

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD



Eficacia del uso de pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19 del H.R.A.E. "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" en 2020.

**Tesis para obtener el Diploma de la
Especialidad en**

MEDICINA INTERNA

Presenta el alumno:

Jahzeel Samir Rojas Guillén

Directores de Tesis:

Dr. Éufrates Hernández Núñez

Dr. Francisco Olán

Villahermosa, Tabasco, enero 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Of. No. 0145/DACS/JAEP
11 de febrero de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Jahzeel Samir Rojas Guillen
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Éufrates Hernández Nuñez, Dra. Zoila Morales Ramos, Dr. Juan Miguel Elias Echem Cárdenas, Mtro. Xavier Moreno Enríquez, Dra. Alejandra Anlehu Tello, impresión de la tesis titulada: "Eficacia del uso de pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19 del H.R.A.E. "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" en 2020", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde funge como Director de Tesis el Dr. Francisco Olán.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora



C.c.p.- Dr. Francisco Olán.- Director de tesis
C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Nuñez.- sinodal
C.c.p.- Dra. Zoila Morales Ramos.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Juan Miguel Elias Echem Cárdenas.- Sinodal
C.c.p.- Mtro. Xavier Moreno Enríquez.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Alejandra Anlehu Tello.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de **Villahermosa Tabasco**, siendo las **10:00** horas del día **9** del mes de **febrero** de **2021** se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la **División Académica de Ciencias de la Salud** para examinar la tesis de grado titulada:

Eficacia del uso de pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19 del H.R.A.E. "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez "en 2020.

Presentada por el alumno (a):

Rojas Guillen Jahzeel Samir
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1	7	1	E	5	6	0	0	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Francisco Olan

Dr. Éufrates Hernández Nuñez

Dr. Zoila Morates Ramos

Dr. Juan Miguel Elías Echem Cárdenas

Mtro. Xavier Moreno Enriquez

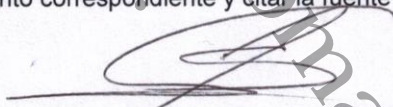
Dra. Alejandra Antehu Fello



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 13 del mes de febrero del año 2020, el que suscribe, Jahzeel Samir Rojas Guillén, alumno del programa de la especialidad en Medicina Familiar, con número de matrícula 171E56004 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "Eficacia del uso de pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID 19 del H.R.A.E. Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez", bajo la Dirección del Dr. Ricardo González Anoya, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: jzrojas@gmail.com Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo


Jahzeel Samir Rojas Guillén

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello



DEDICATORIAS

Dedico el presente trabajo a amigos, compañeros y maestros quienes, en medio de una época de oscuridad, colaboraron para encender una llama de ciencia, con la cual alumbrar el sendero del paciente críticamente enfermo.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco al creador por permitirme llegar hasta este día y acompañarme a lo largo de este camino. A mi familia por apoyarme en la búsqueda de la superación personal. A mis maestros por enseñarme, motivarme y retarme a ser mejor. A mis compañeros y amigos con quienes viví grandes momentos y tribulaciones.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



GLOSARIO

- Aislamiento** Separación del individuo infectado durante el periodo de transmisibilidad, con el objetivo de impedir la propagación de la enfermedad.
- Brote** Ocurrencia de dos o más casos asociados epidemiológicamente entre sí. La existencia de un caso único bajo vigilancia en un área donde no existía el padecimiento de la enfermedad se considera también un brote.
- Cepa** Grupo de virus genéticamente iguales de ascendencia conocida
- Coronavirus** Un grupo de virus que incluye muchos tipos diferentes, algunos de los cuales pueden causar enfermedades en humanos.
- Cuarentena** Separación del individuo sano expuesto, para evitar una posible propagación de la enfermedad transmisible.
- Epidemia** Aparición de casos de una enfermedad en una comunidad en número claramente excesivo con respecto a lo que se esperaría en condiciones normales en la localidad, región o país.



Pandemia Una epidemia que ocurre en todo el mundo, o en un área muy amplia, que cruza las fronteras internacionales y generalmente afecta a un gran número de personas.

Pródromo El período de tiempo durante el cual una persona infectada puede no haber desarrollado síntomas muy específicos o graves. Es posible que no se den cuenta de que están enfermas, pero aún pueden estar transmitiendo el virus.

Wuhan Es la capital de la provincia de Hubei, en China central. Es donde se produjo el primer contagio del coronavirus en humanos y el primer foco de la pandemia que comenzó a finales de 2019.



ABREVIATURAS

CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
Covid-19	Enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente SARS-CoV-2.
MERS	El Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en inglés, <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>).
OMS	Organización Mundial de la Salud, con sede en Ginebra, Suiza.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
SARS	El síndrome respiratorio agudo grave (SRAS) (en inglés: Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS).
SARS-CoV-2	El nombre científico del coronavirus específico que causa la COVID-19.
HRAE	Hospital Regional de Alta Especialidad
SDRA	Síndrome de distrés Respiratorio del Adulto



RESUMEN

EFICACIA DEL USO DE PULSOS DE METILPREDNISOLONA EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DEL H.R.A.E. “DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ” EN 2020.

Los pacientes con neumonía grave por COVID-19 pueden presentar un estado inflamatorio severo, donde destaca el papel de las citocinas proinflamatorias. El objetivo del presente trabajo fue Determinar la eficacia de los pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez” en 2020. Este estudio se realizó con una población de 139 personas que fueron hospitalizados en la unidad de cirugía ambulatoria en la mencionada unidad, entre el 1° de agosto y el 30 de noviembre de 2020, quedando el grupo de estudio de 137 personas. Dicha población estuvo conformada por 57 (41.6%) mujeres y 80 (58.4%) hombres, con una edad mínima de 17 años y una máxima de 86 años con una mediana de 51 años. En este estudio se buscó relacionar la baja mortalidad del grupo de estudio al uso de le metilprednisolona mediante pulsos que permiten a simple vista la calidad de vida del paciente. Las limitaciones del estudio son el tamaño muestral, el corto período de seguimiento, por lo que los resultados deben confirmarse con un ensayo clínico con una mayor n y un mayor tiempo de seguimiento preferentemente.

Palabras claves: SARS-CoV 2, COVID 19, metilprednisolona.



ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF THE USE OF METHYLPREDNISOLONE PULSES IN THE EVOLUTION OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH COVID-19 OF THE H.R.A.E. "DR. GUSTAVO A. ROVIROSA PÉREZ" IN 2020.

Patients with severe pneumonia due to COVID-19 may present a severe inflammatory state, where the role of pro-inflammatory cytokines stands out. The objective of this work was to determine the efficacy of methylprednisolone pulses in the evolution of the disease in patients with severe COVID-19 at the Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" in 2020. This study was carried out with a population of 139 people who were hospitalized in the ambulatory surgery unit in the aforementioned unit, between August 1 and November 30, 2020, leaving the group study of 137 people. This population was made up of 57 (41.6%) women and 80 (58.4%) men, with a minimum age of 17 years and a maximum of 86 years with a median of 51 years. In this study we sought to relate the low mortality of the study group to the use of methylprednisolone through pulses that allow the patient's quality of life at a glance. The limitations of the study are the sample size, the short follow-up period, so the results should be confirmed with a clinical trial with a higher n and a longer follow-up time, preferably.

Keywords: SARS-CoV 2, COVID 19, methylprednisolone.



ÍNDICE

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS.....	¡Error! Marcador no definido.
ACTA DE REVISION DE TESIS	¡Error! Marcador no definido.
CARTA DE CESION DE DERECHOS	¡Error! Marcador no definido.
DEDICATORIAS	V
AGRADECIMIENTOS	VI
GLOSARIO	VII
ABREVIATURAS	IX
RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
ÍNDICE	XII
1. INTRODUCCIÓN	14
2. ANTECEDENTES	16
2.1 GENERALIDADES SARS CoV2	16
2.2 RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2	20
2.3 NEUMONIA POR SARS COV2	22
2.4 TORMENTA DE CITOCINAS EN COVID-19	25
2.5 TRATAMIENTO CONTRA EL COVID 19	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
4. JUSTIFICACIÓN	33
5. OBJETIVOS	34
5.1 GENERAL	34
5.2 ESPECÍFICOS	34
6. MATERIALES Y MÉTODOS	35
6.1 DISEÑO	35
6.2 UNIVERSO	35
6.3 MUESTRA	35
6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	36
6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES	37
6.6 MÉTODO	38
6.7 PROCEDIMIENTO	39



6.8 INSTRUMENTO	40
6.9 CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	41
6.9 PLAN DE ANÁLISIS	41
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	43
8. RESULTADOS.....	45
8.1 DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD, MESES, DIAS DE INTERNAMIENTO Y EGRESO DE LA POBLACIÓN.....	45
8.2 FRECUENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON COVID 19	47
8.3 CAMBIOS EN LOS VALORES DE MARCADORES DE LA ENFERMEDAD	48
8.4 ASOCIACIÓN DE DIAS DE INTERNAMIENTO, EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS.....	50
9. DISCUSIÓN.....	52
10. CONCLUSIONES	54
11. REFERENCIAS	56
12. ANEXOS.....	62
12.1 ANEXO 1. Escala SOFA.....	62
12.2 ANEXO 2. Cédula de recolección de datos.....	63
12.3 ANEXO 3. Base de Datos SPSS.....	64



1. INTRODUCCIÓN

La epidemia de COVID-19 tuvo su inicio al ser identificado el virus por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la Provincia de Hubei, China Central, cuando la Comisión de Salud de Wuhan reportó a un grupo de personas con neumonía de causa desconocida, vinculada principalmente a trabajadores del mercado de mariscos del sur de China de Wuhan. Fue declarada por la Organización Mundial de la Salud una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero del 2020, y como una pandemia global el 11 de marzo de 2020.

Al inicio del brote, a las personas sintomáticas con enfermedad de vías respiratorias bajas se les clasificó “neumonía de etiología desconocida”, esto al no poder identificar un agente causal. El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades organizó un programa intensivo de investigación de brotes, y la etiología de esta enfermedad se le atribuyó a un nuevo virus perteneciente a la familia del coronavirus (CoV).

Ahora se sabe que la respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de respuesta de los infectados por SARS-CoV-2 y es claro que, en fases graves o con comorbilidades, esta respuesta suele disminuir, como lo evidencia la marcada linfopenia y la hiperinflamación. También ha sido evidente que la edad cumple un rol importante relacionado a la inmunosenescencia; sin embargo, entre los jóvenes las reinfecciones podrían agravar su enfermedad. La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 inicia con fiebre y síntomas respiratorios altos, pero en un



grupo de pacientes progresa rápidamente a un cuadro de insuficiencia respiratoria por SDRA, por lo que requerirán ventilación mecánica y la mortalidad sobrepasa el 50% de los casos. Esta rápida evolución se debe a que este virus lleva a una tormenta de citoquinas, en la que el tratamiento antiinflamatorio con terapia de pulso de metilprednisolona estaría indicado actualmente al no existir un medicamento respaldado por estudios adecuados en ninguna parte del mundo. Es por esta razón que en el Hospital de Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”, se inició un protocolo con el fin inicial de salvar vidas siguiendo los más estrictos preceptos éticos y al mismo tiempo plantear una alternativa de tratamiento de los pacientes graves con el SARS-CoV-2.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



2. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES SARS CoV2

El 31 diciembre de 2019, la autoridad sanitaria de china alerto a la organización mundial de la salud (OMS) sobre una serie de caso de neumonía de trilogía desconocida en la provincia de Hubei, en la ciudad de Wuhan en el centro de China. Estos casos se habían presentado desde inicios de diciembre del 2019. Esta neumonía se caracterizaba por presentar síndrome de dificultad respiratoria (SDRA), insuficiencia respiratoria y otras complicaciones trombóticas. El 7 de enero de 2020, el centro chino de control y prevención de enfermedades identifico un nuevo coronavirus, de la muestra de hisopo de garganta de un paciente y fue abreviado como 2019 - nCov por la OMS (Hui, D. S., y cols 2020). Posteriormente el Grupo de estudio de Coronavirus cambió el nombre por SARS COV2 (3) y la OMS lo denominó enfermedad de coronavirus 2019 o COVID - 19. Solo 23 días después, el 30 de enero de 2020 en china ya se hablen reportado 7736 casos confirmados, más de 12 mil casos sospechosos y 82 casos confirmados en 18 países. Por lo que ese día la OMS declaro el brote de SARS COV2 como una enfermedad infecciosa emergente, que se debía considerar como una emergencia sanitaria de salud publica de interés internacional (Burki T. K., 2020).

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva envueltos. La secuenciación del genoma y el análisis filogénico indicaron que el coronavirus que causa COVID-19



es un betacoronavirus en el mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El Grupo de Estudio Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha propuesto que este virus se designe como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Coronavirus Study Group. BioRxiv 2020). La similitud de secuencia de ARN más cercana es a dos coronavirus de murciélago, y parece probable que los murciélagos sean la fuente primaria; Se desconoce si el virus COVID-19 se transmite directamente desde los murciélagos o mediante algún otro mecanismo (p. ej., a través de un huésped intermedio (Perlman S., 2020)

El receptor del huésped para la entrada de células SARS-CoV-2 es el mismo que para SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (Zhou, P., y cols 2020). La proteasa celular TMPRSS2 también parece importante para la entrada de células SARS-CoV-2 (Hoffmann, M., y cols 2020).

El SARS-CoV-2 se une a ACE2 a través de la región del gen de unión al receptor de su proteína espiga. Un estudio que monitoreó los cambios de aminoácidos en la proteína espiga de los aislados de SARS-CoV-2 incluidos en una base de datos de secuencia grande identificó una sustitución D614G (glicina por ácido aspártico) que se convirtió en el polimorfismo dominante a nivel mundial a lo largo del tiempo (Korber, B., y cols 2020). In vitro, los virus seudotipados que albergan la variante G614 resultaron en títulos virales más altos que aquellos con la variante D614. Si bien la aparición de G614 como la variante dominante podría estar relacionada con la infecciosidad relativa, no se pueden descartar otras explicaciones para la observación, como el sesgo de muestreo, y las implicaciones clínicas de estos



hallazgos siguen siendo inciertas. La variante G614 no parecía estar asociada con un mayor riesgo de hospitalización. El 2 de abril del 2020, el mundo cruzó la marca del millón de contagios; la tasa de letalidad en 204 países fue de 5.2% (Genomics Group 2020). Cuando la comparamos con la epidemia de SARS en 2002, en la cual infectó a 8096 personas en 29 países y con una tasa de letalidad de 9.6% (WHO 2002), mientras que durante el brote de MERS infectó a 2494 personas en 27 países del 2002 - 2019 con una tasa de letalidades 34.4% (WHO 2019). Lo anterior nos indica una menor letalidad, pero mayor transmisibilidad, pero estos datos deben ser tomados con cautela, ya que las tasas de letalidad varían de una ciudad a otra, así como del nivel cultural y socioeconómico, como de la disponibilidad de los servicios de salud, además que se infraestima a los pacientes con casos leves (Phua, J., y cols 2020).

Durante los primer mes de inicio del brote en china, la OMS envió un un equipo de trabajo a china (Misión conjunta OMS - China), la cual tenía como objetivo mejorar el conocimiento sobre COVID-19 dicho reporte se publicó a finales de febrero de 2020, en el cual hasta ese momento se había documentado en el laboratorio de salud pública chino más de 5 mil casos, de los cuales 6.1% se clasificaron como críticos, debido a compromiso multiorgánico y la presencia de choque, 13.8% como graves debido al compromiso pulmonar que condicionaba hipoxia (WHO 2020). En Italia el 12 % de los casos positivos requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Entre las características que presentan los pacientes críticos, mayor edad y comorbilidades asociadas entre las que destacan diabetes mellitus e hipertensión. Los síntomas iniciales más frecuentes son: fiebre, tos, fatiga y disnea (Wang D., y



cols 2020). El promedio de inicio de la neumonía es de 5 días de iniciados los síntomas (Guan, W. J., y cols 2020), y el promedio desde iniciado los síntomas hasta la hipoxemia grave son de 7 - 12 días, por lo que es requerido su ingreso a la UCI (16). La complicación más frecuente es el desarrollo de síndrome de distes respiratorio agudo (SDRA) 60-70%, seguido por choque séptico 30%, disfunción miocárdica 20-30% y lesión renal aguda (10-20%) (Yang, X., y cols 2020). Entre los factores asociados a mortalidad se incluyen: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer. Entre los biomarcadores de mal pronóstico se encuentra: concentraciones más altas de dímero D y proteína C reactiva, linfopenia. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la muerte es de 2 a 8 semanas, mientras que el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación clínica es 6 –8 semanas (Zhou, F., y cols 2020). Al inicio del brote la información obtenida de la investigación epidemiológica en Wuhan se identificó una asociación inicial con un mercado de mariscos que vendía animales vivos, donde la mayoría de los pacientes habían trabajado o visitado y que posteriormente se cerró por desinfección (Wuhan Municipal Health Commission 2020). Conforme pasaron los días, la forma de transmisión persona a persona fue la principal. Esta se dio a través de contacto cercano, principalmente a través de gotas de flügge provenientes de la vía respiratoria de un paciente infectado. Estas se liberan cuando el infectado habla, tose o estornuda y estas gotas de flügge se ponen en contacto con las mucosas de un nuevo huésped. De igual forma la infección se puede dar si las secreciones se encuentran en diversas superficies y un nuevo huésped las toca y posteriormente las arrastra hasta alguna mucosa en nariz, boca



u ojos (Morawska, L., y cols 2020). A medida que fue evolucionando el brote tomo más interés la vía de transmisión aérea, es decir a través de pequeñas particular que quedan suspendidas en el aire, lo cual propicia mayor transmisión y una de las controvertidas causas del porque esta infección se convirtió en pandemia. Inclusive estudios como el de Bourouiba, L., 2020. al utilizar imágenes especializadas para visualizar las exhalaciones respiratorias han sugerido que las gotitas respiratorias pueden aerosolizarse o transportarse en una nube de gas y tener trayectorias horizontales de más de 2 metros, con hablar, toser o estornudar. Sin embargo, aún no está claro la implicación clínica en la epidemiología, ya que la transmisión a largas distancias no está bien documentada. No así estudios como el de Hamner, L., y cols 2020, en el cual describe un grupo de 61 personas que se reúnen a practica de coro, teniendo un caso indice sintomático para SARS COV2 y posteriormente describe 32 casos confirmados y 20 probables, además de 2 muertos, evidenciando lo fácil que es el contagio en ambientes cerrados, así como al respetar el distanciamiento social. El diagnostico de infección por SARS COV2 se basa en realizar una prueba de amplificación de nucleótidos a través de una reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), para detectar ARN de SARS-CoV-2 del tracto respiratorio superior (). El Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la recolección de la muestra de cual quiera de los siguientes sitios: Nasal, nasofaríngea o lavado broncoalveolar, recolectadas por un profesional de salud (CDC 2019).

2.2 RESPUESTA INMUNE EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2



La COVID-19 se puede dividir en tres fases: asintomática con o sin virus detectable; sintomática no grave con presencia de virus y sintomática respiratoria grave con alta carga viral (Shi y cols 2020). Aún se desconoce el por qué algunos desarrollan enfermedad grave y otros no y los aspectos basados en la respuesta inmune no han sido suficientes para explicarlo, pero ayudarán a entender el comportamiento de este nuevo patógeno. Los linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) y las asesinas naturales (NK) tienen un papel importante en mantener el sistema inmune. En la infección por SARS-CoV-2, los estudios demuestran que hay una marcada linfopenia (15). En la sangre de un paciente se encontró una linfopenia de LT CD4+ y CD8+; sin embargo, ambas poblaciones presentaban un estatus hiperactivado con altas proporciones de CD4+ HLA-DR+ (3,5%) y CD8+ CD38+(39,4%). Además, se encontraron proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+ CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune (Xu-Z 2020). En otros pacientes con infección grave también se han observado linfopenias, mayor relación neutrófilos/linfocitos, menor cantidad de monocitos, eosinófilos y basófilos, en comparación con los pacientes sin síntomas de la enfermedad. (Shi 2020)

Dentro de los grupos celulares más afectados están los LT (CD4+ y CD8+), que estuvieron por debajo de los valores normales y fue más evidente en el caso de los LT CD4+ de pacientes graves. Estos resultados coinciden con los de Wang et al. en cerca del 30% de pacientes con enfermedad grave. Por otro lado, los LT CD4+ CD45RA+ (vírgenes) se incrementan mientras que los LT CD4+CD45RO+ (memoria) disminuyen. El nivel de activación solo disminuye en los LT CD8+ CD28+ junto con



una disminución de LT CD4+ reguladores vírgenes (CD45RA+ CD127Low+) e inducidos (CD45RA+ CD127Low+). Estos datos también sugieren que el sistema inmune está desregulado durante el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y es más crítica cuando el paciente tiene comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad obstructiva pulmonar crónica y complicaciones cardiovasculares; sin embargo, son necesarios más estudios con mayor cantidad de pacientes para evitar sesgos (16). Wang et al. observaron en pacientes tratados con antivirales o inmunomoduladores, que los linfocitos LT CD8+ y LB se incrementaron, probablemente por el uso de corticoides y su efecto antiinflamatorio. En este mismo estudio se observó que los LT CD8+ tienden a predecir independientemente la gravedad y la eficacia al tratamiento por COVID-19 (Wang 2020).

2.3 NEUMONIA POR SARS COV2

Los pacientes con neumonía grave por COVID-19 pueden presentar un estado inflamatorio severo, en el que McGonagle y cols., 2020 destaca el papel de las citocinas proinflamatorias en la inducción de neumonía y síndrome de tormenta de citocinas en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 (23) y la cual es causante de la mortalidad en estos pacientes. El síndrome de tormenta de citocinas se observa en múltiples estados inflamatorios, que semeja el cuadro clínico de sepsis (Canna SW, et al) y caracterizado por fiebre continua, falla multiorgánica, hiperferritinemia y, potencialmente, muerte (Behrens, E. M., et al). Existen diferentes etiologías que pueden desencadenar el síndrome de tormenta de citocinas, entre las cuales se pueden agrupar en 3: causas iatrogénicas, inflamatorias e infecciosas. La



inmunoterapia contra el cáncer puede desencadenar el síndrome, específicamente como lo demuestran las terapias de acoplamiento de células T y las células T CAR dirigidas a CD19 (Shimabukuro-Vornhagen y cols., 2018). En lo que comprende a estado de inflamación, niños con artritis inflamatoria juvenil de inicio sistémico (sJIA), también conocida como enfermedad de Stills, presentan un síndrome de tormenta de citocinas conocido como el síndrome de activación de macrófagos (MAS) o linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH) (Behrens, E. M. Et al., 2008). HLH se ha clasificado en primarias y secundarias (Henter, J. I., 2007) Las formas principales de HLH son aquellas relacionadas con anomalías genéticas que conducen a una deficiencia en la función de las células citotóxicas, en relación con la perforina o las moléculas asociadas con el transporte y liberación vesicular de perforina (Ferrari, M., y cols 2015). Formas secundarias de HLH pueden ser desencadenadas por infecciones, cáncer o enfermedades inflamatorias. La marca distintiva de estas formas de HLH es la presencia de hemofagocitos, macrófagos activados que son engullidos por las células hematopoyéticas (Ramos-Casals, M., 2014). La afección por MAS / sHLH está asociada con infecciones virales y otras que no tienen un tropismo especial por celular pulmonares, la hiperactivación de las células T se asocia con hiperplasia de órganos linfoides con hepatoesplenomegalia y adenopatía. La actividad excesiva resultante del sistema reticuloendotelial se manifiesta como hemofagocitosis de médula ósea y alteración en las pruebas de función hepática, elevación de triglicéridos como resultado de la disfunción de las células de Kupffer hepáticas. Los macrófagos activados que circulan sistémicamente contribuyen a la coagulación intravascular diseminada (CID). Hay evidencia de que



MAS / sHLH emerge en el entorno COVID-19 que está respaldada por los parámetros anormales de laboratorio sin informar el patrón clásico de organomegalia. La hiperactivación y la actividad inmune excesivamente celosa parecen estar más limitadas al parénquima pulmonar y al tejido linfoide alveolar bronquial inmediatamente adyacente y se asocia con el desarrollo de SDRA. La hemofagocitosis pulmonar se ha informado ocasionalmente en la infección por coronavirus humano, pero aún no se ha informado en la neumonía asociada a COVID-19 (Xu, Z., y cols) e propone que la inflamación alveolar e intersticial generalizada grave se extienda a la vasculatura pulmonar estrechamente yuxtapuesta. Los niveles normales de fibrinógeno circulatorio y la fibrinólisis regional con formación elevada de dímero D observada en la neumonía temprana por COVID-19 no es una característica del MAS / HLH de inicio agudo típico. Esta inflamación intrapulmonar de tipo MAS podría influir en la propensión a la disfunción vascular local severa, incluida la microtrombosis y la hemorragia, lo que da como resultado una presentación de coagulopatía intravascular pulmonar centrada en el pulmón (PIC) en lugar de una presentación DIC (Xu, Z., y cols). Entre las citocinas involucradas en esta tormenta de citocinas, destaca la participación de la IL-6 IL-6 puede tener funciones contextuales de protección o exacerbación, incluida la gravedad de la infección, la supervivencia y la recuperación de tejidos - modelado, pero hay datos muy limitados sobre los miembros de la familia del coronavirus (McGonagle, y cols). Estos síntomas están asociados con una tormenta de citoquinas, manifestando niveles séricos elevados de IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , TNF α , IP10, MCP1, MIP1A y MIP1B. Los



pacientes con mayor gravedad tienen niveles aún más altos de IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α . La infección por COVID-19 con MAS se relacionó con la elevación sostenida de IL-6 e IL-1. Esta descontrolada respuesta inflamatoria condiciona el fracaso respiratorio, por lo que una de las medidas para impactar en la mortalidad es frenar la tormenta de citocinas. Ante la falta de un manejo específico para la neumonía ha condicionado la propuesta de diversos fármacos y esquemas terapéuticos para detener la hiperinflamación y SDRA. En el estudio de Wu C 2020, y cols de una evaluación retrospectiva en la población china, encontraron un efecto positivo de metilprednisolona en la supervivencia de pacientes críticos infectados por SARS COV2. Se ha propuesto el potente efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides, ya que pueden prevenir o bien mitigar estos efectos. Estudios de cohorte, retrospectivos y pequeños o serie de casos han arrojado resultados contradictorios, con efectos positivos como negativos. En los resultados del protocolo RECOVERY 2020 en el cual aleatorizaron pacientes con requerimientos de oxígeno a recibir 6 mg de dexametasona cada 24 h, encontraron una reducción de la mortalidad en un 20%. Por lo tanto, el uso estandarizado de un glucocorticoide de mayor potencia en pacientes seleccionados, con requerimiento de oxígeno pudiera tener mayor impacto en la mortalidad, así como en los biomarcadores de hiperinflamación.

2.4 TORMENTA DE CITOCINAS EN COVID-19

Un incremento exacerbado de citocinas ante la presencia de virus que atacan el sistema respiratorio se define como tormenta citocinas. Varios estudios han



demostrado que elevadas cantidades de citocinas proinflamatorias en el suero se asocian a la inflamación y al extenso daño pulmonar provocado por el SARS-CoV, MERS-CoV y recientemente, en SARS-CoV-2 se están encontrando más evidencias. Contrariamente, existen bajos niveles de interferones tipo I, que normalmente forman parte de la respuesta inmune innata. Esto trae como consecuencia la supresión de respuestas cooperadoras Th1, lo que favorece la tipo Th2 (Sarzi-Putinni 2020). El incremento de citocinas inflamatorias en pacientes con COVID-19 ha sido demostrado no solo a nivel transcripcional (Xiong 2020), sino también a nivel proteico en muestras de 452 pacientes donde se encontró un incremento en suero del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés), interleuquinas (IL)-2R, IL-6, IL-8 y IL-10 en pacientes con enfermedad grave comparados a los de curso no grave, lo que sugiere un posible rol en el desarrollo de la respuesta hiperinflamatoria de COVID-19 (Wang 2020).

Un estudio con 41 pacientes con SARS-CoV-2 demostró que sus plasmas presentaban mayor cantidad de TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra entre otras citocinas, lo que demostraría el posible efecto de tormenta de citocinas (Wang 2020); sin embargo, al existir también elevación de algunas citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-10) se requiere más estudios para demostrarlo. Es conocido que IL-17 tiene efectos proinflamatorios sobre la inducción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , quimiocinas y metaloproteinasas de la matriz. Además, IL-17 junto con IL-22 induce péptidos antimicrobianos en mucosas con los que contribuirían a la formación de un edema potencialmente mortal enriquecido con mucinas y fibrina, visto en el SARS-CoV-2 (Xiong 2020). El TNF- α y la IL-1 se producen en los pulmones de pacientes con



COVID-19 y son fuertes inductores de hialurano sintetasa en células epiteliales CD31+, células epiteliales alveolares EpCAM+, y fibroblastos. La hialurano sintetasa puede reducir el hialurano, lo que minimizará la absorción de agua y la formación de una gelatina que invade el pulmón y que contribuye al estrés respiratorio (Sarzi-Putinni 2020). Otro mecanismo que se activaría por la unión del ARN viral de SARS-CoV-2 al receptor tipo Toll (TLR-9) es la producción de IL-1 β que se produce a través de la activación del inflamasoma. Esta citoquina causa no solo la inflamación pulmonar sino también la fiebre y la fibrosis (Xiong 2020).

2.5 TRATAMIENTO CONTRA EL COVID 19

Para infectar una célula, el SARS-CoV-2 usa su proteína S, la cual está densamente glicosilada. La proteína S es una proteína trimérica de fusión clase I que existe en una conformación de prefusión metaestable que sufre un reordenamiento estructural sustancial para fusionar la membrana viral con la membrana de la célula huésped (Thian Xi 2020). Las investigaciones se están enfocando en la identificación de moléculas antivirales dirigidas a la proteína S y en su potencial inmunógeno. Si bien, actualmente no existen terapias antivirales efectivas para la infección por SARS-CoV-2, es necesario que haya intervenciones de salud pública rápidas con anticuerpos monoclonales (ANM), antivirales o nuevas estrategias de vacunación.

En este contexto de pandemia se debe evaluar rigurosamente la inmunoterapia basada en transferencia pasiva de suero o plasma convaleciente. Resulta claro que independientemente del tipo de tratamiento para combatir la COVID-19 se requerirán muchos meses para ensayar la eficacia in vitro e in vivo de las terapias antivirales,



las que deberán ser rigurosamente diseñadas y monitoreadas. Es importante considerar que este virus tiene la ventaja de guardar relación filogenética con los virus del SARS-CoV y del MERS-CoV, lo que permitiría el uso de conocimientos previos para adaptar los modelos terapéuticos y de vacunas.

Se ha hablado desde los anticuerpos monoclonales neutralizantes como potenciales herramientas terapéuticas que podrían ser dirigidos específicamente al dominio de unión al receptor (RBD, N318-V510) de la proteína S o también a la proteína receptora ACE2 de tal manera que en ambos casos se bloquearía el ingreso viral, sin embargo no siempre se han encontrados buenos resultados en los pacientes, por otra parte se cree que los antivirales pueden funcionar dado que los LT Th17 pueden tener una participación en COVID-19, se postula la evaluación de varios inhibidores de su factor de transcripción ROR γ t (y ROR α). Alternativamente, reconocen la misma proteína receptora enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) sobre las células huésped que infectan; mientras que los virus MERS-CoV reconocen el receptor DPP4 (dipeptidil peptidasa-4) en las células huésped. La alta homología entre los virus SARS hace posible que se puedan utilizar los anticuerpos monoclonales en estudio para SARS-CoV en SARS-CoV-2, para intentar bloquear la proteína S y el receptor ACE2. Se han propuesto también el uso de inhibidores de JAK2 (por ej. fedratinib, usado en mielofibrosis) para restringir la función inflamatoria de Th17. Debido a que la IL-6 y la IL-23 activan a STAT3 a través de JAK2, junto a estos inhibidores, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado inhibidores de STAT3, que son útiles, pero podrían afectar la actividad de LB productores de IL-21. Estos inhibidores se podrían usar



junto con interferones tipo I sin afectarlos, ya que estos utilizan JAK1 y TYK2 para activar STAT1 y STAT2 (Wu D 2020).

Dos grupos de drogas que pueden tener potencial acción contra el SARS-CoV-2 son los análogos de nucleósidos (AN) aprobados (favipiravir y ribavirin) y los experimentales (remdesivir y galidesivir). Los AN en forma de derivados de adenina o guanina se dirigen hacia la ARN polimerasa dependiente de ARN y bloquean la síntesis de ARN viral en una gran cantidad de virus, incluso los coronavirus humanos. De estos AN, remdesivir (GS5734), un profármaco fosforamidato de un derivado de adenina con potencial actividad sobre la transcriptasa reversa, tiene actividades de amplio espectro contra virus ARN como MERS y SARS, tanto en cultivos como en modelos animales. Recientemente se ha ensayado en células Vero E6 infectadas con SARS-CoV-2 y ha demostrado un EC50 (concentración media efectiva máxima) de 0,77 uM.

Un reporte del primer estadounidense de 34 años infectado evidenció mejoría clínica tras la administración de remdesivir, luego del intento fallido de otros fármacos, por lo que se concluye que este fármaco debe evaluarse clínica y rigurosamente (Guo 2020). Tal vez sea este caso el que llevó al Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos a realizar dos ensayos clínicos fase III para evaluar este fármaco en pacientes con COVID-19. Se trata de estudios aleatorizados, controlados, doble ciego con 308 y 453 voluntarios para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad respiratoria por COVID-19, leve o moderada (NCT042552664) y grave (NCT04257656). Los estudios se iniciaron en febrero y se deberán tener resultados en abril y mayo de 2020 (NIH N.). En China se realizó el



ensayo LOTUS para investigar la eficacia y la seguridad de lopinavir/ritonavir (LPV/RTV, inhibidores de proteasas); sin embargo, no hubo diferencias en la mejora clínica (Lu C 2020).

Actualmente no existen antivirales efectivos contra la COVID-19; sin embargo, existen ensayos clínicos de seguridad y eficacia para fármacos. Se encuentran próximas a distribución las vacunas de distintas instancias que han pasado las fases de pruebas, pero aún se desconoce su efectividad real, pero al menos dan resultados promisorios para prevenir la enfermedad. Los tratamientos antivirales y las medidas preventivas serán determinantes para retornar a la vida normal, aunque manteniendo las medidas de bioseguridad requeridas.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El surgimiento de una nueva cepa de coronavirus provocó el colapso de muchos sistemas de salud a nivel mundial, debido a que la propagación del virus ha alcanzado todas las poblaciones y casi todos los rincones del planeta. En los diferentes países el panorama de mortalidad es muy similar, siendo un reto de salud pública, como no se había visto en décadas. La mortalidad en pacientes con comorbilidades y con edad avanzada ha hecho estragos en las sociedades del mundo, afectando a todos los estratos sociales, por lo que la falta de un esquema terapéutico es imperante para la humanidad y en Tabasco no es la excepción a este problema.

La tormenta de citocinas es una de las responsables de la alta mortalidad en pacientes con COVID19 ya que es la responsable de que el paciente llega al shock circulatorio y a desarrollar síndrome de dificultad respiratorio agudo (SDRA), por lo tanto, es un blanco terapéutico. Al inicio de la epidemia de COVID 19 el papel del glucocorticoide se había descartado y no era recomendado, pero recientemente ha tomado importancia, ya que ha demostrado en estudios controlados que puede disminuir la mortalidad en pacientes con requerimientos de oxígeno. El uso de un glucocorticoide con mayor potencia y mayor impacto en su efecto genómico, con lo cual puede haber disminución en la producción de citocinas y por tanto detener la tormenta y con ello el shock y el SDRA y por tanto la mortalidad.



Ante la pandemia por COVID 19, la necesidad de investigar opciones terapéuticas es imprescindible, por lo que recolectar y generar nueva información sobre esta enfermedad es responsabilidad del médico, con el fin de hallar lo más pronto posibles tratamientos que ayuden a disminuir las muertes por COVID 19 en todo el mundo. Ante esta problemática surge la siguiente pregunta de investigación ¿Tiene eficacia el uso de pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez”?

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



4. JUSTIFICACIÓN

Debido a la reciente identificación de una nueva cepa de coronavirus y la infección en humanos que lleva un cuadro de neumonía grave y muerte, el uso de glucocorticoides a dosis altas como tratamiento en el control de la tormenta de citocinas aún no está del todo claro, por lo que evaluar su impacto en la mortalidad, no ha sido descrita en nuestro entorno y de demostrarse beneficio, se podría considerar como una opción terapéutica.

México se encuentra en el punto máximo de transmisión de la epidemia, por lo que la comunidad médica requiere conocimientos sobre la experiencia con diferentes opciones terapéuticas, para la toma de decisiones y disminuir los estragos de esta enfermedad en la población mexicana, además de disminuir el colapso del sistema de salud.

Identificar un tratamiento que logre disminuir la mortalidad es relevante para el estado por lo que el presente estudio será factible debido a la importancia del establecer tratamientos que mejoren la salud de los pacientes con covid 19, es viable ya que el Hospital de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” se ha mantenido a la vanguardia e innovación de nuevos tratamientos a través de protocolos establecidos y no se han realizado investigaciones de este tipo en su población.



5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Determinar la eficacia del uso de pulsos de metilprednisolona en la evolución de la enfermedad en pacientes con COVID-19 grave del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” en 2020.

5.2 ESPECÍFICOS

1. Definir grupos de edad, meses de internamiento, días de evolución de la enfermedad y causa de egreso de los pacientes con Covid 19 grave de la unidad de cirugía ambulatoria del Hospital de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”.
2. Identificar la frecuencia de comorbilidades en pacientes con covid 19 grave de la unidad de cirugía ambulatoria del Hospital de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”.
3. Analizar los cambios en los valores de ferritina, dímero D, IL-6, Proteína C reactiva y la relación PaO₂ / FiO₂, leucocitos, linfocitos, eosinófilos, y plaquetas después de la utilización de la metilprednisolona en el grupo de intervención.
4. Demostrar la asociación entre evolución y mortalidad en pacientes con COVID 19 grave en pacientes tratados con metilprednisolona en la unidad de cirugía ambulatoria del Hospital de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” y comparar con el grupo de no intervención.



6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO

El diseño usado fue de cuasiexperimental donde se realizó la comparación de dos grupos de estudio donde no hubo control de las características de estos y fueron comparados los resultados en ambos; prospectivo ya que se inició de una fecha en específico hacia adelante, sin revisión causal pasada en expedientes; fue longitudinal ya que se tomó la información al inicio y durante la evolución de la enfermedad hasta su egreso. En cuanto al modelo de análisis de los datos se estableció el tipo cuantitativo.

6.2 UNIVERSO

El universo de estudio estuvo constituido por el total de pacientes internados en el área de UCAM del Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez con neumonía por infección por SARS COV2 que clasificaban para COVID grave del 1º de agosto al 30 de noviembre de 2020.

6.3 MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia de los sujetos que estuvieran internados en el área de UCAM del Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez con neumonía por infección por SARS COV2 que clasificaban para COVID grave. Se



nombró grupo 1 al grupo de donde se usó la metilprednisolona y grupo 2 al grupo donde no se intervino, y fueron tomados ya de los pacientes internados durante los meses comentados y solo se agruparon según fuera el caso.

6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres mayores de 17 años, que reunieran los siguientes requisitos:
- RT PCR SARS COV2: Positiva
- Disnea con saturación < a 90% al medio ambiente.
- Tomografía simple de tórax con reporte de CORADS 5.
- Linfocitos < 1,000 cel.
- Eosinófilos < 1%.
- Po2 < 80 mmhm.
- Dímero D: > 500 ng/dl.
- Ferritina: > 300 ng/ml. IL-6 > 40 pg/ml.
- PCR: > 20 mg/L.

6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que a su ingreso fallecieron en las primeras 24 horas. Mujeres embarazadas, procalcitonina positiva al ingreso. Pacientes con falla orgánica múltiple. Evidencia de infección bacteriana o fúngica. Diabetes mellitus descompasada. Antecedente de reacción farmacológica a uso de glucocorticoides.



6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables que se utilizaron, sexo, edad, tiempo de evolución, comorbilidades, entre las cuales están, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, obesidad y otras, RT PCR SARS COV2, marcadores de seguimiento y muerte.

6.5.1 CUADRO DE OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Número de años cumplidos por el adulto mayor al momento del estudio.	Edad	Años
Sexo	Fenotipo del adulto mayor	Sexo	Hombre Mujer
Tiempo de evolución	Periodo establecido desde la infección durante el periodo de incubación de la enfermedad.	Días de iniciado los síntomas	Días
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades crónicas que porta el paciente	Diabetes mellitus Hipertensión Obesidad Otras
RT-PCR SARS COV2	Reacción en cadena de la polimerasa	Prueba para diagnóstico de Covid .	Positivo Negativo
Tiempo de Estancia	Periodo de días en las que evoluciona la enfermedad del paciente ya internado.	Días de iniciado los síntomas	Días
Modo de egreso	Forma en la que se egresa a los pacientes	Las llamadas altas que son las formas de egreso de los pacientes.	Egreso por Mejoría, Egreso por fallecimiento, Egreso por traslado
Marcadores Bioquímicos	Resultados de laboratorio identificados en sangre	Valores más importantes identificados para medir la evolución de la enfermedad y de importancia pronóstica,	Linfocitos < 1,000 cel. Eosinófilos < 1%. Po2 < 80 mmhm. Dímero D: > 500 ng/dl. Ferritina: > 300 ng/ml. IL-6 > 40 pg/ml. Proteína CR: > 20 mg/L



6.6 MÉTODO

Previa autorización del protocolo de parte de las autoridades institucionales, se identificaron los expedientes del total de pacientes portadores de covid y que son manejados en la Unidad de Cirugía ambulatorios del HRAE “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez” del 1 de agosto al 30 de noviembre de 2020. Una vez que un paciente sospechoso o confirmados de covid 19 solicitaba atención medica en el triage respiratorio de la UCAM, se procedía a evaluar si requería Tc de tórax, a través de la evaluación de qSOFA y SatO₂%.

Una vez determinado la alta probabilidad de neumonía por SARS COV2, se realizaba Tomografía de tórax y de ser reportada con hallazgos compatibles se ingresaba a UCAM, (CORADS 5 o 6) y se solicitaba RT PCR para SARS COV2, donde se le administraba oxígeno suplementario por puntas nasales, martilla reservorio, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva, de acuerdo con el grado de hipoxemia, dificultad respiratoria o estado neurológico.

De cumplir con los requisitos de manejo se dividieron los pacientes en 2 grupos los cuales fueron obtenidos mediante azar simple empezando en el grupo 1 con el uso de metilprednisolona 1g en 250 cc de solución glucosa al 5% para 30 min y se repetía a las 24 h una segunda dosis. En el grupo 2 se realizó el mismo manejo establecido, pero no se inició el tratamiento con metilprednisolona. Además, se recabo en ambos grupos datos del expediente como fecha de inicio de los síntomas y fecha de egreso por mejoría o bien defunción, antecedentes personales patológicos buscando enfermedades crónicas degenerativas como Diabetes mellitus e hipertensión, edad, sexo, resultados de laboratorio donde se registraron los niveles séricos de las



distintas pruebas que fueron necesarias según la evolución del paciente, durante los meses de agosto a noviembre de 2020.

Además, se solicitaban paraclínicos entre los que se incluyen: citometría hemática, glucosa, creatinina, urea, BUN, gasometría arterial, pruebas de función hepática, procalcitonina, PCR, ferritina, dinero D, Interleucina 6, Electrolitos séricos, tiempos de coagulación. Una vez con los resultados los médicos decidían si cumplía los criterios de inclusión.

6.7 PROCEDIMIENTO

Según el servicio de medicina interna se identificaron en total una cantidad de 139 pacientes. Por lo que no se realizó muestra, se estudiaron al de los pacientes ingresados durante el periodo establecido. Una vez que un paciente sospechoso o confirmados de covid 19 solicitaba atención médica se procedía a evaluar si requería Tc de tórax, a través de la evaluación de qSOFA y SatO2%. Se utilizó el instrumento El SOFA es el acrónimo en inglés de Sequential Organ Failure Assessment score (score SOFA). Es utilizado para seguir el estado del paciente durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Es uno de entre varios sistemas de puntaje utilizados habitualmente en unidades de cuidados intensivos y brinda datos dinámicos sobre el estado del paciente a diferencia de otros como APACHE II, que solo brinda datos estáticos al momento de admisión del paciente. Durante la consulta se registraron antecedentes y datos necesarios para esta investigación.



6.8 INSTRUMENTO

Los programas de respuesta rápida se componen de equipos especializados en la intervención de pacientes con deterioro en hospitalización, por lo regular se recurre a ellos para evaluar pacientes con alteraciones en signos vitales. En gran parte de los casos el deterioro se debe a sepsis. Se ha demostrado que en la mayoría de los casos los pacientes que son evaluados por un equipo de respuesta rápida cuentan con una cobertura antibiótica insuficiente durante su hospitalización o se ingresan a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis severa y retraso en los protocolos de reanimación. Múltiples estudios han revelado una asociación entre intervenciones tardías y peores resultados en pacientes con sepsis. El empleo de la escala de quick Sepsis Related Organ Failure Assessment o qSOFA3 para activar los equipos de respuesta rápida tiene el objetivo de detectar de manera temprana pacientes cuyo deterioro es secundario a sepsis, a estos equipos se les conoce como sepsis team o código sepsis. La escala qSOFA fue diseñada con el fin de detectar pacientes adultos fuera de áreas críticas con sospecha o confirmación de infección que presentan mayor riesgo de eventos adversos, los cuales requieren una evaluación a profundidad, así como su referencia a cuidados críticos y monitoreo más frecuente. Se ha dado gran importancia a la identificación temprana y tratamiento de pacientes con sepsis en las unidades de emergencia o terapia intensiva, aun así, gran cantidad de pacientes desarrollan sepsis durante su estancia hospitalaria. La



escala qSOFA tiene como finalidad cumplir con la detección temprana fuera de áreas críticas por parte de personal no experto en casos de sepsis grave. (Ver Anexo 1)

6.9 CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñó una cédula de recolección de datos en una hoja de cálculo de Excel, para entorno Windows, parte de la suite de software Microsoft Office®, en donde se registró la información de los pacientes identificados guardar los datos de laboratorio se incluyeron folio de identificación, sexo, edad, tiempo de evolución, tiempo de estancia hospitalaria, comorbilidad, Prueba de RT-PCR SARS COV2, modo de egreso, marcadores de evolución de la enfermedad. Los datos se tomaron del expediente clínico, de donde se recabaron los resultados de los exámenes de laboratorios de rutina que se solicitan en UCAM, para la evaluación diaria. Posteriormente se agruparon y transcribirán en el formato de recolección de datos, el cual está diseñado por paciente. (Ver Anexo 2)

6.9 PLAN DE ANÁLISIS

La información recopilada y digitalizada, fue sometida al siguiente proceso de análisis estadístico: 1) Se estimaron medidas de frecuencia y de tendencia central, para todas las variables, según fuesen cuantitativas o cualitativas, respectivamente, con la finalidad de presentar un análisis descriptivo de los datos. 2) Los resultados obtenidos fueron descritos y expresados en tablas, según el nivel de complejidad de los datos reportados, evitando en todo caso la duplicación de información; se utilizaron tablas



simples para describir los hallazgos del análisis descriptivo de la información, y tablas de contingencia para identificar los puntos de corte que se emplearían para el cálculo posterior de razones de posibilidades. 3) Se calcularon razones de posibilidades (OR) con 95% de confianza ($p \leq 0.05$), con el objetivo de buscar posibles asociaciones entre las variables Aplicación de Metilprednisolona y disminución de la mortalidad.

El análisis estadístico descrito, se llevó a cabo utilizando el software SPSS© versión 22 para entorno Windows©, bajo licencia de uso particular. (Ver Anexo 3)

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación fue llevada a cabo por el Médico Cirujano *Jahzeel Samir Rojas Guillén*, con la asesoría de los Médicos Especialistas en Medicina Interna *Éufrates Hernández Núñez* y *Francisco Olán*; todos ellos profesionales en el campo de la salud que ostentan títulos legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes. Por lo que se cumplió con lo estipulado en la Ley General de Salud, según sus últimas reformas (DOF-30-12-2009), en el Título Cuarto “Recursos Humanos para los Servicios de Salud”, Capítulo I “Profesionales, Técnicos y Auxiliares”, Artículo 79; y del Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100. Como se trató de una investigación de uso de un fármaco se cumplió con lo establecido en el Artículo 71 de la Ley General de Salud, donde se establece que en el tratamiento de urgencia en condiciones que amenazan la vida de una persona, cuando se considere necesario usar medicamentos de investigación o un medicamento conocido empleando indicaciones, dosis y vías de administración diferentes de las establecidas, el médico deberá obtener el dictamen favorable de la Comisión de Investigación de la institución de atención a la salud y la carta de consentimiento informado del sujeto de investigación o, en su caso, de su representante legal, según lo permitan las circunstancias. Dado que se realizó una investigación en seres humanos, estudiando en este caso, la asociación entre el uso de la metilprednisolona en pulsos y la evolución de la enfermedad en pacientes con



covid 19, en la unidad de cirugía ambulatoria del HRAE “Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez”, de Villahermosa, Tabasco, México.

De acuerdo con la Ley General de Salud (últimas reformas DOF-30-06-2011), Título Quinto “Investigación para la Salud”, Capítulo Único, Artículo 100, que establece las bases para la investigación en seres humanos. En concordancia con lo estipulado en el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki.

La información recopilada no atenta contra su integridad física o moral, ya que parte de esta fue registrada de manera anónima, para garantizar la preservación de la identidad de los participantes.

Para los procedimientos, tales como escritura, captura de datos, cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico, se utilizará el Word y Excel, software Microsoft® Office® versión 10 y SPSS® versión 22.0, ambos con licencia de uso particular. La información recolectada fue sistematizada y analizada de forma no nominal, para garantizar la preservación del anonimato de los participantes.

El presente trabajo de investigación no presenta conflictos de intereses económicos, personales ni institucionales.



8. RESULTADOS

Este estudio se realizó con una población de 139 personas que fueron hospitalizados en la unidad de cirugía ambulatoria del HRAE “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”, entre el 1° de agosto y el 30 de noviembre de 2020. Después de aplicar los criterios de inclusión fueron eliminados los datos de dos pacientes por estar incompletos, quedando el grupo de estudio de 137 personas.

8.1 DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD, MESES, DIAS DE INTERNAMIENTO Y EGRESO DE LA POBLACIÓN

La población total estuvo conformada por 57 (41.6%) mujeres y 80 (58.4%) hombres, con una edad mínima de 17 años y una máxima de 86 años con una mediana de 51 años, media de 51.76 años y moda de 45 años con una desviación estándar de ± 16.4 . Por la amplia distribución de las edades se procedió a realizar una distribución por decenios, donde las edades estuvieron distribuidas a partir de los 17 años; el grupo de mayor frecuencia estuvo registrado entre los 47 y 56 años. Al dividir en dos grupos, el grupo 1, en el que se intervino sumaron un total de 72 personas y 65 personas en el grupo 2, sin intervención. En el grupo 1 se identificó a la mayor cantidad de personas entre los 47 y 66 años, mientras que en el grupo 2 la mayor cantidad estuvieron entre los 37 y 56 años. (Ver Tabla 1)



Tabla 1. Distribución del grupo por Quinquenios

Edad por quinquenios	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
17-26 años	4	5.6	3	4.6
27-36 años	11	15.2	7	11
37-46 años	15	21	16	24.6
47-56 años	16	22.2	15	23
57-66 años	16	22.2	14	21.5
67-76 años	9	12.5	9	13.8
77-86 años	1	1.3	1	1.5
Total	72	100	65	100
Mínimo: 17	Máximo: 86	DE ± 16.4	Moda: 45	
Mediana: 51	Media: 51.76			

Fuente: Cédula de recolección de datos

De la misma forma se realizó una tabla para mostrar la distribución por mes de los casos de covid19 en la unidad médica, donde se aprecia que 88 de las personas egresaron por mejoría a diferencia de 46 personas fallecidas, los meses en que mas pacientes entraron al estudio fueron agosto y octubre, el mes en que mas fallecimientos hubo fue en octubre.

En el grupo donde hubo más egresos por mejoría fue en el grupo de intervención con 69 personas egresadas por mejoría y solo 3 defunciones en este grupo, mientras que en el grupo 2 hubo 18 egresos por mejoría y 47 egresos por defunción. En cuanto el número de días de evolución en el grupo de intervención la mayoría estuvo entre 6 y 10 días de evolución, mientras en el grupo 2 sin intervención estuvieron entre 1 y 5 días la mayoría desde el inicio de los síntomas. (Ver Tabla 2)



Tabla 2. Distribución por meses y tipo de egreso del grupo estudiado

	Mes	Egreso				Total
		Por mejoría		Fallecimiento		
		Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	
	Agosto	21	5	0	20	46
	Septiembre	12	3	3	14	32
	Octubre	23	2	0	10	35
	Noviembre	13	8	0	3	24
	Total	69	18	3	47	137

Fuente: Cédula de recolección de datos

8.2 FRECUENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON COVID 19

Se analizaron las comorbilidades de la población estudiada encontrándose que en el grupo 1, el grupo de intervención hubo obesidad en el 65% del grupo, el 65% eran hipertensos, y diabéticos y un 30% tenían enfermedad renal crónica. Mientras en el grupo 2 se encontró que el 39% era obeso, 45% eran hipertensos, 49% diabéticos y solo 8% tenían enfermedad renal crónica. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Comorbilidades de los grupos de estudio

Obesidad	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Obesidad	47	65	25	39
Sin obesidad	25	35	40	61
Total	72	100	65	100
Hipertensión arterial	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Hipertensión Arterial	47	65	29	45
Sin hipertensión	25	35	36	55
Total	72	100	65	100



Diabetes mellitus	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Con diabetes <i>mellitus</i>	47	65	32	49
Sin diabetes <i>mellitus</i>	25	35	33	51
Total	72	100	65	100

Enfermedad renal crónica	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Con enfermedad renal crónica	22	30.5	5	8
sin ERC	50	69.5	60	92
Total	72	100	65	100

Fuente: Cédula de recolección de datos

8.3 CAMBIOS EN LOS VALORES DE MARCADORES DE LA ENFERMEDAD

En cuanto a los niveles en sangre de los principales marcadores que se usan para evaluar la evolución del covid 19 en pacientes graves, se cuantificaron para este estudio principalmente algunos de ellos, entre los cuales se encontraron, ferritina, dímero D, IL-6, Proteína C reactiva y la relación PaO₂ / FiO₂, leucocitos, linfocitos, eosinófilos, y plaquetas después de la utilización de la metilprednisolona en el grupo de intervención y en el grupo sin intervenir. En los resultados se observó disminución de la ferritina en un 96%, de los casos del grupo de intervención, de la misma manera se encontró que mejoraron los niveles del dímero D en 94%, la proteína C reactiva en 97%, Interleucina 6 en 96%, así como linfocitos, leucocitos, eosinófilos y plaquetas, todos por encima del 67% así como una mejoría en el PaO₂/FiO₂.

En el grupo de no intervención hubo poca mejoría en todos los parámetros que fueron del 6% al 20% únicamente. (Ver Tabla 4)



Tabla 4. Cambios de los marcadores bioquímicos de covid 19

Niveles de Ferritina	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	69	96	4	6
Empeoró	3	4	61	94
Total	72	100	65	100
Niveles de Dímero D	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	68	94	3	5
Empeoró	4	6	62	95
Total	72	100	65	100
Niveles de IL-6	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	69	96	3	5
Empeoró	3	4	62	95
Total	72	100	65	100
Niveles de Proteína C reactiva	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	70	97	4	6
Empeoró	2	3	61	94
Total	72	100	65	100
Niveles de PaO2 / FiO2	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	69	96	6	9
Empeoró	3	4	59	91
Total	72	100	65	100
Niveles de leucocitos	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	65	90	14	22
Empeoró	7	10	51	78
Total	72	100	65	100
Niveles de linfocitos	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	58	81	4	6
Empeoró	14	19	61	94
Total	72	100	65	100
Niveles de eosinófilos	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	55	76	8	12
Empeoró	17	24	57	88
Total	72	100	65	100
Niveles de plaquetas	Grupo 1		Grupo 2	
	f	%	f	%
Mejóro	48	67	13	20
Empeoró	24	33	52	80
Total	72	100	65	100

Fuente: Cédula de recolección de datos



8.4 ASOCIACIÓN DE DIAS DE INTERNAMIENTO, EVOLUCIÓN Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS

Para calcular la asociación entre el uso de metilprednisolona en pulsos y la disminución de la mortalidad en pacientes con infección por SARS COV2 ingresados al Hospital de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”, y otras variables se calculó mediante una Razón de posibilidades (odds ratios), buscando el riesgo, en ambos grupos y luego fueron comparados.

Se encontró en este estudio que hubo asociación estadística significativa para factor de riesgo en el grupo con metilprednisolona a comorbilidades como Diabetes mellitus OR 11.2 (IC95), hipertensión arterial OR 10.9 (IC95) y obesidad OR 12.96 (IC95). Se encontró significancia estadística, como factor protector al uso de la metilprednisolona con los días de estancia OR 0.7 (IC95), mejoría de los niveles de PaO₂/FiO₂, ferritina, dímero D, IL-6 y la disminución de la mortalidad en el grupo de estudio. Mientras que en el grupo son aplicación de la metilprednisolona encontramos que hubo significancia estadística para riesgo en los días de estancia, la PaO₂/FiO₂, ferritina, y dinero D, así como a comorbilidades como diabetes e hipertensión y un riesgo alto disminución de la mortalidad en el grupo estudiado. Con lo que se concluye que la disminución de la mortalidad se presenta 0.05 mas veces en el grupo con metilprednisolona, mientras que en el otro grupo los sujetos tienen 16.21 veces mas probabilidades de fallecer en comparación con el otro grupo estudiado.



Tabla 4. Fuerzas de asociación para uso de metilprednisolona y diversos factores estudiados

Factor	Grupo con Metilprednisolona			Grupo sin Intervención		
	OR	Asociación significativa	Tipo de asociación	OR	Asociación significativa	Tipo de asociación
Días de estancia	0.07	Si	Protección	14.6	Si	Riesgo
PaO ₂ / FiO ₂	0.05	Si	Protección	12.96	Si	Riesgo
Ferritina	0.06	Si	Protección	11.7	Si	Riesgo
Dímero D	0.07	Si	Protección	13.6	Si	Riesgo
IL-6	0.06	Si	Protección	0.75	No	Ninguna
Leucocitos	0.80	No	Ninguna	0.8	No	Ninguna
Proteína C reactiva	0.70	No	Ninguna	0.38	No	Ninguna
Linfocitos	0.60	No	Ninguna	0.65	No	Ninguna
Eosinófilos	0.57	No	Ninguna	0.63	No	Ninguna
Plaquetas	0.80	No	Ninguna	0.80	No	Ninguna
Diabetes mellitus	11.6	Si	Riesgo	13.21	Si	Riesgo
Obesidad	12.96	Si	Riesgo	0.78	No	Ninguna
Hipertensión	10.9	Si	Riesgo	10.3	Si	Riesgo
Enfermedad renal crónica	0.80	No	Ninguna	0.30	No	Ninguna
Disminución de la mortalidad	0.05	Si	Protección	16.21	Si	Riesgo

Fuente: Encuesta aplicada a la población. IC95=Intervalo de confianza al 95% (p≤0.05)



9. DISCUSIÓN

En este estudio se buscó relacionar la baja mortalidad del grupo de estudio al uso de le metilprednisolona mediante pulsos que permiten a simple vista la calidad de vida del paciente. Las limitaciones del estudio son el carácter, el tamaño muestral, el corto período de seguimiento, y la falta de aleatorización de los grupos, por lo que los resultados deben confirmarse con un ensayo clínico con una mayor n y un mayor tiempo de seguimiento preferentemente. Se observó que en los pacientes que recibieron pulsos de GC, bien de forma aislada o bien asociados a otras alternativas terapéuticas hubo una tendencia a la disminución de los eventos muerte. No se encontró diferencias entre las distintas dosis utilizadas, por lo que probablemente, la dosis menor de 2mg/kg/día durante 3 días sea la dosis más recomendable.

El interés de este estudio se basa en la aplicación de pulsos de GC, un tratamiento eficaz contrastado en otras enfermedades similares al SLC por SARS-CoV-2, más económico y accesible a otros tratamientos experimentales empleados en esta enfermedad como es tocilizumab, y que por diferentes motivos se ha desaconsejado, demostrando su beneficio clínico objetivo. En diversos estudios observacionales se habla de los beneficios de la metilprednisolona y esto ha ayudado a disminuir la posibilidad de pacientes requirieron ventilación mecánica, tratamiento con vasopresores o terapia de reemplazo renal. Aunque un análisis ajustado a los principales factores de confusión no mostró un incremento del riesgo de mortalidad a los 90 días. (Wu 2020) En nuestro estudio realizado también con un (IC95% 0,5 a



1,1; P = 0,12), se asoció el uso de los corticoesteroides a menos días de hospitalización solamente a diferencias de otros autores que han encontrado resultados más prometedores. (Xi 2020)

Los autores también destacan los resultados de un metaanálisis en el que los únicos cuatro estudios con resultados concluyentes mostraron que los corticoesteroides en pacientes con SARS pueden causar daño. Sin embargo, aún falta, mucho por investigar para llegar a esas conclusiones. En una revisión sistemática de 10 estudios observacionales realizada por Wang 2020, incluyeron a más de seis mil pacientes con el virus de la gripe, el tratamiento con corticoesteroides se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad. Esta población no tuvo los mismos datos ya que la población fue escogida para ser participe del uso de la metilprednisolona o no en ellos por azar simple.

Los resultados de este estudio sugieren a los investigadores que el tratamiento con corticoesteroides ofrece grandes beneficios a los pacientes con infecciones respiratorias provocadas por otros coronavirus, disminuyendo los marcadores de la enfermedad y mejorando la saturación de oxígeno además de que demostró al comprar con el otro grupo donde no se intervino que la mortalidad disminuyó en el grupo con el uso de metilprednisolona.



10. CONCLUSIONES

Concluimos que en pacientes con COVID-19 es fundamental la identificación precoz del SLC y que, en caso de aparición, el uso precoz de pulsos de GC puede controlarlo, probablemente con un menor requerimiento de uso de tocilizumab y con una disminución de eventos como la intubación y la muerte

La secuenciación del genoma y el análisis filogénico indicaron que el coronavirus que causa COVID-19 es un betacoronavirus en el mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) pero en un lado diferente. La pandemia por SARS-CoV-2 se diseminó a través de la transmisión humano-humano, y, aunque el virus identifica los receptores ACE2 en células epiteliales de varios órganos, es posible que existan aumentos de infecciones dependientes de anticuerpos (ADE). Este aspecto deberá ser considerado cuando se evalúen vacunas o se utilicen anticuerpos monoclonales. La respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de respuesta de los infectados por SARS-CoV-2 y es claro que, en fases graves o con comorbilidades, esta respuesta suele disminuir, como lo evidencia la marcada linfopenia y la hiperinflamación. También ha sido evidente que la edad cumple un rol importante relacionado a la inmunosenescencia; sin embargo, entre los jóvenes las reinfecciones podrían agravar su enfermedad.

Actualmente no existen antivirales ni vacunas contra la COVID-19; sin embargo, existen ensayos clínicos de seguridad y eficacia para fármacos y vacunas que son promisorios para tratar la COVID-19. La medida más efectiva para evitar la transmisión



del SARS-CoV-2 ha sido el aislamiento social exhaustivo. En el Perú, el Gobierno ha hecho cumplir la medida priorizando la vida del ciudadano, limitando el crecimiento exponencial del número de infectados, en el afán de reducir significativamente la pérdida de vidas. Los tratamientos antivirales y las medidas preventivas serán determinantes para retornar a la vida normal, aunque manteniendo las medidas de bioseguridad requeridas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



11. REFERENCIAS

1. Behrens, E. M. (2008). Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: what is the role of the antigen presenting cell?. *Autoimmunity reviews*, 7(4), 305-308.
2. Behrens, E. M., & Koretzky, G. A. (2017). Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era. *Arthritis & Rheumatology*, 69(6), 1135-1143.
3. Bourouiba, L. (2020). Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *Jama*, 323(18), 1837-1838.
4. Burki T. K. (2020). Coronavirus in China. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(3), 238. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30056-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30056-4)
5. Canna SW, Behrens EM. Making sense of the cytokine storm: a conceptual frame- work for understanding, diagnosing, and treating hemophagocytic syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2012;59(2):329–44. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.002>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed on April 30, 2020).



7. Ferrari, M., Onuoha, S. C., & Pitzalis, C. (2015). Trojan horses and guided missiles: targeted therapies in the war on arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 11(6), 328–337. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.17>.
8. Gorbalenya AEA. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
9. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Du, B. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
10. Hamner, L. (2020). High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice—Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69.
11. Henter, J. I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imashuku, S., & Janka, G. (2007). HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 48(2), 124-131.
12. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>



- 13.** Hui, D. S., I Azhar, E., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., Ippolito, G., Mchugh, T. D., Memish, Z. A., Drosten, C., Zumla, A., & Petersen, E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 91, 264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009> 1 SEP
- 14.** Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E. E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K. M., Parker, M. D., Partridge, D. G., Evans, C. M., Freeman, T. M., de Silva, T. I., Sheffield COVID-19 Genomics Group, McDanal, C., Perez, L. G., Tang, H., Montefiori, D. C. (2020). Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*, S0092-8674(20)30820-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- 15.** McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
- 16.** Morawska, L., & Milton, D. K. (2020). It is time to address airborne transmission of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 7.
- 17.** Patel, A., & Jernigan, D. B. (2020). Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak-United States,



- December 31, 2019–February 4, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report, 69(5), 140.
18. Perlman S. (2020). Another Decade, Another Coronavirus. The New England journal of medicine, 382(8), 760–762. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>.
 19. Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C. M., Divatia, J. V., Shrestha, B. R., Arabi, Y. M., Ng, J., Gomersall, C. D., Nishimura, M., Koh, Y., Du, B., & Asian Critical Care Clinical Trials Group (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. The Lancet. Respiratory medicine, 8(5), 506–517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
 20. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A., & Bosch, X. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. Lancet (London, England), 383(9927), 1503-1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X).
 21. RECOVERY Collaborative Group. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19-Preliminary Report. New England Journal of Medicine.
 22. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health commission, 2019. (<http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/shoDetail/2019123108989>).



23. Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M., Stemmler, H. J., Schlößer, H. A., Schlaak, M., & von Bergwelt-Baildon, M. S. (2018). Cytokine release syndrome. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 56.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
25. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Nov 30, 2019. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed March 7, 2020).
26. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Dec 31, 2003. https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (accessed March 7, 2020).
27. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 28, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed March 7, 2020).
28. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. April 2, 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed April 2, 2020).
29. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., & Song, J. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*.



- 30.** Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., & Tai, Y. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8(4), 420-422.
- 31.** Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., & Yu, T. (2020). *Lancet Respir Med*. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.
- 32.** Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*.
- 33.** Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>



12. ANEXOS

12.1 ANEXO 1. Escala SOFA

SEPSIS_{3.0} & SOFA

Definición: **DISFUNCIÓN ORGÁNICA** causada por una **respuesta anómala del huésped** a la **INFECCIÓN** que supone una **AMENAZA** para la **SUPERVIVENCIA**

	0	1	2	3	4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

Criterio: **INFECCIÓN** + **Sequential Organ Failure Assessment**
variación ≥ 2 puntos en la escala





12.2 ANEXO 2. Cédula de recolección de datos

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Acrobat Compartir Comentarios

Calibri 11 A A⁺ General Formato Dar formato Estilos de condicional como tabla celda Insertar Eliminar Formato Ordenar y filtrar Buscar y seleccionar Análisis

Portapapeles Fuente Alineación Número Estilos Celdas Edición Análisis

I151

INGRESOS A UCAM: DR GUSTAVO A ROVIROSA PEREZ

HE	NOMBRE	SEXO	FECHA DE INGRESO	ESP	FECHA DE INGRESO	DIAS DE EVANESCENCIA	FECHA DE EGRESO	DIAS DE ESTANCIA	DIAGNOSTICO	CARSA DE SAL	RESULTADO	HE	APLICACIONES	OBSE	OT	OBSERVACIONES		
1	AGOSTO	HERNANDEZ CROU	F	15	15 de agosto de 2023	PTE	07 de septiembre de 2023	5	DIAGNOSTICO: DIABETES TIPO 2 CON HIPERTENSION ARTERIAL Y DISLIPIDEMIA. TRATAMIENTO: METFORMINA, INSULINA, ESTATINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	1	1	2	
2	AGOSTO	OSMEL RAMIREZ LUCAS	M	16	16 de agosto de 2023	ESNE	2 de septiembre de 2023	16	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	2	2	
3	AGOSTO	PIRE PABLO JUAN	F	18	18 de agosto de 2023	PTE	29 de agosto de 2023	11	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
4	AGOSTO	MARCELA ROSARIO ESCOBAR	M	19	19 de agosto de 2023	PTE	02 de septiembre de 2023	14	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	2	2	
5	AGOSTO	MENYI ANDRÉS MARQUEZ	M	19	19 de agosto de 2023	ESNE	2 de septiembre de 2023	14	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	2	2	
6	AGOSTO	BERENICE GONZALEZ HERNANDEZ DE LA TRAVE	F	20	20 de agosto de 2023	PTE	1 de septiembre de 2023	12	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
7	AGOSTO	ARIBERTO CASTRO BARRON	M	18	18 de agosto de 2023	PTE	27 de agosto de 2023	9	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	2	2	
8	AGOSTO	FRANCO CARMELO GONZALEZ	F	19	19 de agosto de 2023	ESNE	29 de agosto de 2023	10	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	1	2	2	
9	AGOSTO	FRANCO COLARDO HERNANDEZ	M	19	19 de agosto de 2023	PTE	24 de agosto de 2023	5	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	2	1	2	
10	AGOSTO	MARITZA ELENA SANTIAGO BARRON	F	19	19 de agosto de 2023	PTE	23 de agosto de 2023	4	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	1	2	
11	AGOSTO	ALICIA DEL CARMEN VALDEZ DE LA CRUZ	F	15	15 de agosto de 2023	PTE	21 de agosto de 2023	6	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	2	2	
12	AGOSTO	MARINO DE LA CRUZ RODRIGUEZ	M	15	15 de agosto de 2023	ESNE	21 de agosto de 2023	6	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	2	2	
13	AGOSTO	ARIEL LIZBETH FLORES	F	16	16 de agosto de 2023	ESNE	24 de agosto de 2023	8	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	1	2	
14	AGOSTO	ROSA MARÍA ROSARIO HERNÁNDEZ	F	15	15 de agosto de 2023	PTE	28 de agosto de 2023	13	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	2	2	
15	AGOSTO	DAVID DE JESUS BARRON PEREZ	M	19	19 de agosto de 2023	PTE	28 de agosto de 2023	9	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	1	2	
16	AGOSTO	EPHRAIM ESTEBAN SANTIAGO	M	11	11 de agosto de 2023	PTE	3 de septiembre de 2023	23	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	1	1	1	2
17	AGOSTO	MICHEL CERRONHO VELAZQUEZ	M	12	12 de agosto de 2023	PTE	29 de agosto de 2023	17	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	2	NEGATIVO	2	NO APLICADO	1	1	1	1
18	AGOSTO	MICHEL RAMIREZ ESTEBAN	M	15	15 de agosto de 2023	PTE	19 de agosto de 2023	4	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	3	NO	2	NO APLICADO	1	1	1	2
19	AGOSTO	SANTANA PEREZ HERNANDEZ	M	15	15 de agosto de 2023	PTE	19 de agosto de 2023	4	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	NO APLICADO	1	1	2	
20	AGOSTO	ESTEBAN RAMIREZ	M	15	15 de agosto de 2023	PTE	28 de agosto de 2023	13	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	NO APLICADO	1	1	2	
21	AGOSTO	OSCAR GARCIA LOPEZ	M	12	12 de agosto de 2023	PTE	14 de agosto de 2023	2	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	2	2	
22	AGOSTO	MARCO CASTILLO VARGAS	M	18	18 de agosto de 2023	PTE	28 de agosto de 2023	10	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	APLICADO	1	2	2	
23	AGOSTO	CARLOS GONZALEZ DE LA CRUZ	M	14	14 de agosto de 2023	PTE	18 de agosto de 2023	4	DIAGNOSTICO: INFECCION DE VIALIDAD. TRATAMIENTO: ANTIBIOTICOS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	1	NO APLICADO	2	2	2	
24	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	1	1	1	2
25	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
26	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
27	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
28	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
29	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
30	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
31	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
32	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
33	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
34	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
35	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
36	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
37	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
38	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
39	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
40	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
41	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	
42	AGOSTO	OSWALDO RAMOS LOPEZ	M	18	18 de agosto de 2023	ESNE	12 de agosto de 2023	15	DIAGNOSTICO: ANEMIA FERROPRIVADA CON DEFICIENCIA DE VITAMINA B12. TRATAMIENTO: SUPLENTO DE VITAMINAS.	DEFERIDO	1	POSITIVO	2	NO APLICADO	2	1	2	

Hojas: Hoja7 Hoja1 Hoja8



12.3 ANEXO 3. Base de Datos SPSS

*covid.sav [Conjunto_de_datos1] - IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	Registro	Cadena	3	0	INGRESOS A ...	Ninguna	Ninguna	6	Izquierda	Nominal	Entrada
2	Mes	Numérico	8	0		{1, Agosto}...	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
3	Sex	Numérico	8	0		{1, Mujer}...	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
4	AÑOS	Numérico	5	0		{1, 17-26 añ...	Ninguna	7	Derecha	Nominal	Entrada
5	Edad	Numérico	5	0		{1, 17-26 añ...	Ninguna	7	Derecha	Nominal	Entrada
6	Devol	Numérico	19	0		{1, 1 a 5 dia...	Ninguna	6	Derecha	Nominal	Entrada
7	Destancia	Numérico	17	0		Ninguna	Ninguna	8	Derecha	Nominal	Entrada
8	Egreso	Numérico	8	0		{1, Egreso p...	Ninguna	5	Derecha	Nominal	Entrada
9	PCR_RT	Numérico	9	0		{1, Positivo}...	Ninguna	7	Derecha	Nominal	Entrada
10	PULSOS_M...	Numérico	18	0		{1, Intervenc...	Ninguna	12	Derecha	Nominal	Entrada
11	Diabetes	Numérico	2	0		{1, Con diab...	Ninguna	7	Derecha	Nominal	Entrada
12	HAS	Numérico	3	0		{1, Hiperten...	Ninguna	4	Derecha	Nominal	Entrada
13	Obesidad	Numérico	9	0		{0, Sin obes...	Ninguna	7	Derecha	Nominal	Entrada
14	ERC	Numérico	3	0		{1, Con enfe...	Ninguna	4	Derecha	Nominal	Entrada
15	Otros	Numérico	5	0		{1, sí}...	Ninguna	4	Derecha	Nominal	Entrada
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											

Vista de datos Vista de variables