



UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

**“PULSOS DE METILPREDNISOLONA EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19
GRAVE Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA, DURANTE
EL PERIODO DE DICIEMBRE 2020 A MARZO DE 2021”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

EMMANUEL CASTAÑEDA ORDUÑA

M.C. ESP. JAVIER HERNÁNDEZ ROMERO
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

MTRA. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTOR METODOLÓGICO DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, 20 OCTUBRE 2023

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“PULSOS DE METILPREDNISOLONA EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19 GRAVE Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA, DURANTE EL PERIODO DE DICIEMBRE 2020 A MARZO DE 2021”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

EMMANUEL CASTAÑEDA ORDUÑA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2023

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ENRIQUE ESPINOSA AQUINO
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

MTRA. S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA DE SALUD

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. HIPÓLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. JAVIER HERNANDEZ ROMERO
MEDICO ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL



Enrique Espinosa Aquino

Luis Carlos Romero Quezada

María Teresa Sosa Lozada

Claudia Teresa Solano Pérez



Antonio Vazquez Negrete

Sergio López de Nava y Villasana

Hipólito Roman Nava Chapa

Javier Hernandez Romero

SECRETARÍA DE SALUD
DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación



Hospital General de Pachuca

¡Vacunar a niñas y niños, evita la poliomielitis!

Dependencia:	Secretaria de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área generadora:	Departamento de Investigación
No. de Oficio:	185/2023

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 18 de octubre del 2023.

M.C. Emmanuel Castañeda Orduña
Especialidad en Medicina Interna

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

Pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave y su relación con la mortalidad en pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021

El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal**.

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Vobo

Dr. Sergio López de Nava y Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación



DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Hipólito Román Nava Chapa.- Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna
Dr. Javier Hernández Romero.- Especialista en Neumología y Director de Trabajo Terminal.

Pachuca - Tulancingo 101, Col. Ciudad de los Niños,
Pachuca de Soto, Hgo., C. P. 42070
Tel.: 01 (771) 713 4649
www.hidalgo.gob.mx Carr

ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
Resumen	1
Abstract	2
II. Justificación	18
III. Planteamiento Del Problema	19
III.1 Pregunta De Investigación	19
IV. Objetivos	20
IV.1 Objetivo General	20
IV. 2 Objetivos Específicos	20
V. Hipótesis	21
VI. Metodología	21
VI.1 Diseño Del Estudio	21
VI.2 Selección De La Población	21
VI.2.1. Criterios De Inclusión	21
VI.2.2 Criterios De Exclusión	22
VI.2.3 Criterios De Eliminación	22
VII. Marco Muestral	23
VII.1 Tamaño De La Muestra	23
VII.2. Muestreo	24
VIII. Definición Operacional De Variables	24
IX. Intrumentos De Recolección	28
X. Aspectos Éticos	30
XI. Análisis Estadístico.	31
XII. Resultados	32
XIII. Discusión	40
XIV. Conclusiones	42
XV. Referencias	43
XVI. Anexos	50

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Sexo de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca	33
Figura 2. Manejo de los pacientes con COVID- 19 en el Hospital General de Pachuca	34
Figura 3. Comorbilidades en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca	34
Figura 4. Hipertensión en pacientes con COVID- 19 del Hospital General de Pachuca	35
Figura 5. Diabetes mellitus en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca	35
Figura 6. Obesidad en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca	36
Figura 7. Enfermedades pulmonares en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca	36
Figura 8. Clasificación CO-RADS en pacientes con COVID-19 en el hospital general de Pachuca	37
Figura 9. Patrón tomográfico en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca	38
Figura 10. Pacientes no sobrevivientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca	38

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Variables.	24
Tabla 2. Medidas de las variables cuantitativas de pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca	32
Tabla 3. Grupos de edad de pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca	33
Tabla 4 Uso de metilprednisolona comparado con dexametasona y prednisolona y su relación con pacientes no sobrevivientes	39
Tabla 5 Prueba t student de las variables días de estancia hospitalaria, SpO2/FiO2 al ingreso, SpO2/FiO2 al egreso y días de intubación	39

ABREVIATURAS

GC. Glucocorticoides

MPD. Metilprednisolona

DXM. Dexametasona

COVID-19. Coronavirus disease 2019

UCI. Unidad de cuidados intensivos

ARN. Ácido ribonucleico

IL. Interleucina

MCP-1. Proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1

IFN. Interferon

TNF. Factor de necrosis tumoral

MIP-1 α . Proteína inflamatoria de macrófagos- α

CD. Cluster de diferenciación

SDRA. Síndrome de Distres Respiratorio Agudo

PaO₂. Presión parcial de oxígeno

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno

SpO₂. Saturación parcial de oxígeno

VM. Ventilación Mecánica

PCR-RT. Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real

ELISA. Enzimoimmunoanálisis de adsorción

EFL. Ensayos de Flujo Lateral

TAC. Tomografía axial computada

OMS. Organización Mundial de la Salud

NAC. Neumonía adquirida en la comunidad

DD. Dímero D

PCR. Proteína C Reactiva

DHL. Deshidrogenasa Láctica

SoC. Standar of care

RESUMEN

Antecedentes: No existen agentes de tratamiento determinado para la COVID-19 grave. El tratamiento dependerá de la gravedad de la presentación. En el caso de enfermedad que requiere hospitalización, está indicado la administración de corticoesteroides. La metilprednisolona (MPD) es un fármaco con una actividad antiinflamatoria 5 veces mayor que la hidrocortisona y prednisolona respectivamente, con una menor actividad mineralocorticoide, con una vida media de 12-36 horas. Se consideran dosis altas 1-2 mg/kg/día y en algunas enfermedades, principalmente autoinmunes se han utilizado los llamados pulsos (dosis 500 mg-1 gr/día) generalmente administrados en un lapso de 3-5 días que pueden reducir la inflamación del sistema respiratorio en pacientes con COVID-19.

Objetivo: Determinar si los pulsos de Metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave se relaciona con la mortalidad de pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021 **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, analítico, y retrolectivo. Se analizaron 125 expedientes de pacientes internados durante el periodo de diciembre 2020 a marzo 2021. **Resultados:** La edad promedio fue de 55.45 años, predominó el sexo femenino 75/60%, la letalidad general fue de 44%, la letalidad en el grupo de metilprednisolona fue de 16%, la mortalidad en el grupo de metilprednisolona no presentó significancia estadística (OR 1.24 IC95% 0.591-2.628 p 0.562), los días de estancia hospitalaria, SpO₂/FiO₂ al ingreso y el egreso del paciente y los días de intubación no se asociaron al uso de metilprednisolona (p 0.895, p 0.073, p 0.710, p 0.860 respectivamente). **Conclusiones:** La metilprednisolona no se asocia a la disminución de la mortalidad, no se demostró asociación con los días de estancia hospitalaria, SpO₂/FiO₂ al ingreso y egreso y días de intubación en los pacientes que fueron manejados con metilprednisolona comparados con los que fueron manejados con dexametasona y prednisolona.

Palabras claves: Neumonía, COVID-19, metilprednisolona, mortalidad

ABSTRACT

Background: There are no certain treatment agents for severe COVID-19. Treatment will depend on the severity of the presentation. In the case of disease requiring hospitalization, corticosteroids are indicated. Methylprednisolone (MPD) is a drug with 5 times greater anti-inflammatory activity than hydrocortisone and prednisolone respectively, with less mineralocorticoid activity, with a half-life of 12-36 hours. High doses are considered 1-2 mg/kg/day and in some diseases, mainly autoimmune, so-called pulses (doses 500 mg-1 g/day) have been used, generally administered within 3-5 days, which can reduce inflammation of the respiratory system in patients with COVID-19.

Objective: To determine whether methylprednisolone pulses in the treatment of severe COVID-19 is related to mortality in patients of Internal Medicine of the General Hospital of Pachuca, during the period from December 2020 to March 2021

Material and methods: A cross-sectional, analytical, and retrolective study was performed. We analyzed 125 records of patients admitted during the period from December 2020 to March 2021.

Results: The median age was 55.45 years, female sex predominated 75/60%, overall case fatality was 44%, case fatality in the methylprednisolone group was 16%, mortality in the methylprednisolone group was not statistically significant (OR 1.24 CI95% 0.591-2.628 p 0.562), days of hospital stay, SpO₂/FiO₂ on admission and patient discharge and days of intubation were not associated with the use of methylprednisolone (p 0.895, p 0.073, p 0.710, p 0.860 respectively). **Conclusions:** Methylprednisolone is not associated with decreased mortality, no association was demonstrated with days of hospital stay, SpO₂/FiO₂ on admission and discharge and days of intubation in patients who were managed with methylprednisolone compared to those managed with dexamethasone and prednisolone.

Key words: Pneumonia, COVID-19, methylprednisolone, mortality.

I. MARCO TEÓRICO

Alrededor de un 80% de los pacientes con COVID-19 tienen síntomas leves, pero el resto pueden tener una afectación más grave con desarrollo de neumonía intersticial que puede complicarse con un síndrome de distrés respiratorio agudo, requiriendo ingreso en una Unidad de Cuidados intensivos (UCI) hasta un 5% de los casos.⁽¹⁾ Los pacientes con COVID-19 presenta una respuesta inflamatoria excesiva ocasionada por una liberación incontrolada de citocinas proinflamatorias, definida como tormenta de citocinas, que causa un daño alveolar difuso.⁽²⁾ El tratamiento con glucocorticoides ha sido un tema controvertido en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por un lado, se estima que pueda inhibir el daño tisular al disminuir la respuesta inflamatoria, pero, por otro lado, se teme que frene la inmunidad celular, y empeorar la evolución. ⁽³⁾ Se ha observado un efecto beneficioso de los glucocorticoides en la evolución de los pacientes con COVID-19⁽⁴⁾, pero no en todos se ha encontrado ese mismo beneficio. ^(5,6) Las dosis de glucocorticoides empleadas han sido variadas, y algunos autores apuestan por las dosis en bolos, por tener más efecto sobre la vía de acción denominada no genómica. ^(7,8)

A fines de diciembre de 2019, varios centros de salud locales informaron de grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida que estaban epidemiológicamente vinculados a un mercado mayorista de mariscos y animales húmedos en Wuhan, providencia de Hubei, China. ⁽⁹⁾ Se determinó que el agente etiológico es un nuevo coronavirus, nombrado SARS-CoV-2. Se trata del tercer betacoronavirus que causa un brote en humanos en lo que va del siglo, anteriormente el SARS-CoV en 2003 y el MERS-CoV en 2012. ⁽¹⁰⁾ Esta clase de virus puede causar enfermedades en animales y en humanos que pueden ser respiratorias como un resfriado común y algunas infecciones más graves que pueden llegar incluso a ser fatales. ⁽¹¹⁾

Las primeras descripciones de la enfermedad desarrollada por el SARS-CoV-2, actualmente llamada COVID-19, fueron realizadas en 41 pacientes de Wuhan, China. Dichos pacientes desarrollaron como síntomas principales fiebre, tos, mialgias, fatiga, y como síntomas menos comunes cefalea, hemoptisis y diarrea. Todos los pacientes presentaron neumonía y aproximadamente la mitad desarrolló disnea, 13 de ellos requirieron de estancia en unidad de cuidados intensivos y 6 de murieron. ⁽¹²⁾

En las formas graves de COVID-19 existe mayor riesgo de complicaciones como neumonía, que requiere internamiento y, en algunos casos, soporte de vida. Las formas severas de COVID-19 también presentan mayor riesgo de muerte. La edad avanzada, la obesidad, la diabetes y la hipertensión son factores de riesgo para la progresión a etapas graves de la enfermedad. ⁽¹³⁾

Características del virus y fisiopatología

El SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a un subgrupo de virus de la familia coronaviridae que contiene ARN de cadena única helicoidal empaquetado. Su genoma codifica para 29 proteínas involucradas en la infección replicación y proceso de ensamblaje del virión. Las proteínas más importantes son la proteína N de nucleocapside, la proteína M de membrana, la proteína E (participa en el ensamblaje viral) y la proteína S (implicada en la penetración del virus a células huésped). ⁽¹⁴⁾

El virus puede ser transmitido de humano a humano través de gotitas respiratorias, contacto directo con pacientes enfermos y aerosoles. Una vez que se encuentra dentro del cuerpo, el virus en los receptores del huésped y entra a las células a través de endocitosis o fusión de la membrana. ⁽¹⁵⁾ Una vez que el virus ingresa a las células del epitelio pulmonar alveolar libera su material genético. En las células huésped, el virus inicia su replicación y formación una cadena negativa de ARN a través de la ARN polimerasa. Esta nueva cadena negativa de ARN sirve para formar nuevas cadenas positivas de ARN las cuales sintetizarán las nuevas proteínas

dentro del citoplasma celular. La proteína N se une al nuevo material genético y la proteína M se encarga de su integración en el retículo endoplásmico. Las nuevas partículas virales son transportadas a la membrana celular y expulsadas al espacio extracelular mediante exocitosis, con lo cual inician una rápida invasión al tejido epitelial adyacente. Durante esta fase (infección temprana) la enfermedad puede cursar asintomática o con síntomas leves. ⁽¹⁶⁾

El virus se disemina rápidamente al tracto respiratorio, (fase pulmonar) una vez que invade los neumocitos tipo 2, inicia la liberación de diferentes citocinas y marcadores inflamatorios como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12), TNF- α , IFN- λ e IFN- β , proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1) y E (MIP-1 α). Esta “tormenta de citocinas” (fase hiperinflamatoria) provoca quimiotaxis de neutrófilos, linfocitos CD4 y CD8, que invaden el tejido pulmonar para combatir el virus, pero también son responsables de la inflamación y daño pulmonar. El daño celular provoca apoptosis de los neumocitos, que conlleva a mayor liberación de partículas virales, pérdida del epitelio pulmonar alveolar que culmina con síndrome de distrés respiratorio (SDRA). ^(17,18)

Espectro clínico del COVID-19

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad son fiebre (84.2%), tos (73.5%), disnea (57.6%) y astenia (43.6%). Los pacientes presentan con menor frecuencia anosmia, disgeusia e hiporexia. Dentro de las manifestaciones gastrointestinales, la principal es la diarrea. ⁽¹⁹⁾ El espectro de manifestaciones se clasifica:

Asintomática o preasintomática: Un porcentaje de los enfermos puede permanecer asintomático, aunque pueden presentar algunas manifestaciones radiológicas.

Leve: Pacientes que presentan síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, odinofagia, cefalea, mialgias, diarrea, pérdida del gusto y olfato) pero sin dificultad respiratoria ni alteraciones imagenológicas.

Moderada: Pacientes con evidencia de afectación al aparato respiratorio bajo por imagen y que presentan saturación de oxígeno >94% al aire ambiente.

Grave: Pacientes con saturación de oxígeno <94% al aire ambiente, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) <300 mm Hg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares > 50%.

Crítica: Pacientes con insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o falla orgánica múltiple. ⁽²⁰⁾ El diagnóstico de la enfermedad por pruebas de laboratorio, se realiza con distintos métodos de detección. Entre ellos; la detección de genes virales por PCR-RT, detección de anticuerpos (IgG o IgM) por ELISA y EFL (Ensayos de Flujo Lateral) y detección de antígenos también por métodos de ELISA y EFL. Cada uno de los anteriores con distinta sensibilidad y especificidad, por lo que, hasta hoy, se ha manejado como Goldstandar la PCR-RT. ⁽²¹⁾ Las pruebas de imagen tienen un papel importante en la detección, evolución de la infección, manejo y pronóstico de estos pacientes, pudiendo utilizarse desde radiografías hasta Tomografía Axial Computada (TAC), siendo ésta última, la que tiene mayor sensibilidad. Se han propuesto y utilizado distintas escalas para definir el diagnóstico y severidad, para lo primero, la más adoptada a nivel mundial es la escala de CO-RADS, la cual se basa en la presencia o ausencia de datos típicos, indeterminados o atípicos, es escala de sospecha de cinco puntos, desde muy bajo (CO-RADS 1) hasta muy alto (CO-RADS 5).

Para determinar la gravedad y pronóstico existen distintas escalas, basadas en la extensión de daño por cada lóbulo pulmonar, asignando un puntaje (0-5) para un total de 25 puntos. De acuerdo a los patrones tomográficos, también podemos estadificar la evolución de la infección, encontrando en la fase inicial (0-4 días) predominio de imágenes en vidrio deslustrado (patrón A), en la fase de progresión (5-8 días) predominio de vidrio deslustrado y puede aparecer patrón de empedrado (Patrón B); en la fase de pico (9-13 días) predominan áreas de imágenes de

consolidación pulmonar (Patrón C) y en la fase de resolución (>14 días) disminución de las opacidades antes mencionadas. ⁽²²⁾

Tratamiento con glucocorticoides

El tratamiento de COVID-19, dependerá de la gravedad de la presentación. En el caso de enfermedad grave que requiere hospitalización, está indicado la administración de corticoesteroides, remdesivir o combinación de ambos fármacos y en casos con incremento rápido de requerimiento de oxígeno e inflamación sistémica se puede agregar baricitinib o tocilizumab. Existen otras terapias complementarias, que incluyen el uso posición prono en paciente despierto, profilaxis antitrombótica. Intervenciones médicas que no han demostrado incrementar la sobrevida de los pacientes con COVID-19, se encuentran hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, suplementos vitamínicos, uso rutinario de anticoagulantes y corticoesteroides. ⁽²³⁻²⁵⁾

Los glucocorticoides (GC) son un grupo de fármacos, con actividad biológica similar al cortisol, utilizados principalmente por sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores. Existen distintos análogos de los glucocorticoides, cada uno con propiedades farmacológicas distintas, que incluyen solubilidad en grasas, vida media y actividad mineralocorticoide. En general los análogos sintéticos (prednisona, metilprednisolona, dexametasona, fluticasona, budesonide) tienen mayor potencia inmunosupresora, con una mínima actividad mineralocorticoide. Durante la inflamación, los GC disminuyen la liberación de citocinas, prostaglandina E2 y leucotrieno B4, inhiben la expresión de E-selectina, citocinas e integrinas que participan en el reclutamiento de leucocitos, se encargan de la diferenciación de macrófagos activados que inducen apoptosis de polimorfonucleares y secretan citocinas anti-inflamatorias, inhiben la activación de linfocitos T. Las principales limitantes del uso de GC, son sus efectos adversos (inmunosupresión, hipertensión, diabetes, supresión suprarrenal, Síndrome Cushing, neuropatía, osteoporosis, miopatía, alteraciones del ritmo circadiano) las cuales se presentan generalmente a dosis altas y por tiempos prolongados. ⁽²⁶⁻²⁸⁾

Dosis del tratamiento con metilprednisolona

La MPD es un fármaco con una actividad anti-inflamatoria 5 veces mayor que la hidrocortisona y prednisolona respectivamente, con una menor actividad mineralocorticoide, con una vida media de 12-36 horas. Se consideran dosis altas 1-2 mg/kg/día y en algunas enfermedades, principalmente autoinmunes se han utilizado los llamados pulsos (dosis 500 mg-1 gr/día) generalmente administrados en un lapso de 3-5 días. ⁽²⁹⁾

Antecedentes

La COVID-19 se extendió por el territorio asiático y posteriormente a otros continentes. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró un estado de emergencia internacional. Finalmente, el 11 de marzo de 2020, la enfermedad cumplió con las características necesarias para declararse pandemia. ⁽³⁰⁾

En México, el primer caso reportado fue de un hombre de 35 años con antecedente de haber viajado a Italia, se le dio tratamiento en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ⁽³¹⁾ Hasta el momento el país ha registrado un total de casos confirmados de 5,733,925 así como 324,134 defunciones, la letalidad se encuentra en 11.5% (Letalidad global 2.1%). Se observa predominio en mujeres (52.07%) y la mediana de edad se encuentra en 41 años. ⁽³²⁾ El predominio en el sexo femenino se presentó a partir de la semana epidemiológica 40 del 2020, con la cual iniciaba la temporada de influenza estacional (semana 40 del 2020 a la 20 del 2021). ⁽³³⁾

El impacto de la epidemia por COVID-19 en el sector salud, social, económico y en la estabilidad del Estado es muy alto, pudiendo llegar a provocar crisis económicas de grandes proporciones con consecuencias catastróficas. ⁽³⁴⁾

Para fines de este estudio se eligió el periodo ya referido debido a que, durante este tiempo, se utilizó la metilprednisolona en pulsos para el manejo de COVID-19, así como manejo con otros glucocorticoides, y el número de pacientes que ingresaron con datos de gravedad fueron 608 pacientes.

Los glucocorticoides tienen múltiples aplicaciones terapéuticas, principalmente en el campo de la Reumatología, lo cual llevo incluso, a la obtención de un Premio Nobel de Fisiología en 1950 por su aplicación para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. ⁽²⁷⁾

Se han realizado algunas revisiones sistemáticas, que han investigado el uso de dosis de corticoesteroides en algunas enfermedades críticas, entre ellas, sepsis y choque séptico donde se demostró una reducción en el tiempo de estancia en UCI, así como en el tiempo de resolución del choque. En el tratamiento de meningitis bacteriana, donde disminuyó las complicaciones neurológicas y sordera. En meningitis tuberculosa, se demostró una mayor sobrevida. ⁽³⁵⁾

Respecto al uso de GC en infecciones respiratorias, una revisión sistemática Cochrane sobre el uso de GC sistémicos en adultos con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) grave, demostró que los corticoesteroides lograron una reducción en la mortalidad, índice de complicaciones, reducción en tiempo de hospitalización y resolución. En pacientes con NAC no grave, no se observó beneficio en la mortalidad. ⁽³⁶⁾

Un meta análisis que incluyó estudios aleatorizados, reportó beneficio en la mortalidad en el subgrupo de pacientes con NAC grave, e incluso propuso que un curso largo de GC puede disminuir la mortalidad. ⁽³⁷⁾

Una vez demostrado el beneficio del uso de la dexametasona en el tratamiento de COVID-19, la OMS y otras sociedades, hicieron la recomendación de la administración de 6 mg/día o dosis equivalente de otros GC por periodos de 7-10 días. Se publicó una serie de casos de 13 pacientes en los que se administraron dosis altas de GC (al menos una dosis equivalente de metilprednisolona de 2 mg/kg/día), 9 de los pacientes mostraron una mejoría (69.2%) y 4 murieron (30.8%), pacientes tratados con dosis usuales de esteroides tuvieron mayor mortalidad (38.3%). La evidencia de este ensayo no fue suficiente para realizar una recomendación. ⁽³⁷⁾

Otra serie de casos se reportó, trataron a 101 pacientes hospitalizados de los cuales a 15 se les administraron dosis altas de metilprednisolona (40-500mg acorde a severidad, índice de oxigenación, velocidad de progresión, peso y comorbilidades), ellos observaron una mejoría significativa en los pacientes, solo 1 requirió de ventilación mecánica invasiva y los 15 sobrevivieron. ⁽³⁸⁾

La evidencia aun es controversial, en el estudio WAYFARER, se administraron pulsos de metilprednisolona por 3 días, seguidos de 5-7 días de dexametasona 8mg/día, se trataron 17 pacientes, se observó que hubo un rápido efecto antiinflamatorio, sin embargo, también hubo incremento en la relación neutrófilos/linfocitos y en niveles de DD (niveles del más del doble, valores entre 1,41 $\mu\text{g/ml}$ y 1,15 $\mu\text{g/ml}$), los cuales predisponen a más eventos trombóticos (4 pacientes tuvieron eventos trombóticos venosos posterior a la administración de pulsos). ⁽³⁹⁾

Se realizó un estudio en adultos con COVID-19 (edad ≥ 18 años) ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de Pacientes con COVID 19 intermedio o grave con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 300 y enfermedad progresiva que no respondieron a los tratamientos estándar. Los pacientes fueron asignados al azar en el grupo de control o de investigación. el grupo de control recibió el régimen recomendado para COVID-19. El grupo de investigación recibió la recomendación régimen más metilprednisolona (1000 mg/día durante tres días) y prednisolona oral 1 mg/kg con reducción gradual de la dosis dentro de los diez días. Catorce pacientes (4 mujeres, diez hombres) asignados al grupo de investigación y 15 pacientes (6 mujer, nueve hombres) asignados al grupo de control. La edad promedio de los participantes fue de 64.03 ± 13.545 (caso: $61,07 \pm 12,83$, control: $66,80 \pm 14,03$). Los pacientes con pulso de metilprednisolona tenían significativamente mayor presión arterial sistólica ($P=0,018$) y diastólica ($P=0,001$), mientras que la escala de coma de Glasgow (GCS) de grupo de metilprednisolona fue considerablemente ($P < 0,001$) más alto, y por la mejora en SpO_2 de grupo de metilprednisolona ninguno de estos pacientes

necesitó ventilación mecánica. Este estudio demostró el pulso de metilprednisolona en la insuficiencia respiratoria grave por COVID-19 mejora drásticamente la condición clínica de los pacientes. ⁽⁴⁰⁾

Ranjbar, K., y colaboradores presentaron un metaanálisis de Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) para determinar si se puede recomendar el uso de la metilprednisolona en pacientes con COVID-19 para prevenir muertes. Se incluyeron cinco ECA en el metaanálisis. El OR combinado para la mortalidad por todas las causas fue de 0,64 (IC del 95 %: 0,29 - 1,43, n = 652) al comparar la metilprednisolona con el control, lo que indica que no hubo beneficios en la mortalidad. Se observó un hallazgo similar en un análisis de subgrupos que incluyó cuatro ensayos que utilizaron dosis bajas de metilprednisolona. Sin embargo, el único ensayo que administró dosis altas de metilprednisolona indicó un beneficio de mortalidad estadísticamente significativo (OR 0,08, IC del 95 %: 0,02–0,42). Una terapia de pulso de corta duración (3 a 5 días) de dosis altas de metilprednisolona puede ser una alternativa prometedora a la terapia de dexametasona en dosis bajas en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 para prevenir muertes. ⁽⁴¹⁾

Hasan, SS y colaboradores revisaron sistemáticamente la mortalidad en pacientes con SDRA con COVID-19 y el papel potencial de los corticosteroides sistémicos. La estimación de mortalidad general agrupada entre 10 815 casos de SDRA en pacientes con COVID-19 fue del 39 % (IC del 95 %: 23–56 %). La estimación de mortalidad agrupada para China fue del 69 % (IC del 95 %: 67–72 %). En Europa, la estimación de mortalidad más alta entre los pacientes de COVID-19 con SDRA se informó en Polonia (73 %; IC 95 %: 58–86 %), mientras que Alemania tuvo la estimación de mortalidad más baja (13 %; IC 95 %: 2–29 %) entre pacientes de COVID-19 con SDRA. La mediana de la tasa bruta de mortalidad de los pacientes con COVID-19 con uso informado de corticosteroides fue del 28,0 % (cuartil inferior: 13,9 %; cuartil superior: 53,6 %). La alta mortalidad en el SDRA asociado con COVID-19 requiere una estrategia de tratamiento rápida y agresiva que incluya corticosteroides. La mayoría de los estudios no incluyeron información sobre el

régimen de dosificación de la terapia con corticosteroides; sin embargo, la terapia con corticosteroides en dosis bajas o la terapia con corticosteroides en pulsos parece tener un papel beneficioso en el manejo de pacientes gravemente enfermos con COVID-19. ⁽⁴²⁾

Cusacovich, I., y colaboradores evaluaron la influencia de los pulsos de corticosteroides en la mortalidad a los 60 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. 124 pacientes recibieron pulsos de corticosteroides (250 mg de metilprednisolona durante tres días) y 133 no. El 30,3 % (37/122) de los pacientes fallecieron en el grupo de pulso de corticosteroides y el 42,9 % (57/133) en la cohorte no expuesta. Estas diferencias (12,6 %, IC del 95 % [8,54-16,65]) fueron estadísticamente significativas (log-rank 4,72,). Realizaron Emparejamiento por Puntaje de Propensión (PSM) utilizando el método exacto. Las diferencias de mortalidad permanecieron en el grupo PSM (log-rank 5.31,) y seguían siendo significativos después de un modelo de regresión de Cox (HR para pulsos de corticosteroides 0,561;). Este estudio proporciona evidencia sobre el tratamiento con pulsos de corticosteroides en pacientes con COVID-19 grave que podría reducir significativamente la mortalidad. ⁽⁴³⁾

De 68 pacientes elegibles, se aleatorizaron en dos grupos (34 pacientes en cada grupo) del 20 de abril de 2020 al 20 de junio de 2020. El porcentaje de pacientes que mejoraron fue mayor en el grupo de metilprednisolona que en el grupo de atención estándar (94,1 % frente a 57,1 %) y la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de metilprednisolona (5,9 % frente a 42,9%; $p < 0,001$). Demostraron que los pacientes del grupo de metilprednisolona tienen un tiempo de supervivencia significativamente mayor en comparación con los pacientes del grupo de atención estándar (prueba de rango logarítmico: $p < 0,001$; cociente de riesgos instantáneos 0,293, IC del 95 %: 0,154–0,556). Dos pacientes (5,8 %) en el grupo de metilprednisolona y dos pacientes (7,1 %) en el grupo de atención estándar mostraron eventos adversos graves entre el inicio del tratamiento y el final del estudio. Con estos resultados sugieren que el pulso de

metilprednisolona podría ser un agente terapéutico eficiente para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave en la fase pulmonar. ⁽⁴⁴⁾

Al comparar las diferencias en los resultados clínicos y de laboratorio en pacientes hospitalizados con neumonía grave por SARS-CoV-2 tratados con dexametasona en dosis de 6 mg versus pacientes tratados con dosis altas de metilprednisolona, encontraron que 216 pacientes tenían neumonía por Covid-19 documentada mediante imágenes en vidrio esmerilado y presión alveolar/fracción de oxígeno inspirada (PaFiO₂) inferior a 300. 111 pacientes recibieron dexametasona (DXM) y 105 recibieron metilprednisolona. Los pacientes del grupo DXM evolucionaron a SDRA grave en mayor proporción (26,1% vs 17,1% que el grupo MPD). Al completar 4 días de tratamiento con corticosteroides parenterales, los marcadores de laboratorio de severidad disminuyeron significativamente en el grupo que recibió MPD, PCR 2,85 (2,3–3,8) vs 7,2 (5,4–9,8), (valor $p < 0,0001$), dímero D 691 (612–847) frente a 1083 (740–1565) (valor de $p = 0,04$) y DHL 273 (244–289) frente a 355 (270,6–422) (valor de $p = 0,01$). Tras iniciar el corticoide, el traslado a la unidad de cuidados intensivos (4,8% vs 14,4%) y la mortalidad (9,5% vs 17,1%) fue menor en el grupo que recibió MPD. El tiempo de recuperación fue menor en los pacientes tratados con MPD, tres días (3-4) frente a DXM 6 días (5-8) (valor de $p < 0,0001$). A los 30 días de seguimiento, 88 (92,6 %) estaban vivos en MPD frente a 58 (63,1 %) de los que recibieron dexametasona. El tratamiento de la Neumonía grave por COVID-19 con dosis altas de metilprednisolona durante tres días seguido de prednisona oral durante 14 días, en comparación con 6 mg de dexametasona durante 7 a 10 días, disminuyó de forma estadísticamente significativa el tiempo de recuperación, la necesidad de traslado a cuidados intensivos y los marcadores de gravedad Proteína C Reactiva (PCR), dímero D y DHL. ⁽⁴⁵⁾

Se realizó un ensayo prospectivo controlado aleatorio triple ciego, se inscribieron a 86 pacientes hospitalizados con COVID-19 de agosto a noviembre de 2020, en Shiraz, Irán. Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos para recibir metilprednisolona (2 mg/kg/día; grupo de intervención) o dexametasona (6 mg/día;

grupo de control). Para comparar el estado clínico de los pacientes en los dos grupos, se utilizó una escala ordinal de la OMS denominada Escala Ordinal de Mejoría clínica (OSCI), además evaluaron la necesidad de ventilador y duración de la estancia hospitalaria. Se utilizó la prueba de muestra pareada para evaluar los cambios de los índices clínicos antes y después de la administración de metilprednisolona. No hubo diferencias significativas entre los grupos al ingreso. Sin embargo, el grupo de intervención demostró un estado clínico significativamente mejor en comparación con el grupo de control el día 5 (4,02 frente a 5,21, $p = 0,002$) y el día 10 (2,90 frente a 4,71, $p = 0,001$) de ingreso, también hubo una diferencia significativa en la puntuación media global entre el grupo de intervención y el grupo control (3,909 vs 4,873 respectivamente, $p = 0,004$). La duración media de la estancia hospitalaria fue de $7,43 \pm 3,64$ y $10,52 \pm 5,47$ días en los grupos de intervención y control, respectivamente ($p = 0,015$). La necesidad de ventilador fue significativamente menor en el grupo intervención que en el grupo control (18,2% vs 38,1% $p = 0,040$). En pacientes hospitalizados con COVID-19 hipóxicos, la metilprednisolona demostró mejores resultados en comparación con la dexametasona. ⁽⁴⁶⁾

Se compararon pacientes tratados con 5-2 mg/kg/día en equivalentes de metilprednisolona (dosis altas de corticosteroides) y pacientes tratados con 1 g de metilprednisolona (dosis de corticosteroides en pulsos) a los que no recibieron corticosteroides. La terapia con corticosteroides en dosis pulsadas se asoció con un aumento significativo de los días libres de UCI en el día 28 en comparación con la ausencia de recepción: riesgo relativo ajustado (RRa): 1,45 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,05–2,02; $p = 0,03$) y en comparación con la administración de dosis altas de corticosteroides ($p = 0,003$). No obstante, recibir corticosteroides en dosis altas, pero no corticosteroides en dosis de pulso, redujo significativamente las probabilidades de mortalidad hospitalaria en comparación con no recibirlos: Odds ratio ajustado (ORa) 0,31 (IC del 95 %: 0,12–0,77; $p = 0,01$). Los corticosteroides en dosis altas redujeron la mortalidad en comparación con los corticosteroides en dosis pulsadas ($p = 0,04$). Los corticosteroides en dosis pulsadas, pero no los

corticosteroides en dosis altas aumentaron significativamente las probabilidades de lesión renal aguda que requería terapia de reemplazo renal en comparación con no recibirla: ORa 3,53 (IC 95 %: 1,27–9,82; $p = 0,02$). La terapia con corticosteroides en dosis pulsadas para la neumonía por COVID-19 en la UCI se asoció con un aumento de los días sin UCI, pero no tuvo un impacto en la mortalidad hospitalaria, quizás debido a su asociación con el desarrollo de insuficiencia renal grave. De acuerdo con los datos de ensayos existentes, el efecto de las dosis altas de corticosteroides sobre la mortalidad fue favorable.⁽⁴⁷⁾

Se ha informado que los corticosteroides reducen las tasas de mortalidad en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Además, también se ha documentado el papel de la terapia de pulsos de metilprednisolona en dosis altas en la reducción de la mortalidad en pacientes en estado crítico. De 156 pacientes que recibieron terapia con esteroides, 17 recibieron terapia de pulso de metilprednisolona. Diez pacientes se recuperaron (grupo sobreviviente) y siete pacientes fallecieron (grupo fallecido). La mediana de edad de los grupos sobrevivientes y fallecidos fue de 64,5 años (rango, 57-85) y 79 años (73-90), respectivamente, con diferencia significativa ($p=0,004$). Cinco de los pacientes fallecidos (71 %) habían desarrollado complicaciones graves asociadas con la causa de la muerte, como neumotórax, neumomediastino, aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19, infección por citomegalovirus y bacteriemia. Por otro lado, de los 10 sobrevivientes, solo un adulto mayor presentó infección por citomegalovirus y el resto se recuperó sin complicaciones. La administración de terapia de pulso de metilprednisolona con disminución posterior puede ser un tratamiento eficaz en pacientes con COVID-19 hasta los 70 años; sin embargo, se pueden observar complicaciones graves en pacientes de edad avanzada.⁽⁴⁸⁾

Se realizó un ensayo aleatorizado, de un solo centro, abierto, de fase II con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los pulsos de metilprednisolona y tacrolimus más el Estándar de Atención (Standar of care) (SoC) frente a SoC solo, en pacientes hospitalizados con COVID grave. -19. El resultado primario fue el

tiempo hasta la estabilidad clínica dentro de los 56 días posteriores a la aleatorización. El tratamiento experimental no se asoció con una diferencia en el tiempo hasta la estabilidad clínica (cociente de riesgos instantáneos 0,73 [IC del 95 %: 0,39–1,37]) ni con la mayoría de los resultados secundarios. Las medianas de las dosis acumuladas de metilprednisolona fueron significativamente más bajas (360 mg [IC 360–842] vs. 870 mg [IC 364–1451]; $p = 0,007$), y se administraron durante un tiempo más corto (mediana de 4,00 días [3,00–17,5] vs. 18,5 días [3,00–53,2]; $p = 0,011$) en el grupo experimental que en el grupo control. Aunque no fue estadísticamente significativo, los que recibieron la terapia experimental mostraron una mortalidad por todas las causas numéricamente menor que los que recibieron SoC, especialmente en el día 10 [2 (7,41 %) frente a 5 (17,9 %); OR 0,39 (IC 95% 0,05-2,1); $p = 0,282$]. Los que recibieron tratamiento experimental tuvieron una tasa numéricamente mayor de eventos adversos infecciosos no graves [16 (38 %) frente a 10 (24 %)] y eventos adversos infecciosos graves [7 (35 %) frente a 3 (23 %)] que aquellos que reciben SoC. el uso combinado de pulsos de metilprednisolona más tacrolimus, además del SoC, no mejoró significativamente el tiempo hasta la estabilidad clínica u otros resultados secundarios en comparación con el SoC solo en casos graves de COVID-19. ⁽⁴⁹⁾

Se exploró la asociación entre la exposición al tratamiento prolongado con dosis bajas de metilprednisolona y la necesidad de derivación a la UCI, intubación o muerte dentro de los 28 días (punto final primario compuesto) en pacientes con neumonía grave por COVID-19 ingresados en Italia. Los hallazgos se informan como MPD ($n = 83$) frente a control ($n = 90$). El criterio principal de valoración compuesto se cumplió con 19 frente a 40 (índice de Riesgo Ajustado [aHR], 0,41; IC 95 %, 0,24–0,72). Fue necesario el traslado a la UCI y la VM invasiva en 15 frente a 27 ($p = 0,07$) y 14 frente a 26 ($p = 0,10$), respectivamente. Para el día 28, el grupo MP tuvo menos muertes (6 vs 21; aHR, 0,29; IC 95 %, 0,12–0,73) y más días sin VM invasiva ($24,0 \pm 9,0$ vs $17,5 \pm 12,8$; $P = 0,001$). El tratamiento del estudio se asoció con una rápida mejoría en los niveles de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y PCR. La tasa de

complicaciones fue similar para los 2 grupos ($p = 0,84$). En pacientes con neumonía grave por COVID-19, la administración temprana de tratamiento prolongado con dosis bajas de MP se asoció con un riesgo de muerte significativamente menor (71 %) y una menor dependencia del ventilador. El tratamiento fue seguro y no afectó la eliminación viral. ⁽⁵⁰⁾

II. JUSTIFICACIÓN

La infección por SARS-CoV-2 tiene un curso heterogéneo, se puede presentar sin manifestaciones clínicas hasta un síndrome de dificultad respiratoria con falla orgánica múltiple. A pesar de que la mayoría de los casos son leves, la pandemia ha generado un gran impacto en todos los niveles. Solo en el 2020, en México se convirtió en la segunda causa de mortalidad, generando una saturación de los sistemas de salud.

Durante el curso de la enfermedad, una vez que ocurren los fenómenos inflamatorios como la tormenta de citocinas, el tratamiento antiviral no resulta suficiente y tras el incremento en la afectación pulmonar, solo el uso de antiinflamatorios sistémicos ha demostrado disminuir la progresión de la enfermedad. Existe evidencia sobre el uso de Dexametasona o equivalentes, en distintas pautas y dosificaciones, y la disminución en estancia hospitalaria, días libres de ventilación mecánica y mortalidad.

Como hemos comentado, se ha identificado un mejor pronóstico en pacientes que reciben corticoides, lo que ha llevado a su recomendación para tratar la inflamación y el SDRA, sin embargo la dosis y el tipo de corticoides utilizados son diferentes entre los estudios, y más aun no se ha establecido en nuestra población, razón por la cual durante el periodo propuesto en nuestro estudio se comenzó a utilizar los pulsos con metilprednisolona en pacientes con COVID-19 grave, y de ahí surge la necesidad de evaluar este régimen de tratamiento y su relación con la mortalidad.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de COVID-19 ha propuesto un reto para la investigación médica, debido a la elevada mortalidad y hasta el momento, la ausencia de una terapia efectiva y viable para disminuir la mortalidad. Algunos pacientes con COVID-19 evolucionan hacia una lesión pulmonar fatal y falla multiorgánica debido al grave proceso inflamatorio desencadenado por la infección viral. Los estudios controlados sobre uso de algunos medicamentos inmunosupresores se han justificado en el tratamiento de la inflamación excesiva, sin embargo, estos estudios son todavía limitados y hasta la fecha, las recomendaciones internacionales no se han posicionado ni a favor ni en contra del uso de la terapia inmunomoduladora. Se sugiere que los glucocorticoides y el tratamiento inmunosupresor pueden reducir la inflamación del sistema respiratorio y prevenir la tormenta de citoquinas y la inducción de síndrome de dificultad respiratoria agudo. La metilprednisolona es un medicamento glucocorticoide que se usa para suprimir las enfermedades autoinmunes y respuestas inflamatorias en enfermedades reumáticas.

Los estudios recientes han probado la efectividad de metilprednisolona en COVID-19, aunque la dosis efectiva continúa siendo motivo de debate.

Por lo tanto, consideramos necesario evaluar la efectividad de los pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Neumonía por SARS-CoV-2 grave en nuestra población.

III.1 Pregunta de investigación

¿El uso de pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave se relaciona con la mortalidad en pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca?

IV. Objetivos

IV.1 Objetivo General

Determinar si los pulsos de Metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave se relaciona con la mortalidad de pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021.

IV.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población en base a las variables sociodemográficas y clínicas de pacientes de los pacientes con COVID grave hospitalizados en Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021
2. Identificar la mortalidad en pacientes con de uso de pulsos de metilprednisolona y el uso de otros corticoesteroides como tratamiento de COVID-19 grave de pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021
3. Identificar si existe relación del uso de pulsos de metilprednisolona y los días de estancia intrahospitalaria de pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021
4. Establecer la relación en los pacientes con pulsos de metilprednisolona y su oxigenación al ingreso y egreso de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021
5. Evaluar la relación del tratamiento con pulsos de metilprednisolona y el tiempo de intubación en pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021

V. Hipótesis

H1

La mortalidad con la administración de pulsos de Metilprednisolona en COVID-19 grave es menor al 11.5%³⁰ en pacientes del Hospital General de Pachuca.

H2

La mortalidad con la administración de pulsos de Metilprednisolona en COVID-19 grave es mayor al 11.5%³⁰ en pacientes del Hospital General de Pachuca

Nula

La mortalidad con la administración de pulsos de metilprednisolona en COVID-19 grave no presenta diferencias en pacientes del Hospital General de Pachuca.

Se utilizará la tasa de letalidad que es mayor utilidad para entender la gravedad de la enfermedad, y en este caso a identificar a la población en riesgo, es decir los pacientes que utilizaron los pulsos de metilprednisolona y que no sobrevivieron. Para medir la letalidad tenemos el conocimiento del número de pacientes con la infección y el número de muertes causadas por la enfermedad. A diferencia, con respecto a la mortalidad son importantes indicadores indirectos del riesgo relativo de muerte y sobre todo sirve a los países a orientar decisiones con respecto a la asignación de recursos médicos en la actual pandemia de COVID-19.

VI. METODOLOGÍA

VI.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño utilizado según su naturaleza es transversal, analítico, y retrolectivo.

VI.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

VI.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que cumplan con los criterios clínicos y radiológicos de COVID-19 grave durante el periodo de Diciembre 2020 a Marzo 2021.

Clínicos:

Grave: Pacientes con saturación de oxígeno <94% al aire ambiente, una relación entre la presión parcial arterial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) <300 mm Hg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min o infiltrados pulmonares > 50%.

Radiológicos: Escala de CO-RADS 4 y CO-RADS 5.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave detectados por PCR-RT.
- Expedientes de pacientes mayores a 18 años.
- Expedientes de pacientes con COVID-19 grave, tratados con pulsos de metilprednisolona (3-5 dosis de 500mg-1gr).
- Expedientes de pacientes con COVID-19 grave con manejo con otros corticoesteroides (dexametasona, prednisolona).
- Expedientes de pacientes que cuenten con Tomografía de tórax.
- Expedientes de pacientes con estadía hospitalaria de al menos 3 días (duración mínima de tratamiento con pulsos de metilprednisolona).

VI.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que recibían manejo con inmunosupresores clásicos o bloqueadores de citoquinas (como ciclosporina, tocilizumab o anakinra).
- Expedientes de pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso.
- Expedientes de pacientes mujeres embarazadas.

VI.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes de pacientes con datos clínicos insuficientes.

VII. MARCO MUESTRAL

VII.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando el cálculo de la muestra con una población finita y en donde:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n= tamaño de muestra buscado

N= Tamaño de población o universo (total de pacientes) = 608 (pacientes hospitalizados durante el periodo de diciembre 2020 a marzo 2021 y con manejo con pulsos de metilprednisolona y otros corticoesteroides sistémicos).

Z²: nivel de confianza, considerado en 95% con un valor de 1.96

p: probabilidad de que ocurra el evento estudiado (mortalidad estimada en 11.5%³⁰ basada en estudios previos en donde se determinó la mortalidad con el uso de pulsos de metilprednisolona)

q: probabilidad de que no ocurra el evento estudiado (1-p)

e: error de estimación máximo aceptado (5%)

Sustituyendo:

$$n = 608 \times 3.8416 \times .101775 / 1.5175 + .39097884$$

$$n = 237.7151 / 1.90787884$$

$$n = 125$$

Se calcula un tamaño muestral de pacientes = a 125 expedientes

VII.2. MUESTREO

El muestreo fue aleatorio simple. El cual consistió en enlistar a los 608 expedientes con número progresivos (de acuerdo con el orden cronológico) en una hoja de Excel, se eligieron al azar 125 expedientes los cuales conformaron la muestra.

VIII. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Tabla 1. Variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Tratamiento con glucocorticoides	Fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores	Corresponde a recibir tratamiento con glucocorticoides	Cualitativa 1. Pulsos Metilprednisolona 2. Otro glucocorticoide.	Expediente Clínico
VARIABLES DEPENDIENTES				
Muerte	Cese irreversible de todas las funciones corporales, se manifiesta por ausencia de respiración espontánea y pérdida total de las funciones cardiovascular y cerebral	Egreso por defunción por cualquier causa	Cualitativa 1. Si 2. No	Expediente Clínico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
Días de estancia hospitalaria	Cantidad de días transcurridos desde el ingreso hasta el egreso por cualquier causa.	Numero de días de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Expediente Clínico
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS				
Sexo	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa nominal categórica 1: hombre 2: mujer	Expediente clínico
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa discreta	Expediente clínico
Comorbilidades	Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona	Situación de padecer dos o más enfermedades al mismo tiempo.	Cualitativa nominal 1: Hipertensión arterial 2: Diabetes mellitus 3: Enfermedad renal crónica 4: Obesidad	Expediente clínico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
			5: Enfermedades pulmonares 6: Tabaquismo 7: Otra	
Diagnostico COVID-19	El diagnostico de COVID-19 se realiza por distintos métodos de detección	Puede ser a través de genes virales , detección de antígenos y anticuerpos y las pruebas de imagen que tienen un papel importante en la detección, evolución, manejo y pronostico	Cualitativa nominal 1.- PCR-RT 2.- Detección de anticuerpos por ELISA o EFL 3.- Detección de anticuerpos por ELISA o EFL 4.- Pruebas de imagen	Expediente clínico
Escala COR-ADS	Clasificación de hallazgos tomográficos basada en el nivel de sospecha de COVID-19.	Clasificación basada en grados de riesgo para COVID-19 por tomografía simple de tórax.	Cualitativa Ordinal CO-RADS 1 CO-RADS 2 CO-RADS 3 CO-RADS 4 CO-RADS 5 CO-RADS 6	Expedient e Clínico
Patrón Tomográfico	Clasificación de hallazgos por imagen de	Clasificación que expresa las	Cualitativa ordinal	Expedient e clínico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente
	COVID-19 basados en las características tomográficas y que permite estimar la fase de la enfermedad.	características tomográficas del paciente con COVID-19.	A: Patrón vidrio despulido B: Patrón empedrado C: Patrón de consolidación	
Severidad Tomográfica	Clasificación de severidad en base a puntaje obtenido por el daño pulmonar de cada lóbulo.	Clasificación expresada de forma numérica 0-25, en relación a la suma del daño de cada lóbulo pulmonar.	Cuantitativa 0 a 25	Expedient e Clínico
SpO2/FiO2	Índice que indica la oxigenación de un paciente.	Índice que resulta al dividir la SpO2 tomada del monitor entre FiO2 administrada.	Cuantitativa Discreta 0-476 mm Hg	Expedient e Clínico

IX. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación
Departamento de Investigación**



Pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave y su relación con la mortalidad en pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021

Hoja de recolección de datos.

La recolección se realizará en este documento a partir de la fuente primaria (expediente clínico)

Ficha de identificación del paciente

Nombre (iniciales)		Folio		
Edad		Sexo 1: Hombre 2: Mujer	Tratamiento 1: Pulsos de metilprednisolona 2: Dexametasona 3.- Prednisolona	
Datos clínicos				
Tensión arterial sistólica al ingreso _____mmHg	Tensión arterial sistólica al egreso _____mmHg	Frecuencia cardiaca al ingreso _____L / min	Frecuencia cardiaca al egreso _____L/min	Frecuencia respiratoria al ingreso ____ min

Frecuencia respiratoria al egreso _____ min	PCR al ingreso _____ PCR al egreso _____	LDH al ingreso _____ LDH al egreso _____	Dímero D al ingreso _____ Dímero D al egreso _____
Comorbilidades 1: Hipertensión arterial 2: Diabetes mellitus 3: Enfermedad renal crónica 4: Obesidad 5: Enfermedades pulmonares 6: Tabaquismo 7: Otra			
Escala CO-RADS al ingreso CO-RADS 1 CO-RADS 2 CO-RADS 3 CO-RADS 4 CO-RADS 5 CO-RADS 6		Escala CO-RADS al egreso CO-RADS 1 CO-RADS 2 CO-RADS 3 CO-RADS 4 CO-RADS 5 CO-RADS 6	
Patrón tomográfico al ingreso A: Patrón vidrio despulido B: Patrón empedrado C: Patrón de consolidación		Patrón tomográfico al egreso A: Patrón vidrio despulido B: Patrón empedrado C: Patrón de consolidación	
Severidad tomográfica al ingreso Puntaje _____		Severidad tomográfica al ingreso Puntaje _____	
SpO2/FiO2 al ingreso		SpO2/FiO2 al egreso	
Muerte 1: Sobreviviente 2: No sobreviviente			
Días de estancia hospitalaria		Días de intubación	

X. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en el artículo No.17, se considera este protocolo de investigación como sin riesgo.

Artículo No. 17 Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, **revisión de expedientes clínicos** y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Esta investigación se considera sin riesgo

Este estudio se llevó a cabo con la elaboración del consentimiento informado apegado a lo que marca los artículos 20, 21 y 22 de la Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, debido a que la información se obtendrá del expediente clínico del paciente que fue hospitalizado por Covid-19, el representante legal en este caso será el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Hospital General de Pachuca; la investigación cumple con los principios básicos de ética biomédica, principio de autonomía, principio de beneficencia principio de no maleficencia y principio de justicia.

XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos recolectados a partir de una base de datos y expedientes clínicos fueron tabulados en una hoja de Excel, posterior al control de calidad de la base de datos se analizaron en programa estadístico SPSS v 20.0, en donde se llevó a cabo el análisis univariado y bivariado de la información obtenida.

Se describieron las características sociodemográficas de nuestra población y se analizaron medidas de tendencia central de nuestra muestra tal como moda, mediana para variables cualitativas, así como media aritmética, varianza y correlación para variables cuantitativas.

Se evaluaron los 125 expedientes clínicos que incluyeron pacientes con COVID-19 grave con tratamiento de pulsos de metilprednisolona y de otros corticoesteroides. Se midieron las variables en cuanto a comorbilidades, severidad y clasificación tomográficas, así como SaFiO₂ al ingreso y egreso del paciente, las cuales se analizaron con medidas de asociación, para el caso de las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada y odds ratio, y en caso de las variables cuantitativas la prueba T de Student.

XII. RESULTADOS

Se hizo la revisión de 125 expedientes clínicos de pacientes que fueron hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 el análisis arrojó la siguiente información: la edad promedio fue de 55.45 años, una mediana de 56 años, edad mínima de 21 y máxima de 85 años de edad, se evaluaron las constantes hemodinámicas y se encontró una presión arterial promedio de 116.77 mmHg, un valor mínimo de 80 y un máximo de 173 mmHg, la frecuencia cardiaca promedio fue de 92 L/min., la frecuencia respiratoria promedio de 26.12 respiraciones / minuto, al revisar los parámetros bioquímicos encontramos una PCR promedio de 9.78mg/dL valor mínimo de 40 y máximo de 215 mg/dL, DHL promedio de 427.22 U/L valor mínimo de 300 y máximo de 1552 U/L, el dímero D promedio fue de 651 ng/mL valor mínimo de 400 y máximo de 10000 ng/mL, la severidad tomográfica promedio de 16.21 puntos un valor mínimo de 2 y máxima de 25 puntos, la SpO2/FiO2 promedio fue de 158, valor mínimo de 48 y máximo de 443, el promedio de días de intubación fue de 1.44 días un valor mínimo de 1 y máximo de 21 días, y finalmente los días de estancia hospitalaria promedio fueron de 10.16 valor mínimo de 2 y máximo de 29 días

Tabla 2. Medidas de las variables cuantitativas de pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca

Variable	Medidas					
	Media	Mediana	Desv. Tip.	Varianza	Mínimo	Máximo
Edad	55.45	56	13.74	189.04	21	85
Presión arterial sistólica	116.77	117	17.87	319.57	80	173
Frecuencia cardiaca	92.46	92	17.70	313.60	55	145
Frecuencia respiratoria	26.12	26	4.86	23.68	18	42
PCR	9.78	10	32.15	1034.05	40	215
DHL	427.22	437	303.79	92290.57	300	1552
Dímero D	651	650	1700.73	2892501.02	400	10000
Severidad	16.21	18	5.30	28.17	2	25
SpO2/FiO2	158	121	91.99	8463.17	48	443
Días de intubación	1.44	1	3.73	13.97	1	21
Días de estancia hospitalaria	10.16	9	5.82	33.89	2	29

Fuente: Expediente clínico

El grupo de edad más afectado se encontró entre los 52 y 61 años 39 pacientes (31.2%), siguiendo en orden de frecuencia a los de 62 y 71 años 28 pacientes (22.4%).

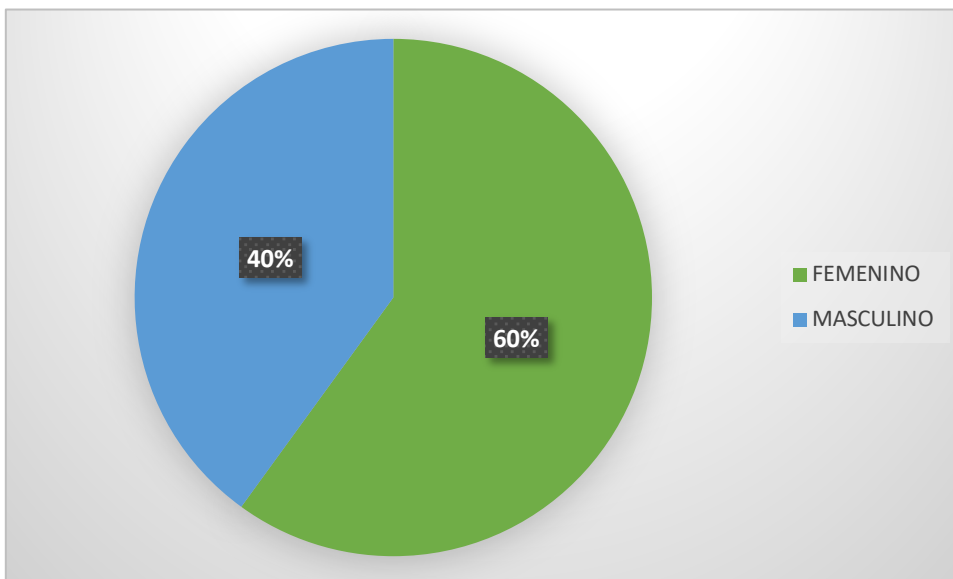
Tabla 3. Grupos de edad de pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca

GRUPOS DE EDAD años	FRECUENCIAS No.	PORCENTAJE %
<= 21	1	0.8
22-31	7	5.6
32-41	14	11.2
42-51	23	18.4
52-61	39	31.2
62-71	28	22.4
71-81	11	8.8
82-91	2	1.6
TOTAL	125	100

Fuente: Expediente clínico

Se observó que el sexo femenino fue de 75 pacientes (60%) versus masculino 50 pacientes (40%).

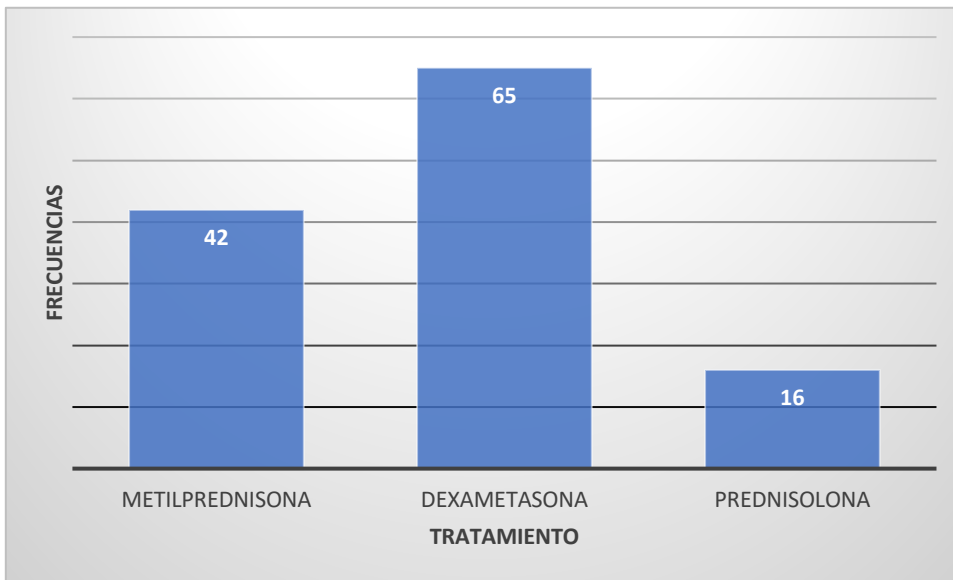
Figura 1. Sexo de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

De la muestra analizada se clasificó en tres grupos de acuerdo con el manejo con diferentes esteroides se encontró que la metilprednisolona se utilizó en 42 enfermos (33.6%), dexametasona 65 enfermos (52%) y prednisolona en 16 enfermos (12.8%).

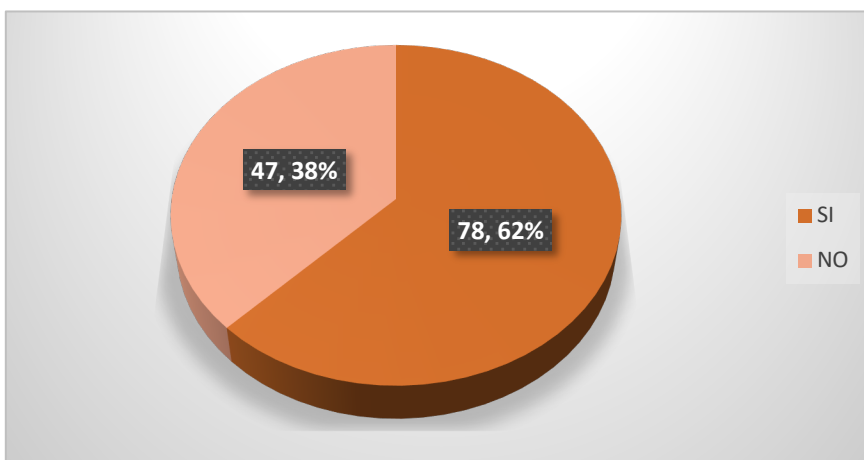
Figura 2. Manejo de los pacientes con COVID- 19 en el Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

De los 125 expedientes analizados 78 pacientes (62%) presentaron comorbilidades

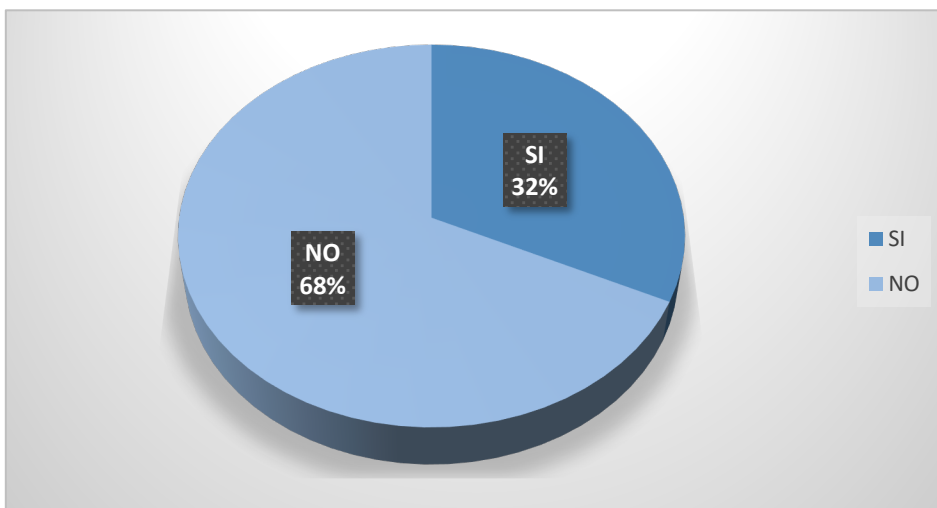
Figura 3. Comorbilidades en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Las comorbilidades observadas fueron: Hipertensión en 78 pacientes (32%).

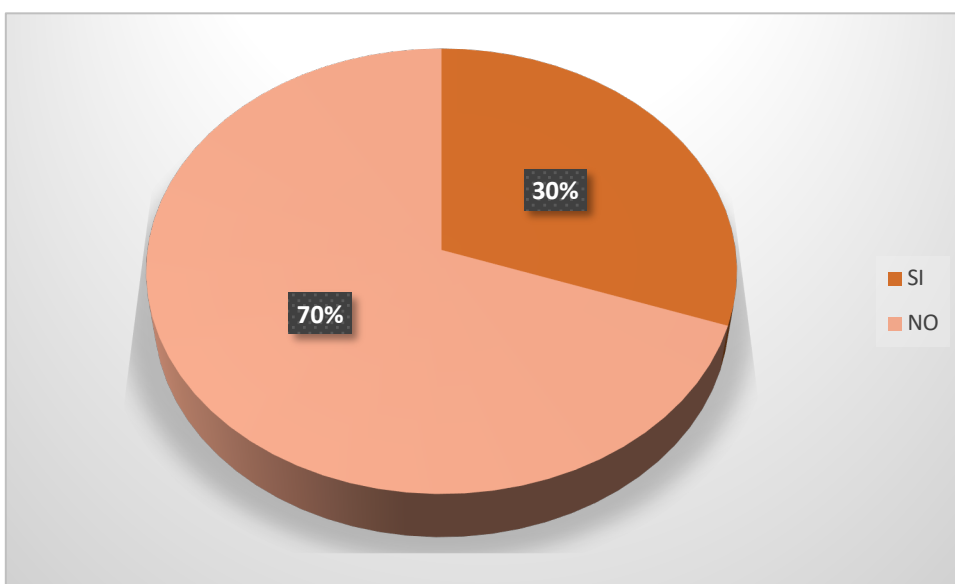
Figura 4. Hipertensión en pacientes con COVID- 19 del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

La Diabetes mellitus se presentó en 38 pacientes (30%).

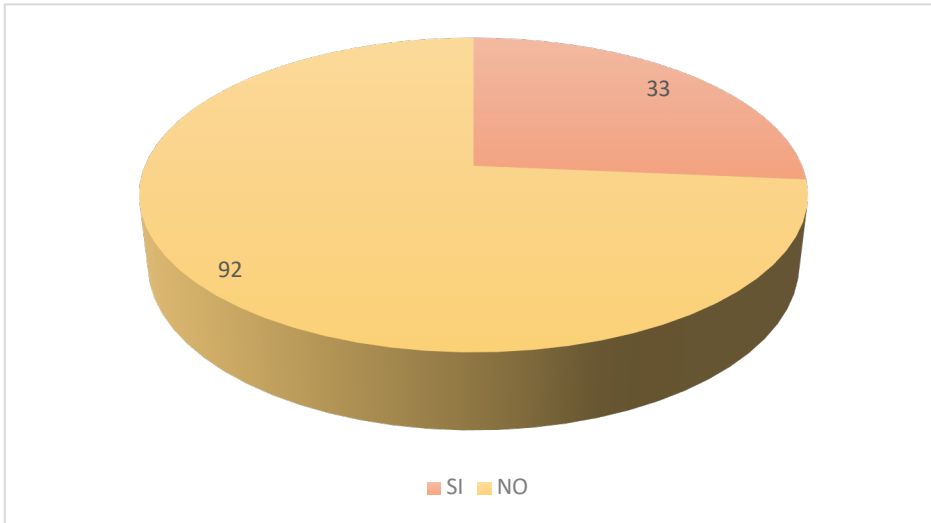
Figura 5. Diabetes mellitus en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

La Obesidad se observó en 33 pacientes hospitalizados (26.4%).

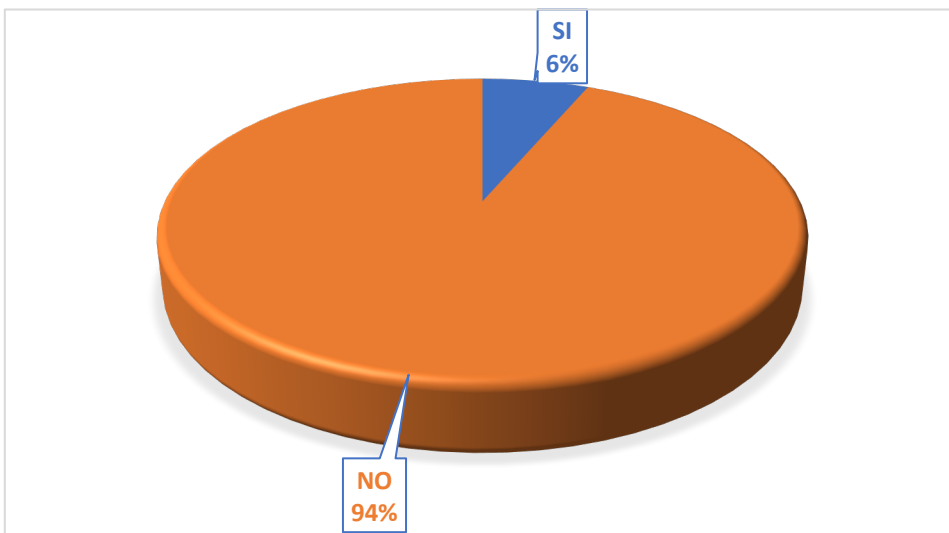
Figura 6 .Obesidad en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca



Fuente: expediente clínico

Otra de las comorbilidades que se identificaron fue las enfermedades pulmonares en 8 pacientes (6%).

Figura 7. Enfermedades pulmonares en pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Pachuca

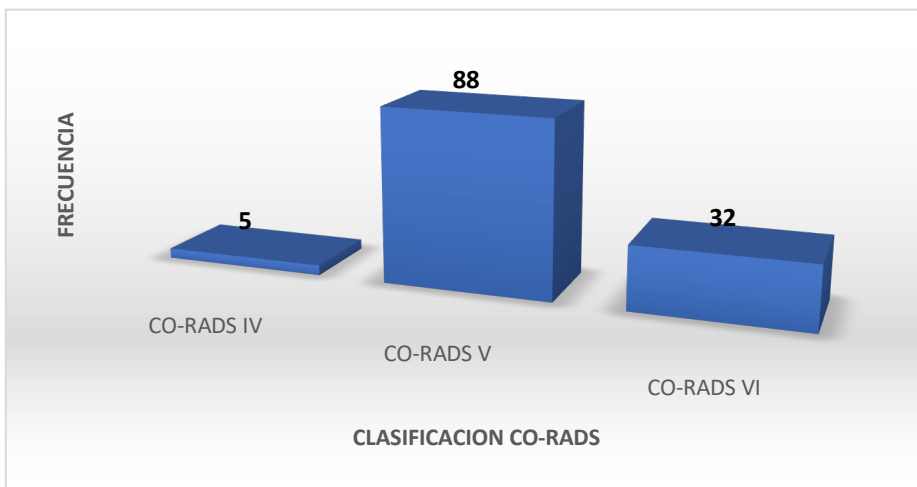


Fuente. expediente clínico

De los pacientes hospitalizados, 19 (15%) presentaban 3 o más comorbilidades, 27 (22%) tuvieron 2 comorbilidades, 33 pacientes (26%) presentaron solo una comorbilidad y 46 enfermos (37%) no presentaron ninguna comorbilidad al momento del ingreso.

Al ingreso del paciente con COVID-19 se realiza TAC la cual se clasifica de acuerdo con CO-RADS y se presentó de la siguiente manera: CO -RADS IV 5 pacientes (4%), CO-RADS V 88 pacientes (70.4%) y CO-RADS VI 32 pacientes (25.6%).

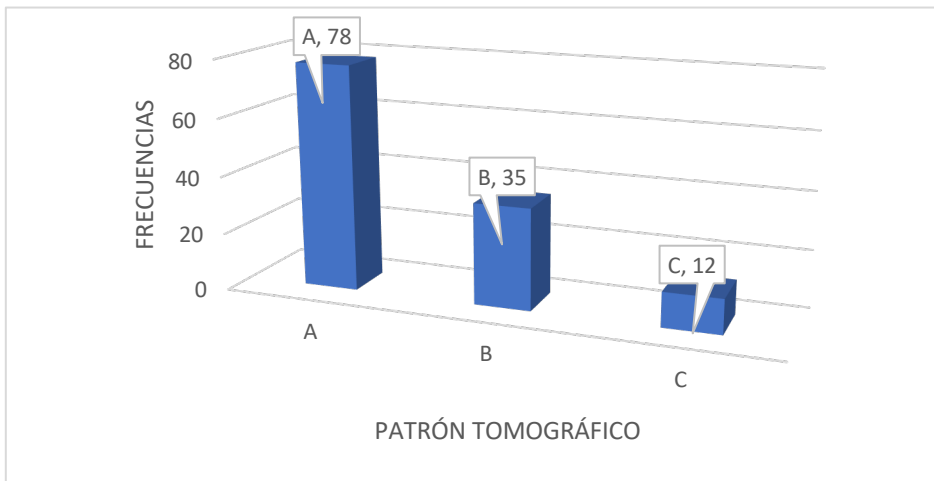
Figura 8. Clasificación CO-RADS en pacientes con COVID-19 en el hospital general de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

El patrón tomográfico fue: Patrón tomográfico A en 78 enfermos (62.4%), patrón tomográfico B en 35 enfermos (28%) y patrón tomográfico C en 12 enfermos (9.6%).

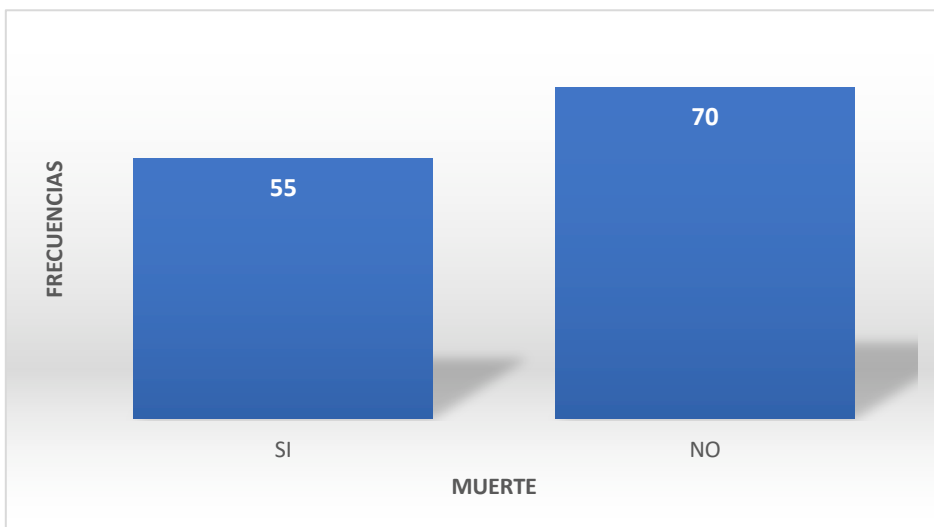
Figura 9. Patrón tomográfico en pacientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

La muerte se presentó en 55 de los pacientes (44%).

Figura 10. Pacientes no sobrevivientes con COVID-19 del Hospital General de Pachuca



Fuente: Expediente clínico

Para fines de este estudio se llevó a cabo el cálculo de pruebas estadísticas entre los dos grupos es decir en pacientes que fueron manejados con metilprednisolona y en pacientes que se utilizó otro esteroide (dexametasona o prednisolona) se

compararon entre los pacientes que no sobrevivieron, no presentaron significancia estadística, la muerte no se relaciona con el tipo de esteroide que se utilizó en su manejo (OR 1.24 IC95% 0.591-2.628 p 0.562)

Tabla 4. Uso de metilprednisolona comparado con dexametasona y prednisolona y su relación con pacientes no sobrevivientes

	Muertes	Sobrevivientes	Odds ratio		P
	No.	No.	IC 95%		
Metilprednisolona	20	22	1.24	0.591 2.628	0.562
Otros (dexametasona, prednisolona)	35	48			

Fuente: Expediente clínico

Para las variables cuantitativas se calculó t student, y se contrastó con los días de estancia hospitalaria, SpO2/FiO2 al ingreso, SpO2/FiO2 al egreso y días de intubación entre los dos tipos de manejo, ninguno mostro significancia estadística (p 0.895, 0.073, 0.710. 0.860 respectivamente)

Tabla 5. Prueba t student de las variables días de estancia hospitalaria, SpO2/FiO2 al ingreso, SpO2/FiO2 al egreso y días de intubación

	Metilprednisolona	Dexametasona y prednisolona	IC 95%		P
	Media				
Días de estancia hospitalaria	10.071	10.21	-0.145	1.106	0.895
SpO2/FiO2 al ingreso	137.30	168.46	-31.160	17.263	0.073
SpO2/FiO2 al egreso	172.59	183.57	-10.983	29.492	0.710
Días de intubación	1.35	1.48	-0.124	0.710	0.860

Fuente: Expediente clínico

XIII. DISCUSIÓN

En México, se ha observado una letalidad de COVID-19 de 11.5%. Se observa predominio en mujeres (52.07%) y la mediana de edad se encuentra en 41 años, ⁽³²⁾ coincidiendo con los resultados de este estudio, predominó el sexo femenino, sin embargo, la edad es ligeramente mayor en nuestra población de estudio y la letalidad fue mucho mayor a la reportada en nuestro país.

De acuerdo con los patrones tomográficos, también podemos estadificar la evolución de la infección, ⁽²²⁾ nuestros resultados arrojaron que el patrón tomográfico de mayor frecuencia fue el A. Juárez y colaboradores, reportaron que el patrón de presentación más frecuente fue el patrón B, con lesiones en empedrado. ⁽⁵¹⁾

La literatura reporta una serie de estudios que demuestran que el uso de la metilprednisolona disminuye la mortalidad en pacientes con COVID-19 dentro de estos estudios encontramos los siguientes: Una serie de casos manejados con metilprednisolona observaron una mejoría significativa en los pacientes, solo 1 requirió de ventilación mecánica invasiva y los 15 sobrevivieron, ⁽³⁸⁾ otro estudio demostró el pulso de metilprednisolona en la insuficiencia respiratoria grave por COVID-19 mejoró drásticamente la condición clínica de los pacientes. ⁽⁴⁰⁾ Ranjbar, K., y colaboradores presentaron un metaanálisis de Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) para determinar si se puede recomendar el uso de la metilprednisolona en pacientes con COVID-19 para prevenir muertes. Sin embargo, el único ensayo que administró dosis altas de metilprednisolona indicó un beneficio de mortalidad estadísticamente significativo (OR 0,08, IC del 95 %: 0,02–0,42). ⁽⁴¹⁾ En este otro estudio el porcentaje de pacientes que mejoraron fue mayor en el grupo de metilprednisolona que en el grupo de atención estándar (94,1 % frente a 57,1 %) y la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo de metilprednisolona (5,9 % frente a 42,9%; $p < 0,001$). ⁽⁴⁴⁾ Cusacovich, I., y colaboradores evaluaron la influencia de los pulsos de corticosteroides en la mortalidad a los 60 días en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. Este estudio proporciona evidencia

sobre el tratamiento con pulsos de corticosteroides en pacientes con COVID-19 grave que podría reducir significativamente la mortalidad.⁽⁴³⁾ también en este otro estudio se demostró que el pulso de metilprednisolona podría ser un agente terapéutico eficiente para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave en la fase pulmonar.⁽⁴⁴⁾ En un ensayo prospectivo controlado aleatorio triple ciego en pacientes hospitalizados con COVID-19 hipóxicos, la metilprednisolona demostró mejores resultados en comparación con la dexametasona.⁽⁴⁶⁾ Se ha informado que los corticosteroides reducen las tasas de mortalidad en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Además, también se ha documentado el papel de la terapia de pulsos de metilprednisolona en dosis altas en la reducción de la mortalidad en pacientes en estado crítico.⁽⁴⁸⁾ Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con ninguno de los estudios revisados, ya que cerca de la mitad de los pacientes manejados con metilprednisolona no sobrevivieron y no se observó significancia estadística en comparación con pacientes manejados con dexametasona y prednisolona.

XIV. CONCLUSIONES

La edad promedio de los pacientes atendidos por COVID-19 es mayor a la reportada en México, el sexo que predominó fue el femenino.

La mortalidad en el grupo de Metilprednisolona fue ligeramente menor a la mortalidad en pacientes manejados con dexametasona y prednisona no se observó significancia estadística

No se demostró asociación en los días de estancia hospitalaria, SpO₂/FiO₂ al ingreso y egreso y días de intubación en los pacientes que fueron manejados con metilprednisolona comparados con los que fueron manejados con dexametasona y prednisolona.

XV. REFERENCIAS

1. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet*, 395 (2020), pp. 497-506
2. H.K. Siddiqi, M.R. Mehra COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal *J Heart Lung Transplant*, 39 (2020), pp. 405-407
3. C. Solinas, L. Perra, M. Aiello, E. Migliori, N. Petrosillo A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19 Cytokine Growth Factor *Rev*, 54 (2020), pp. 8-23
4. R. Fadel, A.R. Morrison, A. Vahia, Z.R. Smith, Z. Chaudhry, P. Bhargava, et al., Henry Ford COVID-19 Management Task Force Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 *Clin Infect Dis*, 71 (2020), pp. 2114-2120
5. J. Wu, J. Huang, G. Zhu, Y. Liu, H. Xiao, Q. Zhou, et al. Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan China: A retrospective cohort study [Internet] *medRxiv* (2020), 10.1101/2020.05.11.20097709
6. X. Lu, T. Chen, Y. Wang, J. Wang, F. Yan Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19 *Crit Care*, 24 (2020), p. 241
7. J.L. Callejas Rubio, J.D. Luna del Castillo, J. de la Hera Fernández, E. Guirao Arrabal, M. Colmenero Ruiz, N. Ortego Centeno Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection *Med Clin (Barc)*, 155 (2020), pp. 159-161
8. F. Buttgereit, R.H. Straub, M. Wehling, G.R. Burmester Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action *Arthritis Rheum*, 50 (2004), pp. 3408-3417

9. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2019. (<http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. opens in new tab).
10. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
11. Carvalho, T., Krammer, F., & Iwasaki, A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nature Reviews Immunology*, 2021; 21(4), 245–256. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>
12. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
13. Ortiz-Hernández, L., & Pérez-Sastré, M. A. Inequidades sociales en la progresión de la COVID-19 en población mexicana. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2020; 44, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.106>
14. Li, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 2016;3(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
15. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020;181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
16. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 2020;97(1147), 312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>

17. Dos Santos, W. G. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020; 129, 110493. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493>
18. Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., Caricchio, R., Mahmud, S., et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID -19. *Arthritis & Rheumatology*, 2020; 72(7), 1059–1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>
19. Clinical Manifestations of Coronavirus Disease 2019. *JMA Journal*, 2021; 4(2), 76–80. <https://doi.org/10.31662/jmaj.2021-0013>
20. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [09/07/2021]
21. Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*, 2021; 172, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
22. Martínez Chamorro, E., Díez Tascón, A., Ibáñez Sanz, L., Ossaba Vélez, S., & Borrueal Nacenta, S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología*, 2021; 63(1), 56–73. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001>
23. Porres-Aguilar, M., Pérez-Nieto, O. R., Zamarrón-López, D. I., & Ñamendys-Silva, S. A. Thromboprophylaxis strategies for COVID-19 patients. *Archives of Medical Research*. Published. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.06.011>
24. Perez-Nieto, O. R., Escarraman-Martinez, D., Guerrero-Gutiérrez, M. A., Zamarron-Lopez, E. I., Mancilla-Galindo, et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study. *European Respiratory Journal*, 2021; 2100265. <https://doi.org/10.1183/13993003.00265-2021>
25. Pecho-Silva, S., Navarro-Solsol, A. C., Panduro-Correa, V., Rabaan, A. A., Bonilla-Aldana, D. K., Rodríguez-Morales, A. J., & Arteaga-Livias, K. Non-

- recommended medical interventions and their possible harm in patients with COVID-19. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2021; 8, 204993612110340. <https://doi.org/10.1177/20499361211034070>
26. Timmermans, S., Souffriau, J., & Libert, C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Frontiers in Immunology*, 10. 2019; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01545>
27. Hardy, R. S., Raza, K., & Cooper, M. S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020; 16(3), 133–144. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y>
28. Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 2017;17(4), 233–247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
29. Pan, X., Xie, F., Xiao, D., Zhou, X., & Xiao, J. Design, Synthesis, and Renal Targeting of Methylprednisolone-Lysozyme. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(6), 1922. <https://doi.org/10.3390/ijms21061922>
30. Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 2020; 43(4), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
31. Vargas-Lara, A. K., Schreiber-Vellnagel, V., Ochoa-Hein, E., & López-Ávila, A. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 2020: 79(3), 185–196. <https://doi.org/10.35366/96655>
32. Secretaría de Salud México. (2021, julio). Comunicado Técnico Diario COVID-19 (2021.07.27). https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/657343/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.07.27.pdf
33. Gob. Mx. [cited 2022 Aug 7]. Available from: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/01/Informe-Integral_COVID-19_12ene22.pdf.

34. Pérez Nieto, O., Zamarrón López, E., Guerrero Gutiérrez, M., Soriano Orozco, R., Figueroa Uribe, A., López Fermín, J., Osorio Ruíz, A., Uribe Moya, S., Morgado Villaseñor, L., Flores Ramírez, R., Salmerón, J., Gasca Aldama, J., & Deloya Tomas, E. Protocolo de manejo para la infección por COVID-19. *Medicina Crítica*, 2020; 33(1), 43–52. <https://doi.org/10.35366/93280>
35. Rodrigo, C., Leonardi-Bee, J., Nguyen-Van-Tam, J., & Lim, W. S. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published.2021; <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010406.pub2>
36. Stern, A., Skalsky, K., Avni, T., Carrara, E., Leibovici, L., & Paul, M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007720.pub3>
37. Nie, W., Zhang, Y., Cheng, J., & Xiu, Q. Corticosteroids in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 2012; 7(10), e47926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047926>
38. Liu, J., Zheng, X., Huang, Y., Shan, H., & Huang, J. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020; 146(2), 325–327. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.021>
39. Mareev, V. Y., Orlova, Y. A., Pavlikova, E. P., Matskeplishvili, S. T., Krasnova, T. N., Malahov, P. S., Samokhodskaya, L. M., Mershina, E. A., et al. Steroid pulse - therapy in patients with Coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and Risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*, 2020; 60(6), 15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>
40. Farahani, R. H., Mosaed, R., Nezami-Asl, A., Chamanara, M., Soleiman-Meigooni, S., Kalantar, S., ... & Hazrati, E. Evaluation of the efficacy of methylprednisolone pulse therapy in the treatment of adult covid-19 patients with severe respiratory failure: a randomized clinical 2020.

41. Ranjbar, K., Moghadami, M., Mirahmadizadeh, A., Fallahi, M. J., Khaloo, V., Shahriarirad, R., Erfani, A., Khodamoradi, Z., & Gholampoor Saadi, M. H. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06045-3> trial.
42. Hasan, SS, Capstick, T., Ahmed, R., Kow, CS, Mazhar, F., Merchant, HA, & Zaidi, STR. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroid use: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine Expert Review*, 2020; 14(11), 1149-1163.
43. Cusacovich, I., Aparisi, Á., Marcos, M., Ybarra-Falcón, C., Iglesias-Echevarria, C., Lopez-Veloso, M., ... & Gonzalez-Fuentes, R. Corticosteroid pulses for hospitalized patients with COVID-19: effects on mortality. *Inflammatory Mediators*, 2021
44. Edalatifard, M., Akhtari, M., Salehi, M., Naderi, Z., Jamshidi, A., Mostafaei, S., ... & Rostamian, A. Pulse intravenous methylprednisolone as a treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: results of a randomized controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*, 2020; 56(6).
45. Pinzón, MA, Ortiz, S., Holguín, H., Betancur, JF, Cardona Arango, D., Laniado, H., ... & Ramirez, Z. High-dose dexamethasone versus methylprednisolone for Covid-19 pneumonia. *PloS one*, 2021; 16(5), e0252057.
46. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which is a superior corticosteroid in the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a triple-blind randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2021; 21, 337. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06045-3>
47. Yaqoob, H., Greenberg, D., Hwang, F., Lee, C., Vernik, D., Manglani, R., ... and Epelbaum, O. Comparison of high-dose and pulsed corticosteroids with non-

corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit. *Journal of Medical Virology*. 2022

48. Ro, S., Nishimura, N., Imai, R., Tomishima, Y., So, C., Murakami, M., Okafuji, K., Kitamura, A., Jinta, T., and Tamura, T. Identification of COVID-19 patients who are optimal for methylprednisolone pulse therapy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2021;16(1), 781. <https://doi.org/10.4081/mrm.2021.781>

49. Solanich, X., Antolí, A., Rocamora-Blanch, G., Padullés, N., Fanlo-Maresma, M., Iriarte, A., ... & Corbella, X. Pulsed methylprednisolone plus tacrolimus in addition to standard therapy versus standard therapy alone in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *Frontiers in Medicine*, 2021; 8, 899.

50. Francesco Salton, Paola Confalonieri, G Umberto Meduri, Pierachille Santus, Sergio Harari, Raffaele Scala, et al. Marco Confalonieri, Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia, *Infectious Diseases Open Forum*, 2020; 7(10).;421, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>

51. Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Farías-Contreras JP, Rojas-Varela R, Hurtado-Duarte AM, Sotelo-Robledo R et al. Tomographic scale for the assessment of COVID-19 severity at the National Respiratory Diseases Institute. *Neumol Cir Torax*. 2022; 81 (1): 6-12.

XVI. ANEXOS

Anexo 1.



**Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General de Pachuca
Subdirección de Enseñanza,
Capacitación e Investigación
Departamento de Investigación**



Consentimiento informado

Pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave y su relación con la mortalidad en pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Pachuca, durante el periodo de diciembre 2020 a marzo de 2021

La presente investigación tiene como objetivo determinar la disminución de la mortalidad con pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de COVID-19 grave en pacientes del Hospital General de Pachuca.

A continuación, se relacionan algunos aspectos generales sobre la investigación. Es muy importante que usted lea con atención y comprenda cada uno de los numerales de modo que, si está de acuerdo con ellos, otorgue su autorización para el desarrollo del estudio en el Hospital.

Procedimiento. Una vez obtenida su autorización, se procederá a identificar los expedientes de los pacientes hospitalizados graves durante el periodo del estudio, se procederá a obtener los datos requeridos para cumplir con los objetivos de esta investigación y se aclara que no habrá participación de los pacientes.

Riesgos. Por tratarse de una investigación en donde no se tendrá participación del paciente no representará ningún tipo de riesgo para su bienestar dado que no se aplicarán intervenciones.

Beneficios. Dado que el objetivo de la investigación consiste determinar si existe disminución de la mortalidad en pacientes con tratamiento de pulsos de metilprednisolona, no se identifica ningún beneficio directo en el corto plazo para los pacientes de los cuales se obtuvo la información, sin embargo, con su participación se hará una contribución para el mejor conocimiento de los tratamientos utilizados en pacientes con COVID-19 grave.

Confidencialidad. Se garantizará la confidencialidad para cada uno de los pacientes que participen en el estudio.

La información obtenida se utilizará con fines académicos y será manejada solamente por la investigadora principal y los colaboradores. En el momento de reportar los datos en revistas científicas y/o congresos académicos, se mantendrá la confidencialidad de los participantes. Resultados. Los resultados se mantendrán bajo reserva del equipo investigador.

Inquietudes. En caso de que tenga alguna duda referida a la investigación puede comunicarse con el investigador principal M.C Emmanuel Castañeda Orduña, quien atenderá oportunamente sus inquietudes.

Entiendo que la participación en el mismo es voluntaria y he revisado la información contenida en este documento por lo cual autorizo la participación de los expedientes de los pacientes atendidos por COVID-19 grave. He tenido la oportunidad de aclarar las inquietudes frente al proyecto del investigador responsable.

Responsable Legal:

Nombre _____ Firma _____

Cédula _____ Fecha _____

Investigador:

Nombre _____ Firma _____ Cédula _____ Fecha _____

Testigo 1

Nombre _____ Firma _____ Cédula _____ Fecha _____