % de los fallecidos no refirieron comorbilidades ( $p=0.92$ , IC<sub>95%</sub> 0.62-1.68). Sólo el 16.2% de nuestra población se encontraba vacunada con más de 2 dosis, independientemente del tipo de laboratorio. Los antecedentes por el consumo de tabaco, cuadro previo de COVID-19 y esquema de vacunación contra COVID-19 no resultaron estadísticamente significativos. **(Tabla 3) (Figura 2)**

**13.1.1. Tabla 3.** Perfil demográfico de los pacientes con COVID-19 moderado y grave de muestra total y estratificado por desenlace

Características	Total n=86	Fallecidos n=60	Sobrevivientes n=26	<i>p</i>	OR	IC <sub>95%</sub>
<b>Demográfico</b>						
Sexo n (%)						
Femenino	25 (29.1)	13 (21.6)	12 (46.1)	0.02 <sup>+</sup>	3.09	1.15-8.30
Masculino	61 (70.9)	47 (78.3)	14 (53.8)			
<b>Edad <math>\mu</math> (DE)</b>	57.1(12.6)	59.9 (11.7)	50.6(12.2)	0.003 <sup>^</sup>	0.93	0.89-0.97
<b>Comorbilidades n (%)</b>						
Diabetes Mellitus (DM)	25 (29.1)	20 (33.3)	5 (19.2)	0.19 <sup>+</sup>	2.10	0.69-6.39
Hipertensión (HAS)	40 (46.5)	28 (46.7)	12 (46.2)	0.96 <sup>+</sup>	1.02	0.40-2.56
Obesidad	11 (12.8)	7 (11.7)	4 (15.4)	0.63 <sup>+</sup>	0.72	0.19-2.73
<b>No. de Comorbilidades n (%)</b>						
Sin comorbilidades	30 (34.8)	22 (36.6)	8 (30.7)	0.92 <sup>+</sup>	1.02	0.62-1.68
1	30 (34.8)	20 (33.3)	10 (38.4)			
$\geq 2$	26 (30.2)	18 (30)	8 (30.7)			
<b>Antecedente de tabaquismo n (%)</b>	24 (27.9)	15 (25)	9 (34.6)	0.36 <sup>+</sup>	0.63	0.23-1.70
<b>No. de vacunas aplicadas contra COVID-19 antes de su ingreso hospitalario n (%)</b>						
Sin vacunación	72 (83.7)	48 (60)	24 (92.3)	0.27 <sup>+</sup>	0.62	0.26-1.45
1	5 (5.8)	4 (6.6)	1 (3.8)			
$\geq 2$	9 (10.4)	8(13.3)	1 (3.8)			
<b>Antecedente de cuadro previo por COVID-19 n (%)</b>	3 (3.4)	2 (3.3)	1 (3.8)	0.90 <sup>+</sup>	0.86	0.07-9.94

**Nota:** Las variables cuantitativas se presentan en media ( $\mu$ ) y desviación estándar (DE); las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). <sup>^</sup>Analizado con prueba t-Student para muestras independientes. <sup>+</sup>Analizado con prueba U de Mann-Whitney. *p* estadísticamente significativa cuando es <0.05. El OR (Odds ratio) se obtuvo a través del análisis con regresión logística binaria

**13.1.2. Figura 2.** Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides.



**Figura 2.** Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides. OR: Odds ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza al 95%. Elaboró: Rubio, V. (2023)

### 13.2. Características clínico-epidemiológicas

El 48.8% de la población solicitó atención médica hospitalaria a los 7 días ( $p=0.65$ , OR 1.01, IC<sub>95%</sub> 0.93-1.10). Al ingreso hospitalario, el 73.2% registró un riesgo clínico alto (NEWS 2 mayor a 7 puntos) mientras que el 88.4% presentó un riesgo de mortalidad hospitalaria baja (qSOFA de 0-1 puntos) aunque ninguna escala resultó estadísticamente significativa. **(Tabla 4) (Figura 3)**

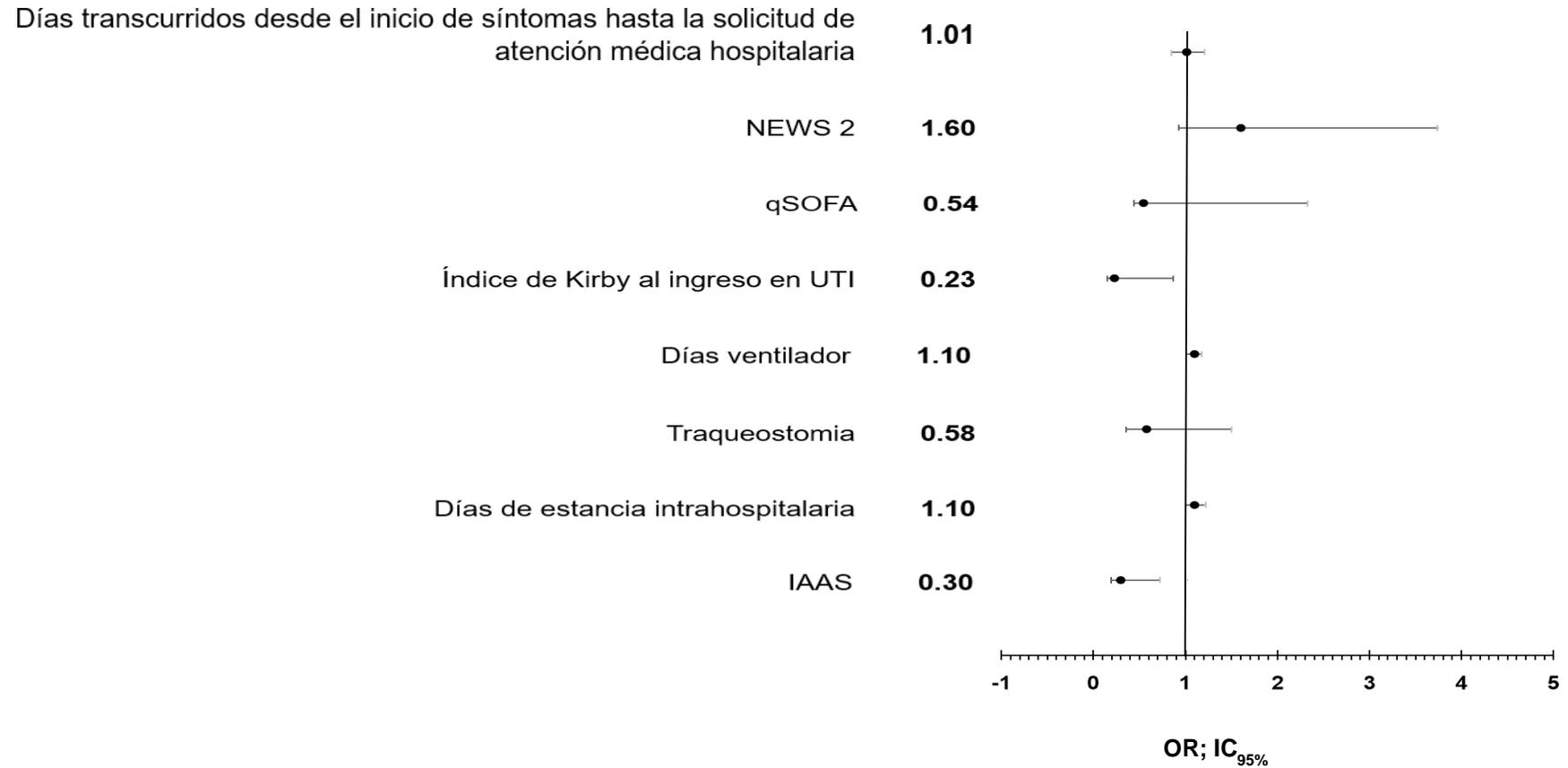
Al ingreso de los pacientes a la UTI, el 54.6% manifestaba síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA) y un índice de Kirby menor a 100 mmHg de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de éstos, el 65% falleció ( $p=0.005$ , OR 0.23, IC<sub>95%</sub> 0.08-0.64). La media de días/ventilador en los pacientes fallecidos fue de 15 días (DE  $\pm 6.6$ ,  $p=0.001$ , OR 1.10, IC<sub>95%</sub> 1.04-1.16). La media de estancia hospitalaria para los sobrevivientes fue de 27 días (DE  $\pm 12$ ,  $p=0.001$ , OR 1.10, IC<sub>95%</sub> 1.04-1.17) y el 42.3% de ellos, desarrollaron infecciones asociadas a cuidados de la salud (IAAS) ( $p=0.02$ , OR 0.30, IC<sub>95%</sub> 0.11-0.84). **(Tabla 4) (Figura 3)**

**13.2.1. Tabla 4.** Perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con COVID-19 moderado y grave de la muestra total y estratificado por desenlace

Características	Total n= 86	Fallecidos n=60	Sobrevivientes n=26	p	OR	IC <sub>95%</sub>
<b>Días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta la solicitud de atención médica hospitalaria</b>						
0-7 días n (%)	42 (48.8)	30 (50)	12 (46.2)	0.65 <sup>+</sup>	1.01	0.93-1.10
8-15 días n (%)	39 (45.4)	26 (43.3)	13 (50)			
>15 días (%)	5 (5.8)	4 (6.7)	1 (3.8)			
<b>Escalas de riesgo al ingreso hospitalario</b>						
<b>NEWS 2 n (%)</b>						
0-4 puntos (Riesgo clínico bajo)	6 (6.9)	4 (6.6)	2 (7.6)	0.28 <sup>+</sup>	1.60	0.67-3.80
5-6 puntos (Riesgo clínico medio)	17 (19.7)	15 (25)	2 (7.6)			
≥7 puntos (Riesgo clínico alto)	63 (73.2)	41 (68.3)	21 (80.7)			
<b>qSOFA n (%)</b>						
0-1 puntos (Bajo riesgo de mortalidad hospitalaria)	76 (88.4)	52 (86.6)	24 (92.3)	0.45 <sup>+</sup>	0.54	0.10-2.74
2-3 puntos (Alto riesgo de mortalidad hospitalaria)	10 (11.6)	8 (13.3)	2 (7.6)			
<b>Índice de Kirby (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) al ingreso en UTI n (%)</b>						
100-200 (SDRA moderado)	39 (45.3)	21 (35)	18 (69.2)	0.005 <sup>+</sup>	0.23	0.08-0.64
<100 (SDRA grave)	47 (54.6)	39 (65)	8 (30.7)			
<b>Días ventilador μ (DE)</b>	17 (9.7)	15 (6.6)	23.2 (13)	0.001 <sup>+</sup>	1.10	1.04-1.16
<b>Traqueostomía n (%)</b>	29 (33.7)	18 (30)	11 (42.3)	0.27 <sup>+</sup>	0.58	0.22-1.51
<b>Días de estancia intrahospitalaria μ (DE)</b>	21 (9.1)	19 (6.5)	27 (12)	0.001 <sup>+</sup>	1.10	1.04-1.17
<b>Infecciones asociadas a cuidados de la Salud (IAAS) n (%)</b>	22 (25.5)	11 (18.3)	11(42.3)	0.02 <sup>+</sup>	0.30	0.11-0.84

**Nota:** Las variables cuantitativas se presentan en media (μ) y desviación estándar (DE); las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). \*Analizado con prueba t-Student para muestras independientes. +Analizado con prueba U de Mann-Whitney. p estadísticamente significativa cuando es <0.05. El OR (Odds ratio) se obtuvo a través del análisis con regresión logística binaria

**13.2.2. Figura 3.** Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides



**Figura 3.** Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides. OR: Odds ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza al 95%.  
Elaboró: Rubio, V. (2023)

### 13.3. Características de la administración de corticosteroides

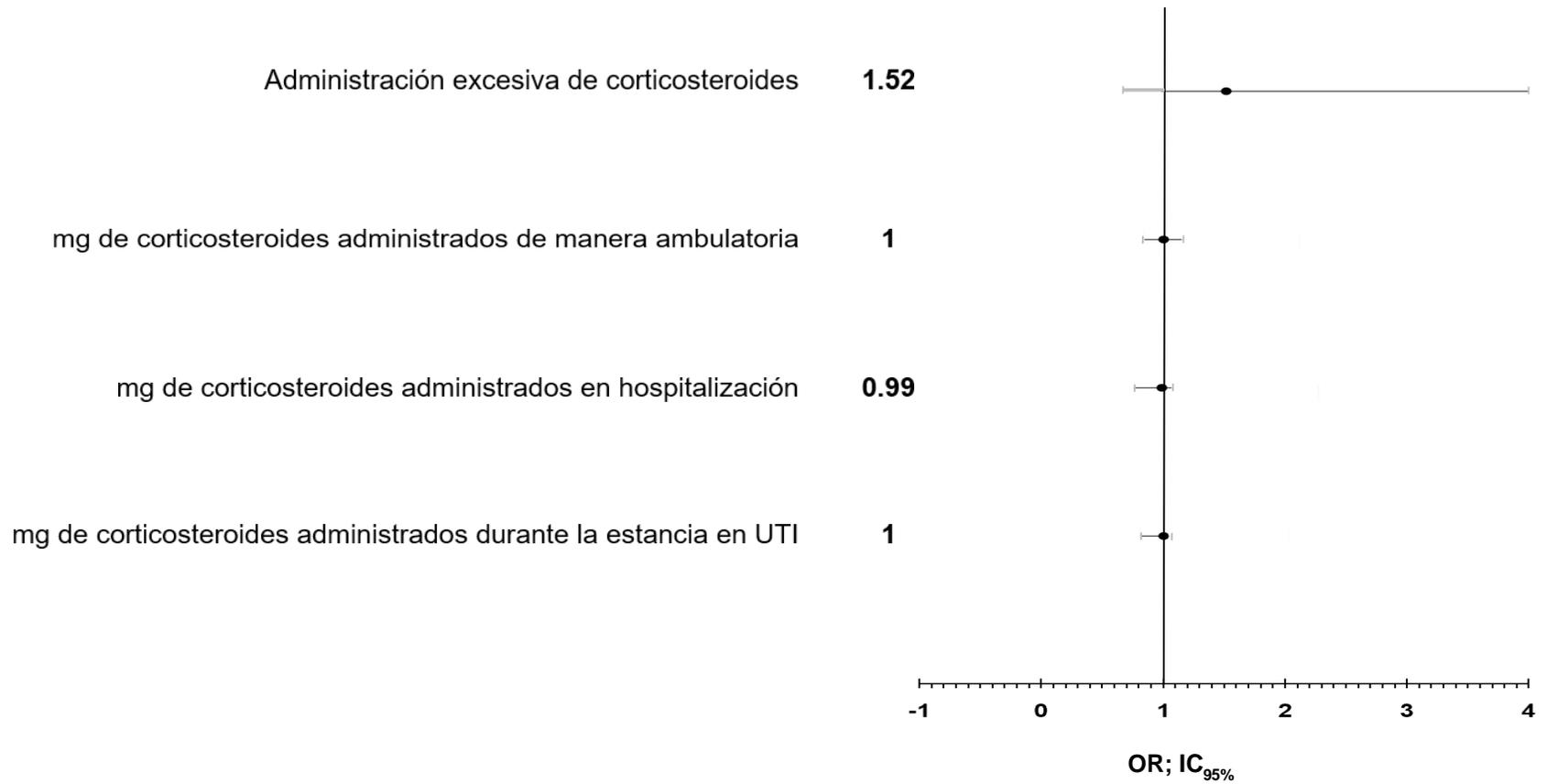
La dosis mínima y máxima de corticosteroides administrada desde el inicio de síntomas hasta su egreso hospitalario fue de 48 mg y 624 mg respectivamente, con una media de 173.4 mg. El 56.6% de los fallecidos estuvieron expuestos a administración excesiva de corticosteroides versus el 46.1% de los sobrevivientes, sin resultar estadísticamente significativo ( $p=0.37$ , IC<sub>95%</sub> 0.60-3.84). La dosis de corticosteroides administrada de manera hospitalaria antes del ingreso a la UTI fue de 6 a 66 mg en el 76.5% de los sobrevivientes; mientras que en la UTI el 57.6% de los sobrevivientes recibió más de 128 mg de corticosteroides ( $p=0.54$ , OR 1, IC<sub>95%</sub> 0.99-1). **(Tabla 5) (Figura 4) (Gráfico 1)**

**13.3.1. Tabla 5.** Administración de corticosteroides en los pacientes con COVID- 19 moderado y grave de la muestra total y estratificado por desenlace

Características	Total n= 86	Fallecidos n=60	Sobrevivientes n=26	<i>p</i>	OR	IC <sub>95%</sub>
<b>Administración excesiva de corticosteroides n(%)</b>						
Si	46 (53.4)	34 (56.6)	12 (46.1)	0.37*	1.52	0.60-3.84
No	40 (46.5)	26 (43.3)	14 (53.8)			
<b>Miligramos (mg) de corticosteroides administrados de manera ambulatoria n(%)</b>						
0 mg	51 (59.3)	35 (58.3)	16 (61.5)	0.23*	1	0.99-1.02
8-40 mg	27 (31.4)	18 (30)	9 (34.6)			
>40 mg	8 (9.3)	7 (11.7)	1 (3.8)			
<b>mg de corticosteroides administrados en hospitalización n(%)</b>						
0 mg	13 (15.1)	9 (15)	4 (15.3)	0.51*	0.99	0.98-1
6-66 mg	63 (73.2)	43 (71.6)	20 (76.9)			
>66 mg	10 (11.6)	8 (13.3)	2 (7.6)			
<b>mg de corticosteroides administrados durante la estancia en la UTI n(%)</b>						
8-67 mg	36 (41.8)	29 (48.3)	7 (26.9)	0.54*	1	0.99-1
68-127 mg	11 (12.7)	7 (11.6)	4 (15.3)			
>128 mg	39 (45.3)	24 (40)	15 (57.6)			

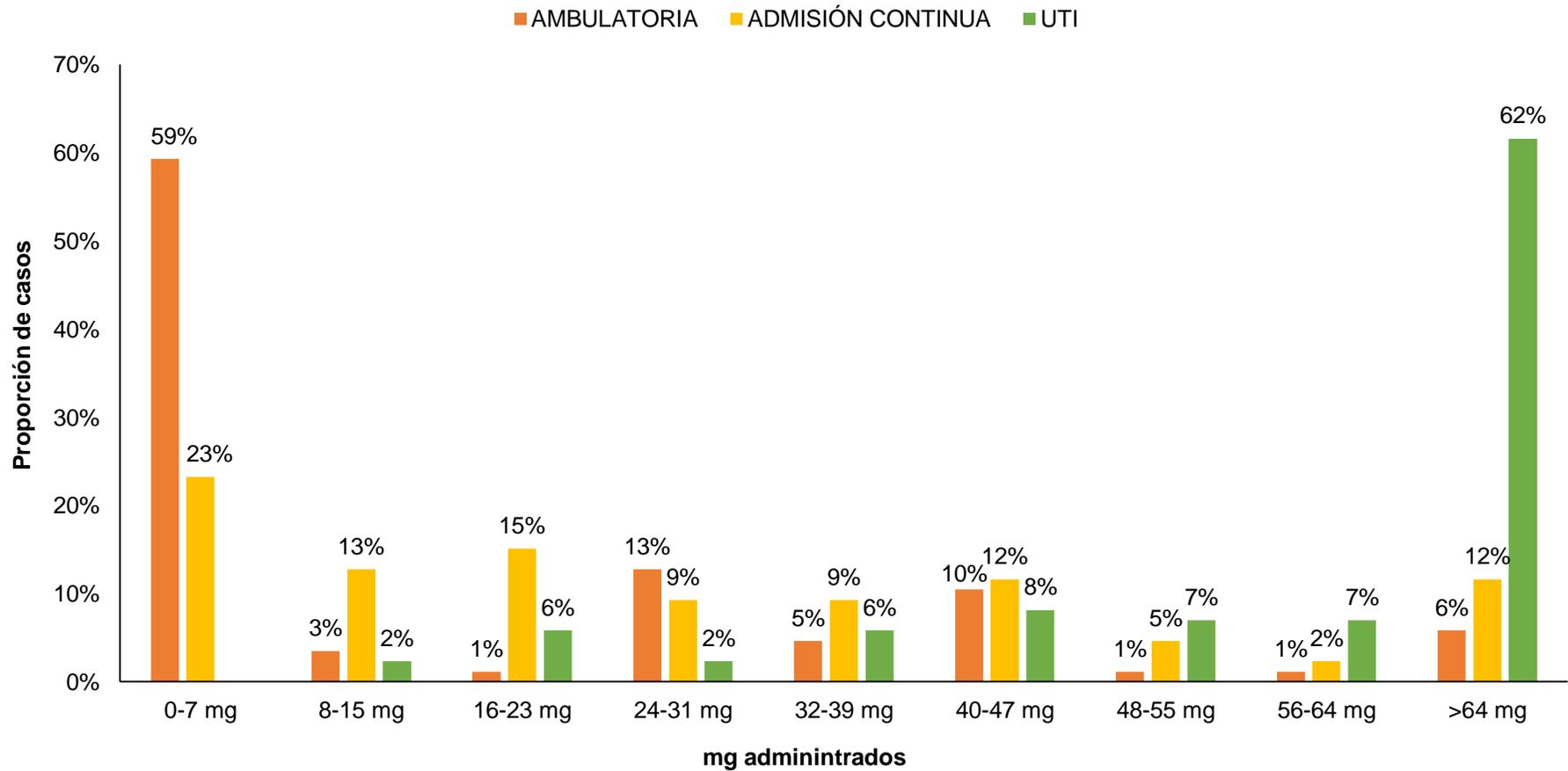
**Nota:** Las variables se presentan en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). \*Analizado con prueba U de Mann-Whitney. *p* estadísticamente significativa cuando es <0.05. El OR (Odds ratio) se obtuvo a través del análisis con regresión logística binaria

**13.3.2. Figura 4. Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides**



**Figura 4.** Factores asociados con la mortalidad por administración excesiva de corticosteroides. OR: Odds ratio; IC<sub>95%</sub>: Intervalo de confianza al 95%. Elaboró: Rubio, V. (2023)

**13.3.3. Gráfico 1.** Proporción de casos con COVID-19 moderado a grave según los miligramos de corticosteroides administrados antes y durante su estancia hospitalaria



**Gráfico 1.** Proporción de casos con COVID-19 moderado a grave según los miligramos de corticosteroides antes y durante su estancia hospitalaria. Elaboró: Rubio, V. (2023)

### 13.4. Modelos de ajuste asociados a la administración excesiva de corticosteroides y el desenlace

El riesgo de morir tras la administración excesiva de corticosteroides fue de 1.5 veces. Mientras que, al realizar el primer ajuste por edad y sexo, éste incrementó a 2.4 veces (Modelo 1) ( $p=0.10$ ,  $IC_{95\%}$  0.82-7.44) no obstante, al agregar al modelo 1 el número de comorbilidades, el antecedente de cuadro previo por COVID-19 y grado de SDRA, este disminuyó a 1.9 veces ( $p=0.28$ ,  $IC_{95\%}$  0.59-6.20). **(Tabla 6)**

**13.4.1. Tabla 6.** Asociación entre la administración excesiva de corticosteroides y desenlace de los pacientes con COVID-19 moderado y severo

Variables	Modelo no ajustado		Modelo 1		Modelo 2	
	OR	IC <sub>95%</sub>	OR	IC <sub>95%</sub>	OR	IC <sub>95%</sub>
Exceso de corticosteroides	1.52	0.60-3.84	2.47	0.82-7.44	1.91	0.59-6.20
Edad	0.93	0.89-0.97	0.93	0.88-0.97	0.92	0.87-0.97
Sexo	3.09	1.15-8.30	4.95	1.54-15.91	4.80	1.41-16.28
Número de comorbilidades	1.02	0.62-1.68	-	-	1.33	0.71-2.50
Cuadro previo por COVID-19	0.86	0.07-9.94	-	-	0.34	0.02-4.79
Índice de Kirby	0.23	0.08-0.64	-	-	0.21	0.68-0.70

**Nota:** Modelo 1 ajustado por edad y sexo. Modelo 2 ajustado por edad, sexo, número de comorbilidades antecedente de cuadro previo por COVID-19 e Índice de Kirby.

## 14. ANÁLISIS

Este estudio evaluó el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides en pacientes mexicanos que fueron hospitalizados e ingresados a terapia intermedia de un hospital de tercer nivel, por COVID-19 moderado y grave, sin llegar a demostrar un riesgo significativo así como sucedió al otro lado del mundo con el ensayo *RECOVERY* de *Collaborate Group*<sup>[10]</sup> el cual, comparó el efecto de 20mg diarios de dexametasona durante 5 días, seguidos de dexametasona 10mg durante 5 días o hasta el egreso, en pacientes adultos que habían ingresado al hospital por COVID-19 moderado con un grupo de pacientes a quien se le administró la dosis recomendada de corticosteroides<sup>[10]</sup> reportando que, el 19% de los pacientes con COVID-19 moderado expuestos a 150mg de corticosteroides fallecieron mientras que en nuestro estudio, casi el doble de los pacientes con COVID-19 moderado (35%) falleció tras una exposición media a 93.5mg, una mínima de 24.2mg y una máxima de 327.5mg de corticosteroides durante sus primeros 10 días de estancia hospitalaria. Además, nuestro estudio encontró que el 65% de los pacientes fallecidos con COVID-19 grave fueron expuestos a una dosis media de corticosteroides de 90.2mg; una mínima de 20mg y una máxima de 253.8mg.

En un estudio realizado en América central, se compararon las dosis bajas (8mg) versus las dosis altas (24mg) de corticosteroides y encontraron que a dosis altas existe un riesgo de mortalidad crudo de 2.9 y de 5.18 al ajustarlo por edad, sexo, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, uso de Remdesivir, uso de Tocilizumab y uso de interferón.<sup>[11]</sup> Por nuestra parte, tanto el riesgo de mortalidad crudo (1.5), como el riesgo obtenido en los dos modelos de ajuste: por edad y sexo (2.4); y por número de comorbilidades, antecedente de cuadro previo de COVID-19 e índice de Kirby al ingresar a la UTI (1.9) no fueron suficientes para comprobar nuestra hipótesis.

En cuanto al tamaño de muestra y por el tipo de estudio, el ensayo *RECOVERY*<sup>[10]</sup> fue el que mayor tamaño de muestra tuvo para la administración de dosis altas de corticosteroides (659 participantes), mientras que en el estudio de Montalván<sup>[11]</sup> y el nuestro, la población fue muy similar con 81 y 86 pacientes respectivamente, sin embargo, la distribución de grupos difirió ya que Montalván tuvo una distribución homogénea con 40 y 41 pacientes expuestos a dosis altas y bajas, mientras que en nuestro estudio fue de 60 y 26 pacientes expuestos a dosis altas que fallecieron y sobrevivieron respectivamente.

Las características demográficas, tanto en los estudios referidos, como en el nuestro, el sexo masculino fue el más prevalente; la media de edad fue muy similar, 61.1 años, 57.4 años y 57.1 años respectivamente. La prevalencia de hipertensión arterial coincide sólo con los resultados de Montalván<sup>[11]</sup>, y la diabetes mellitus no pudo considerarse como un riesgo de mortalidad en nuestro estudio, mientras que en el ensayo *RECOVERY* de *Collaborate Group*<sup>[10]</sup> este padecimiento sí fue considerado un riesgo de mortalidad. A pesar de que *RECOVERY* fue realizado en población europea; Montalván realizó su estudio en América central y comparte la mayoría de los resultados obtenidos en esta investigación.

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones entre ellas, haber sido unicéntrico; un tamaño de muestra reducido, debido a los criterios rigurosos de selección; y una distribución heterogénea entre grupos, lo que afectó la significancia estadística independientemente de los ajustes realizados

## 15. CONCLUSIONES

No se encontró diferencia significativa en el riesgo de mortalidad por administración excesiva de corticosteroides debido a las limitaciones ya mencionadas, sin embargo, se debe tomar en consideración que, de este estudio, surgen nuevas líneas de investigación, como el identificar el patrón inmunológico en estos estos pacientes a quien se les administro dosis altas de corticosteroides y que no lograron sobrevivir, muy probablemente, debido a la tormenta de citocinas.

La respuesta inmunológica exacerbada o tormenta de citocinas, provocada por la presencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo humano, orillo al personal de salud emplear fármacos inmunosupresores y antiinflamatorios...los corticosteroides, con el único objetivo de salvaguardar la vida del paciente.

Cada día, se conoce un poco más de este virus y surgen nuevos medicamentos que necesitan de tiempo, para confirmar su seguridad de uso, en tanto que, la COVID-19 llegó para quedarse y evolucionar entre nosotros.

## 16. REFERENCIAS

1. Bustos, J. A. (2010). Familia *Coronaviridae*. In Microbiología: bacteriología y virología (pp. 594-606). Méndez Editores.
2. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses. Genome Structure, replication and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), p. 418–423. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
3. Secretaría de Salud. (2022). Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. *Coronavirus – gob.mx*. Revisado el 23 marzo 2022, de: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/01/2022.01.12-Lineamiento\\_VE\\_ERV\\_DGE.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/01/2022.01.12-Lineamiento_VE_ERV_DGE.pdf)
4. Secretaría de Salud. (2021). Guía Clínica para el Tratamiento de la COVID-19. *Coronavirus–gob.mx*:[https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03.pdf)
5. Alcock, J., & Masters, A. (2021). Cytokine storms, evolution and COVID-19. *Evolution, medicine, and public health*, 9(1), p. 83–92. <https://doi.org/10.1093/emph/eoab005>
6. Carrillo, R. E., Sánchez, M. J. Z., Medveczky, N. O., & Carrillo, D. M. C. (2018). Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Medicina Interna de México*, 34(4), p. 594-600. Disponible en: <https://10.24245/mim.v34i4.2092>
7. Liu, J., Zhang, S., Dong, X., et al. (2020). Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 130(12), p. 6417-6428. DOI: 10.1172/JCI140617

8. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. (2020). Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19. *JAMA*, 324(13), p. 1330-1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., et al. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(8), 693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
10. RECOVERY Collaborative Group, (2023). Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. Vol. 401, Issue 10387, p. 1499-1507. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00510-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00510-X)
11. Montalván, E., Chambergo, D., Rodríguez, A. et al. (2023). High-Dose vs. Low-Dose Dexamethasone in Patients with COVID-19: A Cohort Study in Rural Central America. *Journal of acute medicine*, 13(1), p. 36–40. [https://doi.org/10.6705/j.jacme.202303\\_13\(1\).0005](https://doi.org/10.6705/j.jacme.202303_13(1).0005)
12. Our World in Data. (2022). Coronavirus (COVID-19) *Vaccinations*. Revisado 04 abril 2022, de: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=MEX>

## 17. ANEXO

### 17.1. Anexo 1. Cédula de recolección de datos



GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

#### CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN "RIESGO DE MORTALIDAD POR ADMINISTRACION EXCESIVA DE CORTICOSTEROIDES CON COVID-19 MODERADO Y GRAVE

No.	_____				
Edad	_____				
Sexo	0	1			
Lugar de residencia	1	2	3		
Estado civil	1	2	3	4	5
Ocupación	1	2	3	4	
Derechohabiencia	1	2			
Comorbilidades					
Diabetes Mellitus	1	2			
Hipertensión arterial	1	2			
Obesidad	1	2			
Insuficiencia Renal	1	2			
No. de comorbilidades	1	2	3	4	
Antecedente de tabaquismo	1	2			
Antecedente de vacunación contra COVID-19	1	2			
No. de dosis contra COVID-19	_____				
Laboratorio	1	2	3	4	5
Antecedente de cuadro previo de COVID-19	1	2			
Puntaje NEWS 2	_____				
Puntaje qSOFA	_____				
Índice de Kirby	_____				
mmHg de PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	_____				
Grado	2	3			
Días de estancia hospitalaria	_____				
IAAS	1	2			
Ventilación mecánica asistida	1	2			
Días de VMA	_____				
Traqueostomía	1	2			
mg de dexametasona o equivalentes previo al ingreso hospitalario	_____				
mg de dexametasona o equivalentes durante triage, MI o ACA	_____				
mg de dexametasona o equivalentes en la UTI	_____				
Defunción	1	2			