



HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO MORONES PRIETO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna  
**Beneficio de dexametasona en dosis mayores a 6mg en  
pacientes adultos con neumonía por COVID-19. Revisión  
sistemática.**

**Gamaliel Aguilera Barragán Pickens**  
**No. De CVU del CONACYT: 766972**  
**Identificador de ORCID: 0000-0001-9647-702X**

DIRECTOR CLÍNICO  
Dr. Arturo Ortíz Álvarez  
**No. de CVU del CONACYT:353505**

DIRECTOR METODOLÓGICO  
Dra. Anamaría Bravo Ramírez  
**No. de CVU del CONACYT:480584**  
**Identificador de ORCID: 0000-0003-4362-7738**

CO-DIRECTOR METODOLÓGICO  
M. en C. María Isabel Patiño López  
**No. de CVU del CONACYT: 789195**  
**Identificador de ORCID: 0000-0002-0142-2227**

FEBRERO 2022





UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**Beneficio de dexametasona en dosis mayores a 6mg en pacientes adultos  
con neumonía por COVID-19. Revisión sistemática**

PRESENTA  
**GAMALIEL AGUILERA BARRAGÁN PICKENS**

| Asesores   | Firmas |
|--|--------|
| Dr. Arturo Ortiz Álvarez<br><b>Director</b>                    |        |
| Dra. Anamaría Bravo Ramírez<br><b>Co-Director Metodológico</b> |        |

| Sinodales   |  |
|---|--|
| Dr. Carlos Olan Uscanga<br><b>Presidente del jurado</b>   |  |
| Dr Martin Magaña Aquino<br><b>Sinodal</b>                 |  |
| Dr. Martín Saldaña Barnard<br><b>Sinodal</b>              |  |
| Dr Jaime Antonio Borjas García<br><b>Sinodal suplente</b> |  |

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| RESÚMEN.....   | 5  |
| DEDICATORIAS .....   | 7  |
| AGRADECIMIENTOS.....   | 8  |
| ANTECEDENTES.....  | 9  |
| JUSTIFICACIÓN.....   | 13 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....                                | 14 |
| OBJETIVOS.....   | 14 |
| HIPÓTESIS.....   | 15 |
| MÉTODOS.....   | 15 |
| Metodología .....  | 15 |
| Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios..... | 15 |
| Criterio de elegibilidad.....                                  | 21 |
| Selección de estudios y extracción de la información.....      | 21 |
| Obtención de información .....                                 | 28 |
| Evaluación de calidad .....                                    | 30 |
| Artículos originales .....                                     | 30 |
| Artículos de revisión .....                                    | 31 |
| RESULTADOS .....   | 32 |
| DISCUSIÓN.....   | 48 |
| CONCLUSIONES .....   | 50 |
| REFERENCIAS .....  | 52 |

## RESÚMEN

**Introducción:** La pandemia por el nuevo virus COVID-19, que inició en diciembre del 2019 en Wuhan, Hubei, China, ha causado más de 5.28 millones de muertes a nivel mundial y 296,000 en territorio mexicano. Al tratarse de una enfermedad nueva, el protocolo de atención se ha ido modificando desde su comienzo, conforme se ha logrado obtener mayor experiencia y mejores resultados de acuerdo con los estudios basados en evidencia que han permitido ir perfeccionando el tratamiento con la finalidad de disminuir la mortalidad, así como la morbilidad por la enfermedad. Estudios iniciales demostraron el claro beneficio de la dexametasona a dosis de 6mg diarios por 10 días en pacientes con infección moderada-grave, sin embargo grupos de expertos utilizan dosis mayores de glucocorticoides, incluso en algunos casos alcanzando dosis equivalentes a pulsos de corticoesteroides, motivo por el cuál es de amplia importancia realizar la presente revisión de la literatura actual, con la finalidad de determinar si existe un beneficio mayor al utilizar dosis de dexametasona mayores a los 6mg recomendados inicialmente.

**Objetivo principal:** Determinar si dosis mayores a 6mg de Dexametasona confieren beneficio con respecto a mortalidad, en pacientes con infección moderada a grave por SARS-COV2

**Diseño de estudio:** Se llevó a cabo una revisión sistemática en distintas bases de datos académicas, entre ellas PubMed, BVS, BIG, Clinical Key, utilizando los Descriptores *COVID-19*, *Dexamethasone* y *Dose Response Relationship, Drug*.

**Análisis de información:** Se obtuvieron un total de 14 estudios, de los cuales 12 fueron estudios originales de carácter prospectivo y descriptivo, y 2 artículos de revisión, (uno de ellos un metaanálisis). Se evaluó la calidad metodológica de cada uno de ellos mediante la escala GRADE y OPMER.

**Factibilidad:** Se cuenta con los recursos humanos y materiales para realizar la revisión sistemática. Así mismo, todos los artículos relacionados a COVID-19 se encuentran de acceso libre en las bases de datos a utilizar. Se recibió capacitación, además de un plan estructurado para llevar a cabo la Revisión Sistemática.

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Términos DeCS, MeSH y palabras claves de búsqueda.....        | 15 |
| <b>Tabla 2.</b> Estrategia de búsqueda por metabuscador y bases de datos..... | 21 |
| <b>Tabla 3.</b> Evaluación GRADE y OPMER artículos originales.....            | 32 |
| <b>Tabla 4.</b> Criterios PRISMA artículos de revisión.....                   | 42 |
| <br>  |    |
| <b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo búsqueda general.....                      | 21 |
| <b>Figura 2.</b> Obtención de información por base de datos.....              | 26 |

## DEDICATORIAS

*A mi padre, que a pesar de ya no encontrarse con nosotros, inculcó en mí el deseo por continuar aprendiendo desde temprana edad.*

*A mi madre, que siempre me ha apoyado de manera incondicional, buscando verme realizado no solo como especialista, si no en cada rubro de la vida.*

*A mi hermana Gina, que ha sido un referente a seguir en la práctica de la medicina, orientándome y siempre buscando motivarme a ser un mejor médico.*

*A mi hermano Germán, quién además es, mi mejor amigo.*

*A mi hermana Giselle y mi tía María, que siempre han buscado apoyarme.*

*Les debo todo lo que soy.*

## AGRADECIMIENTOS

*A mis maestros de la residencia, que siempre estuvieron ahí para buscar aportar sus enseñanzas, no solo de la medicina, si no de la vida misma.*

*A mis directores de tesis, Dr Arturo Ortiz Álvarez y Dra Ana María Bravo Ramírez, quienes estuvieron siempre con la disponibilidad para orientarme y apoyarme a realizar esta revisión sistemática.*

*A la Dra. María del Pilar Fonseca Leal, la M.C. María Isabel Patiño López y el Dr. Juan Manuel López Quijano, quienes nos compartieron sus conocimientos, apoyaron y llevaron de la mano en todo momento durante la realización de esta tesis.*

*A todos y cada uno de mis compañeros de generación, cada uno jugó un papel invaluable en mi formación como médico internista, no sólo como médicos, si no como grandes amigos.*

## ANTECEDENTES

La crisis por enfermedad COVID-19, ha sido un fenómeno fuera del alcance para la Salud Pública, cobrando factura en recursos humanos, económicos, sociales y psicológicos, que ha llevado a un aumento en la utilización de diversos fármacos, marcando nuevos rubros en la Economía Mundial y ha alterado el estilo de vida de las personas. (1) Desde principios del 2020, el mundo ha experimentado una emergencia de Salud sin precedentes, causando una pérdida invaluable de vidas humanas y llevando a las naciones a introducir medidas y políticas de salud, para contener la propagación del virus. (2) La enfermedad por COVID-19 ha traído múltiples efectos nocivos para la salud, causando un amplio espectro de sintomatología y actuando de forma multisistémica, observando desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con sintomatología diversa, que abarcan desde sintomatología de vías aéreas superiores hasta el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda Grave (SDRA) y el cada vez mas reconocido síndrome postCOVID-19. (3)

A finales del 2019, se informó sobre un grupo de pacientes con neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China, (4) por lo que, a principios del 2020, la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés), informó que las autoridades chinas habían atribuido el brote a una nueva enfermedad (la enfermedad por COVID-19) causada por el síndrome respiratorio agudo severo causado por el virus del SARS-CoV-2. (5) La enfermedad por COVID-19 se ha extendido por todos los rincones del mundo, declarándose pandemia global por la WHO en 2020; comenzando en la provincia de Hubel, en la ciudad de Wuhan, China. (6) La enfermedad se propagó rápidamente a áreas cercanas conurbadas, y posteriormente a diferentes ciudades y naciones. La fuente y vector primario de infección, se estima es de origen animal, asociándose directamente al pangolín (similar a un armadillo) o tipo de murciélago cazado y vendido para el consumo humano en los mercados de la Ciudad de Wuhan, transmitiéndose el virus de

manera inicial a los humanos a través de secreciones o contacto directo con estos animales infectados. (7)

A mediados del 2020, se presentaban más de 4.9 millones de casos de la enfermedad, con casos diarios nuevos e instaurados en más de 215 países, obligando a los mismos a ejercer medidas con el fin de evitar la propagación directa del virus. (8) Dentro de las diferentes medidas instauradas, la más generalizada y adoptada en la mayoría de las naciones fue el confinamiento y aislamiento social impuesto, para poder reducir la transmisión del virus, disminuyendo el impacto en los recursos médicos (8) y asociándose a la interrupción indeterminada de las actividades diarias y cotidianas como acudir a la escuela, trabajo, y realizar diferentes actividades físicas; dando como resultado, un cambio radical en el estilo de vida y la adopción de diferentes hábitos, algunos de ellos nocivos; en la alimentación, esquemas nutricionales, educación, ejercicio y actividades laborales. (9)

En la actualidad, la enfermedad por COVID-19 ha alcanzado el estado de alerta máxima y el estatus de pandemia, con más de 85 millones de casos y 1.8 millones de muertes alrededor del mundo. (10) En Latinoamérica, la pandemia por COVID-19 ha generado una triple crisis: sanitaria, económica y social, representando para la región debilidades estructurales ante las dificultades y adversidades presentadas para abordar la contención epidemiológica y clínica, además del recobro económico y flujo de los sistemas en recuperación de su dinamismo. (10) (11) Así mismo, existe la idea errónea de que todos los pacientes con COVID-19 pueden recuperarse en un plazo de 2 semanas, sin embargo, esto no siempre es así. Las consecuencias a largo plazo de la infección por COVID-19 no se conocen bien, hasta la fecha, por lo que se ha descrito en la literatura la recuperación prolongada de los síntomas incluso en pacientes que presentaban síntomas leves y no requerían hospitalización. (12)(13) La enfermedad por COVID-19 es reconocida actualmente como una enfermedad multisistémica con un amplio espectro de manifestaciones. (14) Se han descrito diferentes

manifestaciones clínicas de la enfermedad por COVID-19; desde una infección leve o sin sintomatología, hasta una enfermedad grave que pone en riesgo la vida (15) siendo el coronavirus-Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2 (SARS-CoV-2), el patógeno responsable de la pandemia global que ha provocado una gran presión sobre los recursos sanitarios. (15) De forma similar a los síndromes virales postagudos descritos en los supervivientes de epidemias previas de etiología viral, existen estudios sobre las consecuencias y patologías secundarias posteriores al padecimiento agudo, mismas que se verán reflejadas en un futuro a mediano y largo plazo, y que pueden ser aún mas notorias de no recibir un tratamiento apropiado. (16)

Cómo se ha comentado, los pacientes con enfermedad por COVID-19 crítica se caracterizan por la presencia de inflamación pulmonar grave que condiciona hipoxemia, lo que conduce a la necesidad de requerir oxígeno de forma suplementaria y en caso de mayor gravedad y progresión de la enfermedad, ventilación mecánica asistida, además de terapia de soporte con vasopresores e incluso Terapia de reemplazo renal en pacientes con fallas orgánicas por la tormenta de citocinas.(17) La Organización Mundial de la Salud (18) recomienda el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 grave y crítica, basándose en un metaanálisis prospectivo de 7 ensayos aleatorios que informan la reducción de la mortalidad a corto plazo con el uso de glucocorticoides sistémicos. (19) El mayor de estos ensayos, el *Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy* (RECOVERY), (20) demostró un beneficio en la mortalidad con 6 mg/día de dexametasona durante un máximo de 10 días. Entre los 6 ensayos restantes del metaanálisis, (19) evaluaron dosis diarias de glucocorticoides superiores a 6 mg de dexametasona (con rangos de entre 6-16 mg). (21-24) Así mismo, también se ha informado previamente sobre el beneficio de dosis más altas de dexametasona en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por otras causas no relacionadas a COVID-19, (25) lo que ha llevado a múltiples expertos, entre ellos internistas, infectólogos, neumólogos e intensivistas a considerar que mayores dosis de glucocorticoides a las recomendadas en los estudios iniciales pudieran

jugar un mayor papel en el manejo de COVID-19 moderado a grave. (26) Se sugiere la posibilidad de que dosis más altas de dexametasona que la dosis recomendada de 6 mg/día pueda beneficiar a los pacientes con COVID-19 con enfermedad exacerbada o SDRA; sin embargo, al ser fármacos que no son carentes de reacciones adversos y efectos secundarios, existen preocupaciones acerca de las reacciones adversas que pudiera conllevar el uso de dosis más altas de glucocorticoides, incluyendo desde descontrol glucémico y tensional, hasta el aumento en el riesgo de infecciones secundario a la inmunosupresión ocasionada por dosis altas de glucocorticoides (27) (28)

Ante esto, diversos estudios como el ensayo COVID STEROID 2, se llevaron a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de dosis más altas de dexametasona para el manejo de adultos hospitalizados con COVID-19 e hipoxemia. La hipótesis era que una dosis diaria más alta de dexametasona (12 mg) en comparación con la dosis diaria recomendada actualmente (6 mg) aumentaría el número de días de vida sin soporte vital a los 28 días en estos pacientes. (29)

Respecto al pronóstico, va relacionado a la gravedad de la enfermedad, encontrando en pacientes con SIRA un amplio rango de mortalidad que abarca de 25 hasta 50% (30). Además de la mortalidad, también conlleva un problema de salud pública a futuro, ya que son comunes las secuelas a largo plazo, desde el síndrome Post-Covid-19, denominado también como Covid Largo, hasta las secuelas cardiovasculares y pulmonares que se verán reflejadas meses e incluso años posterior a la infección por Covid-19. (31,32,33).

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por COVID-19 se ha convertido en una pandemia sin precedentes en la actualidad, la cual ha alcanzado magnitudes y repercusiones a escalas no vistas desde principios del siglo XX. Sus repercusiones no solo se han limitado al sector salud, también se han reportado consecuencias a nivel social, económico y en el sector industrial, así como en la salud mental, cambiando totalmente el estilo y ritmo de vida de las personas. Se estima que la pandemia ha cobrado la vida de aproximadamente 290,000 personas en México desde el inicio de la pandemia. Si bien, se apuesta a la vacuna como método principal de prevención, es necesario contar con nuevos y mejores tratamientos para el manejo de la enfermedad en estadios moderado y grave, que permita la reducción de la morbimortalidad.

En este contexto la dexametasona, corticoesteroide accesible y disponible en la gran mayoría de centros hospitalarios, ha demostrado reducir mortalidad, además de la necesidad de ventilación mecánica asistida a la dosis recomendada en estudios iniciales de 6 mg. Sin embargo, una parte de expertos internistas, intensivistas, infectólogos y neumólogos utilizan dosis mayores a 6mg, algunos incluso utilizando el equivalente a pulsos de corticoesteroides bajo la premisa de que otorgan mayor beneficio al paciente al lograr disminuir mortalidad.

Con el paso del tiempo, diversos estudios se han realizado con el objetivo de esclarecer el paradigma alrededor de la dosis terapéutica de 6 mg en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19, sin embargo, al tratarse de un fármaco con múltiples beneficios demostrados a cierta dosis, pero que no es inocuo de efectos adversos, se decide realizar la presente revisión sistemática de la literatura para determinar si realmente se logra un beneficio con respecto a la mortalidad de la infección por COVID-19 con dosis de dexametasona mayores a

los 6 mg recomendados en los estudios iniciales.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Confiere mayor beneficio el uso de dexametasona a dosis mayores de 6 mg diarios en pacientes adultos con neumonía por COVID-19?

### Pregunta PICO

| Paciente                                   | Intervención   | Comparación                      | Resultado                 |
|--|--|----------------------------------|---------------------------|
| Neumonía por COVID-19 en pacientes adultos | Administración de dexametasona a dosis mayores de 6 mg | Administración Dexametasona 6 mg | Disminución en mortalidad |

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Determinar si dosis de Dexametasona mayores a los 6 mg recomendados inicialmente, confieren beneficio con respecto a mortalidad, en pacientes con infección moderada a grave por SARS-COV-2.

### Objetivos específicos

- Determinar si existen diferencias en mortalidad con dosis de dexametasona de 6 mg con respecto a mayores dosis.

### Objetivos secundarios

- Valorar diferencia en tiempo de hospitalización y días de ventilación mecánica asistida con distintas dosis de dexametasona.

## **HIPÓTESIS**

Dosis de dexametasona mayores a 6 mg otorgan mayor beneficio que los 6 mg recomendados en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-COV2.

## **MÉTODOS**

### **Metodología**

El protocolo fue dictaminado por el Comité de Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con registro #04-22. La revisión sistemática de la literatura estuvo guiada por los estándares de informes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis (PRISMA)*, la evaluación de la calidad por medio del sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), siendo posible categorizar la calidad de la evidencia científica. Así mismo, para los estudios originales se utilizó también la guía metodológica para el análisis de la literatura médica (OPMER), realizada por el Dr. Mauricio Pierdant Pérez del Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el año 2015.

### **Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios**

La búsqueda de información se realizó en los principales metabuscadores: PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), bases de datos multidisciplinarias: BIG, SpringerLink, Willey Online Library, Science Direct y algunas bases de datos especializadas como Clinical Key, Medic Latina, Trip Database y Ovidmd, las cuales fueron elegidas por su alto número de revistas indexadas que cubren campos multidisciplinarios tanto en medicina, así como diversas especialidades médicas como infectología, otorrinolaringología y campos de investigación. Así mismo, se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos, guiadas por las diferentes palabras claves, términos controlados MeSH, DeCS y lenguaje natural a través de combinaciones de palabras con el uso de

conectores booleanos *or*, *AND*, *a* con el fin de garantizar la calidad y cobertura de la revisión sistemática (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Términos DeCS, MeSH y palabras claves utilizadas de búsqueda

| <b>Palabras Claves</b> | <b>Términos de búsqueda</b> | <b>DeCS</b> | <b>Sinónimos</b> | <b>MeSH</b> |
|------------------------|-----------------------------|-------------|------------------|-------------|
|------------------------|-----------------------------|-------------|------------------|-------------|

|  |  |   |  |  |
|--|--|---|--|--|
| <p><b>1.</b><br/><b>Pandemia</b><br/><b>por</b><br/><b>COVID-19</b><br/><b>, virus</b><br/><b>COVID-19</b></p> | <p>COVID-19,<br/>SARS-Cov2,<br/>Viruses,<br/>Coronavirus,<br/>Coronaviruses,<br/>pandemic<br/>COVID-19</p> | <p><b>Español</b><br/>-Enfermedad<br/>por COVID-19;<br/>-Infección por<br/>Coronavirus<br/>Infección<br/>-Neumonía por<br/>COVID-19<br/>-Pandemia de<br/>COVID-19<br/><b>Inglés</b><br/>-2019-nCoV<br/>Disease<br/>-Coronavirus<br/>disease 2019<br/>-COVID-19<br/>-Coronavirus<br/>disease 2019<br/>-COVID-19<br/>Pandemic<br/>-COVID-19<br/>Disease</p> | <p><b>Español</b><br/>-Enfermedad<br/>del Coronavirus<br/>2019;<br/>-Epidemia de<br/>Neumonía por<br/>Coronavirus<br/>-Neumonía por<br/>Coronavirus<br/>-Pandemia por<br/>el<br/>Virus<br/>COVID-19<br/>-Pandemia del<br/>Nuevo<br/>Coronavirus<br/><b>Inglés</b><br/>-2019 Novel<br/>Coronavirus<br/>Disease<br/>-Coronavirus<br/>disease 19<br/>-COVID-19<br/>Pandemic<br/>-COVID-19<br/>Virus Disease</p> | <p>COVID-19 [Mesh]<br/>AND Therapeutics<br/>[Mesh] AND<br/>glucocorticoid<br/>[Mesh];<br/>SarsCov-2 [MeSH<br/>Terms] OR COVID<br/>19 [Title/Abstract]<br/>OR Sars-COV2<br/>Infection [Title/<br/>Abstract] AND<br/>Therapeutics [MeSH<br/>Terms] OR<br/>Therapeutics [Title/<br/>Abstract] OR<br/>Treatment [Title/<br/>Abstract] OR<br/>Therapy [Title/<br/>Abstract] AND<br/>Dexamethasone<br/>[MeSH Terms] OR<br/>Glucocorticoids<br/>[Title/Abstract] OR<br/>Dexamethasone<br/>[Title/Abstract];<br/>(Enfermedad por<br/>COVID-19 OR<br/>COVID-19)) AND<br/>(Terapéutica OR<br/>Tratamiento OR<br/>Acciones<br/>Terapéuticas OR<br/>Procedimiento<br/>Curativo OR<br/>Procedimiento<br/>Terapéutico OR<br/>Terapia OR<br/>Tratamiento OR<br/>AND<br/>Dexamethasone OR<br/>Glucocorticoid</p> |
|--|--|---|--|--|

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| <p><b>2.</b><br/><b>Dexametasona</b></p> | <p>Treatment<br/>COVID-19,<br/>Dexamethason<br/>e,<br/>Glucocorticoid,<br/>dexamethasone<br/>isonicotinate<br/><br/>Hexadecadrol</p> | <p><b>Español</b><br/>-Dexametasona<br/>-Dexametasona<br/>tratamiento<br/>COVID-19<br/>-Glucocorticoide<br/>-Glucocorticoide en<br/>tratamiento<br/>COVID-19<br/>-Tratamiento<br/>COVID-19<br/><br/><b>Inglés</b><br/>-Dexamethasone<br/>infection treatment<br/>COVID-19<br/>-Glucocorticoid<br/>treatment infection<br/>treatment COVID-19</p> | <p><b>Español</b><br/>-Dexametasona<br/>tratamiento<br/>infección<br/>COVID-19<br/>-Glucocorticoide<br/>tratamiento<br/>infección<br/>COVID-19<br/>-Tratamiento en<br/>infección<br/>COVID-19<br/>-Tratamiento en<br/>pandemia por<br/>COVID-19<br/>-Tratamiento<br/>para COVID-19<br/>-Dexamethason<br/>e treatment<br/>COVID-19<br/>-Glucocorticoid<br/>treatment<br/>pandemic<br/>COVID-19<br/>-Methylfluorpred<br/>nisolone<br/>-Hexadecadrol<br/>-Decaspray<br/>-Dexasone<br/>-Dexpal<br/>-Maxidex<br/>-Millicorten<br/>-Oradexon<br/>-Decaject<br/>-Decaject-L.A<br/>-Decaject-L.A<br/>Hexadrol</p> | <p>An anti-<br/>inflammatory 9-<br/>fluoro-<br/>glucocorticoid</p> |
|--|--|--|---|--|

|  |                                |  |   |   |
|--|--------------------------------|--|---|---|
| <p><b>3.</b><br/><b>Dosificaci</b><br/><b>ón</b></p> | <p>Dosis<br/>Tasa de dosis</p> | <p>Dose – response<br/>relationship drug</p> | <p>Dose-response<br/>relationship<br/>drug<br/><br/>Drug dose-<br/>response<br/>relationships<br/><br/>Relationship<br/>Drug Dose<br/>resonse<br/><br/>Relationships<br/>drug dose-<br/>response<br/><br/>Dose response<br/>relationship<br/>drug</p> | <p>The<br/>relationship<br/>between the<br/>dose of an<br/>administered<br/>drug and the<br/>response of the<br/>organism to the<br/>drug</p> |
|--|--------------------------------|--|---|---|

Fuente: Recurso propio

### **Análisis de la información.**

La calidad metodológica de los estudios incluidos será evaluada por medio de las escalas GRADE y OPMER. Se observará concordancia entre ambas escalas y se realizará un concentrado de datos representativos, utilizando únicamente artículos con solidez metodológica.

### **Plan de trabajo**

- Cronograma de actividades

| Fecha                | Actividad  | Entrega |
|----------------------|--|---------|
| Viernes 15 Octubre   | Ajustes del protocolo                                      |         |
| Viernes 22 Octubre   | Revisión de protocolo                                      |         |
| Viernes 29 Octubre   | Identificación de palabras clave, descriptores y sinónimos |         |
| Viernes 05 Noviembre | Elaboración de estrategia de búsqueda básica y avanzada    |         |
| Viernes 12 Noviembre | Elaboración de historial de búsqueda                       |         |
| Viernes 19 Noviembre | Metabuscadores   |         |
| Viernes 26 Noviembre | Bases de datos Especializadas                              |         |
| Viernes 3 Diciembre  | Bases de datos multidisciplinarias                         |         |
| Viernes 10 Diciembre | Bases de datos clínicas                                    |         |
| Viernes 17 Diciembre | Concentración de archivos en zotero                        |         |
| Viernes 24 Diciembre |  |         |
| Viernes 31 Diciembre | Evaluación de artículos                                    |         |
| Viernes 7 Enero      |  |         |
| Viernes 14 Enero     | Extracción de datos  |         |
| Viernes 21 Enero     | Organización de temas                                      |         |
| Viernes 28 Enero     | Elaboración de Resultados encontrados                      |         |
| Viernes 4 Febrero    | Elaboración de discusión                                   |         |
| Viernes 11 Febrero   | Elaboración de Conclusiones                                |         |

## Recursos humanos y materiales

### Recursos humanos:

**Dr Arturo Ortiz Álvarez.** Director de tesis. Médico Internista e infectólogo adscrito al servicio de infectología: Revisión de antecedentes, análisis estadístico, resultado, discusión y conclusiones.

**Dr Gamaliel Aguilera Barragán Pickens.** Tesista. Residente de Medicina Interna del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”: Redacción del protocolo de investigación, búsqueda de la información, obtención y análisis de artículos, presentación de tesis.

**Dra Ana María Bravo Ramírez.** Asesora Metodológica. Nutrióloga, coordinadora de educación, maestra en ciencias: Revisión metodología y análisis estadístico.

### Recursos materiales:

Computadora con acceso a internet y programa Word y Pages, papelería y material de oficina.

### Aspectos Éticos:

Al tratarse de una revisión sistemática no conlleva riesgo alguno, ya que se realizó revisión de la literatura y no se realizó ninguna intervención con pacientes. Por lo que no fue necesaria la aprobación del Comité de ética, únicamente requirió y recibió la aprobación por el Comité de Investigación el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con registro #04-22. (Anexo 5).

## **Capacitación de personal**

Se recibió y participó activamente en el taller de Revisiones Sistemáticas impartido por el Comité de Investigación del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”. Donde se identificaron y desarrollaron las distintas etapas que integran una revisión sistemática.

## **Criterio de elegibilidad**

Para esta investigación, se tuvieron en cuenta todos los estudios de intervenciones participativas que se enfocaron y tuvieron resultados relacionados con las diferentes evaluaciones que muestran a la dexametasona de 6 mg o dosis superiores como una opción terapéutica efectiva en contra de la neumonía por COVID-19, así como investigaciones que evaluarán las condiciones en las que actúa, su mecanismo de acción relacionado, así como los diferentes estudios moleculares que han puesto en evidencia sus propiedades farmacológicas en esta enfermedad. No se tomaron en consideración los estudios que contenían intervenciones individualizadas. Los criterios de selección de documentos fueron guiados por el idioma del documento en inglés y español, así mismo no se estableció un límite de tiempo como criterio de elegibilidad para la revisión sistemática de la literatura.

## **Selección de estudios y extracción de la información**

Los documentos obtenidos a través de la búsqueda inicial en las bases de datos seleccionadas, se descargaron como herramienta de recopilación y síntesis de la información para revisiones sistemáticas. Para el proceso de selección se estimaron los siguientes criterios en su orden para cada artículo incluido:

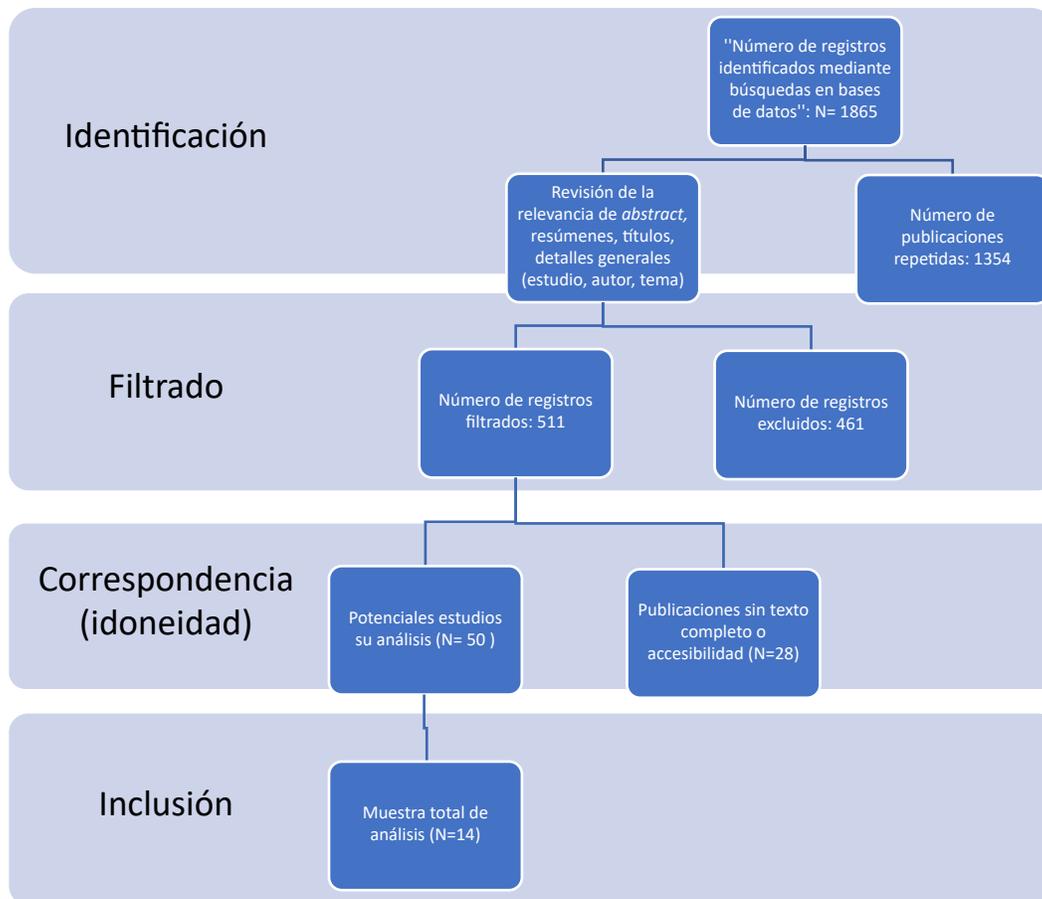
(Figura 1)

1. Identificación de documentos aplicados

2. Primera revisión de relevancia de títulos, resúmenes (objetivo, diseño, objetivos de la investigación, estudios *in vivo* e *in vitro* y detalles generales (año de publicación, país y tema)
3. Elección de potenciales estudios para su análisis
4. Otras razones de exclusión en revisión a texto completo (tipo de intervención, relación con otras áreas que no son de interés para el tratamiento hospitalario de la enfermedad por COVID-19 bajo esquema de tratamiento con dexametasona en dosis de 6 mg que resalten su papel en el tratamiento.
5. Muestra elegible para análisis (resultados previstos, resultados principales, conclusiones principales, limitaciones, recomendaciones futuras e implicaciones en otros ámbitos.). (Véase Tabla 2)

**Figura 1.**

**Diagrama de flujo búsqueda general para el tratamiento de la información**



Fuente: Recurso propio

**Tabla 2:** Estrategia de búsqueda por metabuscador y bases de datos

| Bases de Datos                            | Estrategia de Búsqueda   | Res ultados | Desc artados | Sel eccionados | Dup licados | Rec uperación | Tot al   |
|---|--|-------------|--------------|----------------|-------------|---------------|----------|
| <b>Metabuscadores</b>                     |  |             |              |                |             |               |          |
| <b>Pubmed</b>                             | (((((COVID-19 [MeSH Terms] OR SarsCov-2 Infection [Title/Abstract] OR COVID-19 infectious disease [Title/Abstract])) OR SarsCov-2 infection [Title/Abstract])) AND (((Therapeutics [MeSH Terms] OR Therapeutics [Title/Abstract] OR Treatment [Title/Abstract] OR Therapeutic [Title/Abstract])) AND (((Dexamethasone [MeSH Terms] OR Hexadecadrol [Title/Abstract] OR Glucocorticoid [Title/Abstract]))   | 1036        | 973          | 63             | 48          | 15            | <b>9</b> |
| <b>Biblioteca Virtual en Salud</b>        | (tw:(Dexametasona OR Glucocorticoides OR Dexametasona OR Glucocorticoides OR Tratamiento OR Terapia OR Terapéutica OR Acciones terapéuticas OR Procedimiento Terapéutico OR Procedimiento de Terapia OR Procedimiento de Tratamiento OR Procedimientos Curativos OR Procedimientos Terapéuticos OR Procedimientos de Terapia OR Procedimientos de Tratamiento OR Terapias OR Tratamientos)) AND (tw:(COVID-19 Infection OR SarsCov-2 Infection)) | 543         | 496          | 47             | 42          | 5             | <b>1</b> |
| <b>Bases de Datos Multidisciplinarias</b> |  |             |              |                |             |               |          |

|                       |   |     |     |    |    |   |   |
|-----------------------|---|-----|-----|----|----|---|---|
| <b>BIG</b>            | (SarsCov-2 [Términos Temáticos OR SarsCov-2 infección [Términos Temáticos] OR COVID-19 [Términos Temáticos] OR COVID-19 Infección [Términos Temáticos]) AND (((Therapeutics [Términos Temáticos] OR Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoids) OR (Treatment [Términos Temáticos] OR Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoids) OR Therapy[Términos Temáticos])) OR (((Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoids))) | 88  | 67  | 21 | 19 | 3 | 0 |
| <b>Springer Link</b>  | COVID-19 OR COVID-19 Infection OR SarsCov-2 OR SarsCov-2 AND Therapy AND Dexamethasone OR Glucocorticoids   | 645 | 597 | 48 | 43 | 5 | 2 |
| <b>Wiley Online</b>   | COVID-19 OR COVID-19 Infection OR SarsCov-2 OR SarsCov-2 AND Therapy AND Dexamethasone OR Glucocorticoids   | 344 | 302 | 42 | 39 | 3 | 1 |
| <b>Science Direct</b> | ((COVID-19 OR COVID-19 Infection [Términos Temáticos]) OR SarsCov-2 OR SarsCov-2 Infection [Términos Temáticos]) AND (((Therapeutics [Términos Temáticos] OR (Treatment [Términos Temáticos] OR Therapy [Términos Temáticos])) OR (((Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoid [Términos Temáticos])   | 403 | 378 | 25 | 21 | 4 | 1 |

**Bases de Datos Especializadas**

|                      |  |     |     |    |    |   |   |
|----------------------|--|-----|-----|----|----|---|---|
| <b>Trip Database</b> | ((COVID-19 OR COVID-19 Infection [Términos Temáticos])) OR SarsCov-2 SarsCov-2 Infection [Términos Temáticos] AND (((Therapeutics [Terminos Temáticos] OR (Treatment [Terminos Temáticos] Therapy [Términos Temáticos]))) AND (((Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoid [Términos Temáticos                                | 34  | 27  | 7  | 7  | 0 | 0 |
| <b>Clinical Key</b>  | ((COVID-19 OR COVID-19 Infection [Términos Temáticos])) OR SarsCov-2 SarsCov-2 Infection [Términos Temáticos] AND (((Therapeutics [Terminos Temáticos] OR (Treatment [Terminos Temáticos] Therapy [Términos Temáticos]))) AND (((Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoid [Términos Temáticos                                | 158 | 132 | 23 | 19 | 4 | 0 |
| <b>MedicLatin</b>    | ((COVID-19 OR Infección COVID-19 Enfermedad COVID-19 [Términos Temáticos])) OR SarsCov-2 OR Enfer SarsCov-2 [Términos Temáticos])) AND (((Tratamiento [Terminos Temáticos] (Acciones terapéuticas [Terminos Temáticos] OR Terapia [Términos Temáticos]))) AND (((Dexametasona [Términos Temáticos] OR Glucocortic [Términos Temáticos])) | 19  | 18  | 1  | 1  | 0 | 0 |

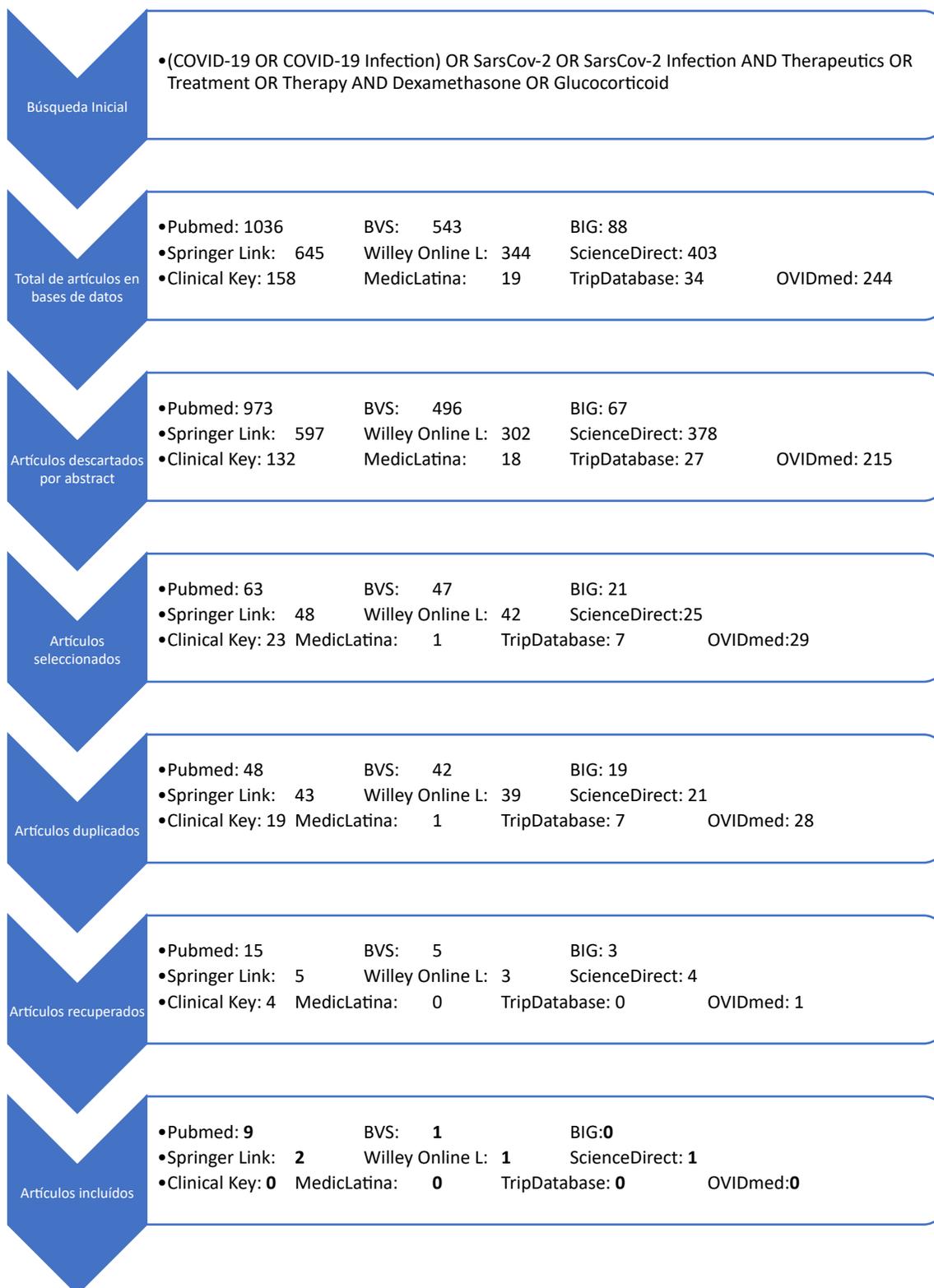
|               |  |     |     |    |    |   |          |
|---------------|--|-----|-----|----|----|---|----------|
| <b>OVIDMd</b> | ((COVID-19 OR COVID-19 Infection [Términos Temáticos])) OR SarsCov-2 SarsCov-2 Infection [Términos Temáticos] AND (((Therapeutics [Terminos Temáticos] OR (Treatment [Terminos Temáticos] Therapy [Términos Temáticos]))) AND (((Dexamethasone [Términos Temáticos] OR Glucocorticoid [Términos Temáticos] | 244 | 215 | 29 | 28 | 1 | <b>0</b> |
|---------------|--|-----|-----|----|----|---|----------|

Fuente: Recurso propio

### Obtención de información

Una vez obtenida la información total de artículos (N=15) extraídos de cada base de datos, se procedió a la recuperación de los artículos y a su clasificación. Se descartaron artículos sin accesibilidad, incompletos e irrelevantes para la investigación, así como aquellos durante la recuperación presentaran duplicados en las otras bases de datos. Se tomaron en cuenta estudios de divulgación e informativos. Al finalizar la evaluación se obtuvieron **12 estudios originales, todos ensayos clínicos controlados y aleatorizados, así como 2 revisiones**. El proceso se muestra en el presente flujograma: (Ver Figura. 2)

**Figura 2: Obtención de información por base de datos**



Recurso: Elaboración propia

## Evaluación de calidad

### Artículos originales

A través de la escala *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), fue posible la categorización de la calidad de la evidencia científica, así como la fuerza en las recomendaciones encontradas para cada estudio original incluido. La escala logra jerarquizar las investigaciones, evaluando los criterios de acuerdo con la calidad, pudiendo aumentar o disminuir, según sea el caso. Los criterios partícipes de la evidencia presentada son:

- Limitaciones en el diseño.
- Inconsistencia de resultados.
- Incertidumbre de evidencia directa.
- Imprecisión de resultados.
- Sesgo de publicación o notificación.

Así mismo, los criterios a considerar para aumentar el nivel de calidad fueron:

- Fuerte asociación de resultados.
- Muy fuerte asociación de resultados.
- Existencia de gradiente dosis-respuesta.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Siguiendo estos criterios, los estudios fueron categorizados en niveles de: **Alta Calidad, Moderada Calidad, Baja Calidad y Muy Baja Calidad**. Además, en los estudios originales, prospectivos y descriptivos, se utilizó también la guía metodológica para el análisis de la literatura médica (OPMER), realizada por el Dr. Mauricio Pierdant Pérez del Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el año 2015, la cual tiene como finalidad evaluar la calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico, tomando en cuenta la separación entre el

contenido y desarrollo de la publicación y su parte metodológica:

- Objetivos ampliamente descritos: Población (adecuado proceso de selección de los sujetos, sin sesgos).
- Metodología (determina variables y su descripción).
- Estadística (análisis adecuado).
- Resultados (determinar si fueron extraídos de un diseño estadístico confiable y adecuado)

Cada uno de los criterios evaluados por esta guía, deberá asignársele un valor determinado, haciéndose la sumatoria y conteo final para obtener un resultado que va de 0 (valor mínimo) a 20 (valor máximo). Dicha evaluación determina si el artículo obtiene más de 15 puntos finales, con al menos 3 determinantes principales presentes, puede clasificarse como un artículo médico metodológicamente bien estructurado. Por el contrario, si el artículo obtiene entre 11 y 14 puntos, su calidad metodológica está en duda y tendrá que determinarse cuántos determinantes principales están ausentes. Por último, si un artículo tiene menos de 10 puntos de calificación final se considera que carece de solidez metodológica.

### **Artículos de revisión**

Con respecto a los artículos de revisión, análisis y metaanálisis, fueron evaluados mediante el método PRISMA, constando de 27 ítems, los cuales se clasifican en siete secciones principales:

1. Título
2. Resumen
3. Introducción
4. Métodos
5. Resultados
6. Discusión
7. Financiación

Este método se ha hecho con el fin de contribuir como herramienta a mejorar la claridad y transparencia en las revisiones sistemáticas, motivo por el cual fue tomado en cuenta en la presente investigación.

## **RESULTADOS**

El estudio realizado buscó unificar los conocimientos y criterios médicos con los mejores referentes y estudios existentes hasta ahora. Por lo cual fue necesario identificar, analizar y evaluar la calidad de la la información disponible en la bibliografía utilizada. Cualquier recomendación o conclusión que pudiera surgir como resultado de esta investigación debe estar avalada por la calidad y confiabilidad de la evidencia existente.

Se realizó esta revisión sistemática a partir de la interrogante “¿Confiere mayor beneficio el uso de dexametasona a dosis mayores de 6mg diarios en pacientes adultos con neumonía por COVID-19?” con la finalidad de poder esclarecer y discernir, con la información disponible a la actualidad, el mejor tratamiento posible para dar alcance a la pandemia por COVID-19. La cual fue desarrollada bajo metodología específica, utilizando las palabras clave previamente mencionadas, consultando distintas plataformas académicas y metabuscadores. Se buscó analizar únicamente artículos con solidez metodológica, por lo cual fueron analizados mediante las herramientas GRADE y OPMER.

Se analizaron en total 12 artículos originales, todos ellos de calidad metodológica moderada a alta por la escala GRADE y OPMER, de los cuales a continuación se explican los resultados encontrados, además mediante la siguiente tabla se muestran y desglosan los resultados obtenidos a través de los estudios originales, en el que se muestra el autor principal, el año de publicación, tipo de estudio y descripción metodológica de esta, con énfasis en el objetivo para posteriormente

observar los resultados estadísticos encontrados, así como finalmente las valoraciones de calidad estadística previamente mencionadas, GRADE y OPMER. Con respecto a la escala GRADE, se encontraron 8 estudios de calidad moderada y 4 estudios de alta calidad.

En dichos estudios los resultados encontrados fueron los siguientes:

- Dos estudios se encuentran en desarrollo, aún con resultados pendientes.
- Seis estudios reportan beneficio con dosis mayores de corticoesteroides, reflejado como mejoría clínica en base a una menor necesidad de Ventilación Mecánica y menor tiempo de estancia intrahospitalaria, así como menor tiempo de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva y tiempo mas corto de recuperación. Destaca en uno de los estudios una mortalidad hasta 42% menor en pacientes bajo ventilación mecánica asistida que recibieron dosis mayores de dexametasona. Reportando una alta probabilidad de beneficio con una baja probabilidad de efectos adversos.
- Un estudio reporta mejoría clínica con dosis mayores de dexametasona, sin embargo sin diferencia significativa con respecto a mortalidad.
- Tres estudios no encontraron beneficio con respecto a mortalidad con dosis altas de corticoesteroides.

Dentro de lo mencionado anteriormente, destaca el hallazgo reportado por Ranjbar, observando que el grupo de pacientes tratados con Metilprednisolona 2mg/Kg al día presentaron una estancia intrahospitalaria más corta ( $P=0.015$ ) y una menor necesidad de ventilación mecánica ( $P=0.040$ ) con respecto a dosis de dexametasona de 6-10mg día, lo cuál sugiere una mejor evolución ventilatoria, permitiendo un destete mas oportuno del ventilador y disminuyendo riesgos inherentes de la ventilación mecánica asistida.

De la misma manera Granholm publica hallazgos similares, encontrando que dosis de dexametasona de 12mg permitieron que el 94.2% de los pacientes permanecieran sin necesidad de requerir soporte vital a los 28 días de la aleatorización, en comparación con 63.9% de los pacientes tratados con 6mg de

dexametasona. Además de presentar una baja probabilidad de efectos adversos por dosis mayores de esteroides.

Por su parte Ko, aleatorizó y comparó 3 grupos tratados en la UTI, el primero de ellos tratado con terapia estándar sin esteroides, otro grupo fue tratado con dosis de metilprednisolona 1mg/Kg al día y finalmente un tercer grupo con 6mg de dexametasona diario, en el cual reporta un claro beneficio en ambos grupos tratados con corticoesteroides, sin embargo no observa que otorguen mayor beneficio las dosis altas de esteroides en comparación con los 6mg de dexametasona recomendados. Sin embargo, es de llamar la atención que al momento de analizar los resultados obtenidos por grupos de pacientes, se encuentra que en aquellos que requirieron ventilación mecánica asistida se presentó una reducción en la mortalidad de hasta 42% en el grupo tratado con metilprednisolona (dosis altas de esteroide) en comparación con el grupo tratado con 6mg de dexametasona. Lo cuál, aunado a los hallazgos de Granholm y Ranjbar sugiere y abre la posibilidad de que el beneficio de dosis mayores de dexametasona sea otorgado al individualizar a los pacientes con neumonía por COVID-19, en el cuál es probable se obtenga un mayor beneficio en pacientes con afección inflamatoria más grave que por ende condiciona la necesidad de ventilación mecánica.

Lo cuál es apoyado por el estudio publicado por el autor Pinzón, que demostró de un total de 216 pacientes con neumonía por COVID-19. Que los pacientes que recibieron dexametasona (dosis bajas) evolucionaron a SIRA grave en mayor proporción (26,1% vs 17,1%) que el grupo tratado con metilprednisolona (dosis altas). Además, al completar 4 días de tratamiento con Metilprednisolona los parámetros bioquímicos que traducen inflamación y fungen como marcadores pronósticos, disminuyeron significativamente Proteína C Reactiva 2,85 (2,3-3,8) vs 7,2 (5,4-9,8), (valor de  $p < 0,0001$ ), 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  $p = 0,01$ ). Lo que corrobora la mayor actividad antiinflamatoria de dosis mayores de corticoesteroides en neumonía por COVID-19.

Sin embargo, estudios de alta calidad metodológica y con tamaños de muestra muy significativos, como lo es el estudio llevado a cabo por el COVID STEROID 2 Trial Group con una n de 1000 pacientes, además de los estudios por Jamaati y Munch, no demuestran un beneficio estadísticamente significativo con dosis mayores de esteroides, al encontrar que la supervivencia libre de soporte vital en el grupo de dexametasona 12mg/día fue de 22.0 días en comparación con los 20.5 días que sobrevivieron los pacientes con dexametasona 6 mg/día. La mortalidad a los 28 días fue de 27.1% en el grupo de dexametasona de 12 mg vs. 32.3% en el grupo de 6 mg/día. La mortalidad a los 90 días fue de 32% en el grupo con administración de 12 mg/día en comparación con el 37.7% con el grupo de 6 mg/día.

A su vez, el autor Taboada reporta que si bien entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno complementario, la dosis alta de dexametasona disminuyó el deterioro clínico dentro de los 11 días posteriores a la aleatorización en comparación con la dosis baja, no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a mortalidad. Encontrando que la mortalidad a los 28 días fue del 5,9 % en el grupo de dosis baja y del 6,1 % en el grupo de dosis alta de corticoesteroides (P = 0,844).

En la revisión realizada por Van Paassen, donde incluyó 44 estudios con 20,197 pacientes, se observó beneficio del esteroide al disminuir mortalidad en pacientes con falla respiratoria moderada a grave, sin embargo se emplearon dosis muy diversas de esteroides, la gran mayoría utilizando metilprednisolona y prednisolona, seguido de hidrocortisona y dexametasona. Sólo en 29 estudios reportaron la dosis de esteroides empleada, de estos, 16 estudios utilizaron dosis >1mg/Kg de prednisolona y 11 estudios dosis menores a 1mg/K, mientras que 2 estudios utilizaron dosis altas y bajas, por lo cuál Van Paassen y compañía consideran que los estudios fueron muy heterogeneos y con mucha variabilidad entre estudios para permitir comprar el beneficio entre dosis distintas.

**Tabla 3.** Evaluación GRADE y OPMER artículos originales

| Nº | Autores                | Año  | Tipo de estudio | Descripción del estudio   | Resultados  | Grade            | OPMER |
|----|------------------------|------|-----------------|---|---|------------------|-------|
| 1  | Ranjbar, <i>et al.</i> | 2021 | ECCA            | Estudio prospectivo donde se evaluaron a 86 pacientes COVID-19 de agosto a noviembre de 2020 en Shiraz, Irán. Los pacientes se dividieron en dos grupos asignados al azar: un grupo recibió metilprednisolona (2 mg/kg/día) o dexametasona (6-10 mg/día). Los datos se evaluaron con base a la escala ordinal de 9 puntos de la OMS (punto 0 – no infectado) hasta la muerte. | El grupo de pacientes con metilprednisolona demostró un mejor evolución clínica desde el día 5 (4,02 frente a 5,21, p = 0,002) y día 10 (2,90 vs 4,71, p = 0,001) de ingreso, en comparación con el grupo de dexametasona además de presentar una estancia intrahospitalaria más corta (P=0.015) y una menor necesidad de ventilación mecánica (P=0.040). | Moderada calidad | 13    |

|   |                                 |      |      |   |  |              |    |
|---|---------------------------------|------|------|---|--|--------------|----|
| 2 | The COVID Steroid 2 Trial Group | 2021 | ECCA | <p>Estudio realizado en 26 hospitales de Europa e India que incluyeron 1000 pacientes adultos con confirmación de COVID-19. Los pacientes aleatoriamente recibieron dosis de dexametasona 12 mg / día intravenosa (N=503) o 6mg/día (N=497) durante 10 días. Como resultado primario, fue el número de días sin soporte vital (ventilación mecánica, soporte circulatorio).</p> | <p>De los 1000 pacientes, el promedio de días sin requerir soporte vital en el grupo de dexametasona 12mg/día fue de 22.0 días en comparación con los 20.5 días que sobrevivieron los pacientes con dexametasona 6 mg/día. La mortalidad a los 28 días fue de 27.1% en el grupo de dexametasona de 12 mg vs. 32.3% en el grupo de 6 mg/día. La mortalidad a los 90 días fue de 32% en el grupo con administración de 12 mg / día en comparación con el 37.7% con el grupo de 6 mg/día. Dosis mayores no resultó en más días sin necesidad de soporte vital de forma estadísticamente significativa</p> | Alta calidad | 18 |
| 3 | Granholm, <i>et al.</i>         | 2021 | ECCA | <p>Estudio descriptivo que comparó la dosis de 12 mg diarios de dexametasona vs. 6 mg/día durante 10 días para evaluar los días que resistieron vivos sin soporte vital (soporte circulatorio o ventilación mecánica).</p>  | <p>El beneficio clínico importante del efecto del tratamiento a los 28 días sin soporte vital fue de 94.2% frente al 63.9% con dexametasona 6mg/día. Así mismo, el estudio concluye que dosis mayores de dexametasona tienen una alta probabilidad de beneficio y una baja probabilidad de efectos adversos.</p>   | Alta calidad | 15 |

|   |                        |      |      |  |   |                  |    |
|---|------------------------|------|------|--|---|------------------|----|
| 4 | Jamaati, <i>et al.</i> | 2021 | ECCA | <p>Estudio realizado en marzo de 2020 en el Hospital Dr. Masih Daneshvari en pacientes con COVID-19. Para el estudio, se generaron diez bloques por el sitio web <i>Online Randomizer</i>. Cada bloque incluía cinco pacientes; de estos, dos pacientes fueron asignados al grupo de dexametasona y tres fueron asignados al grupo control. Los pacientes recibieron dexametasona IV en dosis de 20 mg/día desde el día 1 al 5, y luego recibieron 10 mg/día desde el día 6 al 10.</p> | <p>Los resultados mostraron que 92 % de los pacientes del grupo de dexametasona requirieron soporte vital en comparación con el 96% de los pacientes del grupo control que lo requirieron (<math>P=0.500</math>). Al final del estudio 60 % de los pacientes murieron frente al 64% del grupo de control. Los resultados no demostraron beneficios clínicamente significativos con dosis altas de dexametasona.</p> | Moderada calidad | 10 |
|---|------------------------|------|------|--|---|------------------|----|

|   |                   |      |      |  |  |                  |    |
|---|-------------------|------|------|--|--|------------------|----|
| 5 | Ko, <i>et al.</i> | 2021 | ECCA | <p>Estudio realizado en Unidades de Cuidados Intensivos durante marzo a julio de 2020. El estudio con 262 pacientes comparó 3 grupos de pacientes: 1) Tratamiento usual ( n = 75 ) 2)metilprednisolona 1 mg/kg/día por 3 días (n=104) 3) dexametasona 6 mg/día durante 7 días.</p> | <p>Los resultados evaluaron la mortalidad a los 50 días del tratamiento con corticoesteroides frente a los cuidados estándar. Los resultados del estudio mostraron una mortalidad promedio del 41.3% para el grupo estándar 16.4 % para el grupo tratado con metilprednisolona y 26.5% para el grupo con dexametasona con una p&lt;0.01. En pacientes que requirieron ventilación mecánica la mortalidad fue 42% en el grupo tratado con metilprednisolona comparado con dexametasona.</p> | Moderada calidad | 13 |
|---|-------------------|------|------|--|--|------------------|----|

|   |                        |      |      |  |  |              |    |
|---|------------------------|------|------|--|--|--------------|----|
| 6 | Málaska, <i>et al.</i> | 2022 | ECCA | <p>Estudio prospectivo fase II REMED, para probar la superioridad de 20 mg de dexametasona frente a dosis de 6 mg/día en la práctica clínica diaria. El estudio fue realizado en las Unidades de Cuidados Intensivos de 10 hospitales de la República Checa. El estudio evaluó 2 dosis, la dosis en investigación de 20 mg y la dosis de 6 mg/día (en el grupo de comparación) una vez al día IV durante 1-5 días, seguido de dexametasona 10mg/día durante el día 6 y 10.</p> | <p>El estudio evaluó 2 dosis, la dosis en estudio de 20 mg y la dosis de 6 mg/día (en el grupo de comparación) una vez al día IV durante 1-5 días, seguido de dexametasona 10/ mg/día durante el día 6 y 10.</p> <p>El estudio se encuentra evaluando los días libres de ventilación mecánica a los 28 días, mortalidad por cualquier causa a los 60 días la mortalidad a los 180 y 360 días, sin embargo, el reclutamiento de pacientes termino en diciembre 2021 y se encuentra en desarrollo.</p> | Alta calidad | 15 |
|---|------------------------|------|------|--|--|--------------|----|

|   |                             |      |      |  |   |                  |    |
|---|-----------------------------|------|------|--|---|------------------|----|
| 7 | Martins, <i>et al.</i> 2021 | 2021 | ECCA | <p>Estudio pragmático que se encuentra realizándose en las Unidades de Cuidados Intensivos, donde se incluyeron 350 pacientes con SIRA moderado. Los pacientes elegidos fueron aleatoriamente separados, en el primer grupo los pacientes recibieron tratamiento convencional con dexametasona 20 mg (grupo de intervención. y en el segundo grupo únicamente recibieron tratamiento se soporte (grupo control) durante 5 días. El grupo de intervención recibió dexametasona de 20 mg durante 5 días diarios administrados IV, seguido de 5 días adicionales de dosis de 10 mg/día.</p> | <p>Como resultado primario, se evaluó la capacidad de mantenerse vivos durante 28 días libres de ventilación mecánica.</p> <p>Consideraciones tempranas: El estudio aún se encuentra en proceso, se espera la confirmación de la hipótesis en beneficio del uso de la dexametasona de 20mg/día en dosis mayores a las recomendadas.</p> | Moderada calidad | 12 |
|---|-----------------------------|------|------|--|---|------------------|----|

|   |               |      |      |   |   |                  |    |
|---|---------------|------|------|---|---|------------------|----|
| 8 | Munch, et al. | 2021 | ECCA | <p>Estudio internacional nombrado <i>COVID STEROID 2</i>, el cual tiene por objetivo evaluar clínicamente la eficacia de 6 mg de dexametasona IV frente a dosis de 12 mg/día para el tratamiento de hipoxemia grave derivada de la enfermedad COVID-19 con la subsecuente reducción de la mortalidad. El estudio ha logrado reunir cerca de 1000 pacientes de Dinamarca, Suecia, Suiza e India.</p> | <p>El objetivo primario es evaluar el número de días sin soporte vital mecánico al día 28 de evaluación. Así mismo, buscan evaluar la mortalidad asociada y evaluar los potenciales efectos adversos del uso de este glucocorticoide. Toda causa de mortalidad se evaluará al día 28, 90 y 180, los dos últimos también evaluarán la calidad de vida de los pacientes. Las consideraciones tempranas evalúan que dosis superiores a 6 mg/día no demuestran un beneficio estadísticamente significativo.</p> | Moderada calidad | 14 |
|---|---------------|------|------|---|---|------------------|----|

|   |                |      |      |  |  |                  |    |
|---|----------------|------|------|--|--|------------------|----|
| 9 | Pinzón, et al. | 2021 | ECCA | <p>Estudio ambispectivo que evaluó el análisis de supervivencia de 216 pacientes diagnosticados de neumonía por COVID-19 confirmada por prueba PCR y protocolo Berlín quienes se encontraban hospitalizados en una clínica de alta especialidad en Medellín, Colombia. El protocolo fue la administración de la dosis recomendada de dexametasona 6mg/día IV en 111 pacientes. Los pacientes del grupo intervención (N=111) recibieron dosis altas de metilprednisolona de entre 250 y 500 mg diarios durante 3 días con un cambio posterior a prednisona oral 50 mg todos los días durante 14 días.</p> | <p>Se evaluó un total de 216 pacientes con neumonía por COVID-19. Los pacientes del grupo de dexametasona evolucionaron a SIRA grave en mayor proporción (26,1% vs 17,1% que el grupo control con metilprednisolona). Al completar 4 días de tratamiento con Metilprednisolona los parámetros de gravedad disminuyeron significativamente CRP 2,85 (2,3-3,8) vs 7,2 (5,4-9,8), (valor de <math>p &lt; 0,0001</math>), dímero D 691 (612-847) frente a 1083 (740-1565) (valor de <math>p = 0,04</math>) y DHL 273 (244-289) frente a 355 (270,6-422) (valor de <math>p = 0,01</math>). La mortalidad fue menor también en este grupo (9,5% vs 17,1%).</p> <p>El estudio concluye que dosis mayores de dexametasona (&gt;6 mg) pudieran tener beneficio al disminuir tiempo de recuperación y necesidad de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.</p> | Moderada calidad | 12 |
|---|----------------|------|------|--|--|------------------|----|

|    |                        |      |      |   |   |              |    |
|----|------------------------|------|------|---|---|--------------|----|
| 10 | Taboada, <i>et al.</i> | 2020 | ECCA | <p>Se realizó un ensayo donde participaron pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID-19 que requirieron oxigenoterapia. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir dosis bajas de dexametasona (6 mg una vez al día durante 10 días) o dosis altas de dexametasona (20 mg una vez al día durante 5 días, seguidos de 10 mg una vez al día durante 5 días adicionales).</p> | <p>El resultado primario fue el deterioro clínico dentro de los 11 días desde la aleatorización. Los resultados secundarios incluyeron la mortalidad a los 28 días, el tiempo de recuperación y el estado clínico en los días 5, 11, 14 y 28 en una escala ordinal que va de 1 (alta) a 7 (muerte).</p> <p>Se incluyeron un total de 200 pacientes (edad media (DE), 64 ± 14 años; 62 % hombres). 32 pacientes (31,4 %) inscritos en el grupo de dosis baja y 16 pacientes (16,3 %) en el grupo de dosis alta mostraron un deterioro clínico dentro de los 11 días desde la aleatorización (razón de tasas, 0,427; IC del 95 %, 0,216-0,842 ; p = 0,014). La mortalidad a los 28 días fue del 5,9 % en el grupo de dosis baja y del 6,1 % en el grupo de dosis alta (P = 0,844).</p> <p>Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno complementario, la dosis alta de dexametasona disminuyó el deterioro clínico dentro de los 11 días posteriores a la aleatorización en comparación con la dosis baja, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a mortalidad.</p> | Alta calidad | 15 |
|----|------------------------|------|------|---|---|--------------|----|

|        |                        |      |      |   |  |                  |    |
|--------|------------------------|------|------|---|--|------------------|----|
| 11     | Vecchié, <i>et al.</i> | 2021 | ECCA | <p>Estudio realizado de marzo a abril de 2020 donde se incluyeron 98 pacientes con neumonía por COVID-19. En aquellos pacientes que después de al menos 7 días del inicio de los síntomas, se administraron dosis altas de dexametasona (20 mg diarios durante 5 días, seguidos de 10 mg diarios durante 5 días). La mayoría de los pacientes eran hombres (62%) con una edad media de 69 años.</p> | <p>Después de 10 días de dosis altas de dexametasona, 9 de 98 pacientes (9,2%) fallecieron, mientras que 4 (4,1%) ingresaron en UCI para ventilación mecánica invasiva. El número de efectos adversos fue bajo, siendo el más frecuente delirio (18%) seguido de Fibrilación auricular (4%) e Hiperglucemia (3%).</p> <p>El estudio mostró mejoría clínica y bioquímica rápida y significativa en pacientes tratados con dosis altas de dexametasona durante la fase hiperinflamatoria del COVID-19.</p> | Moderada calidad | 11 |
| 1<br>2 | Villar, <i>et al.</i>  | 2020 | ECCA | <p>Estudio controlado, abierto de superioridad con dexametasona IV en dosis de 20 mg en 200 pacientes adultos ventilados mecánicamente con SDRA establecido de moderado a grave causado por infección confirmada por SARS-CoV-2. Los pacientes elegibles serán asignados aleatoriamente a recibir dexametasona más cuidados intensivos estándar o cuidados intensivos estándar solos.</p>           | <p>El resultado primario es la mortalidad a los 60 días. El resultado secundario es el número de días sin ventilador, definido como días con vida y sin ventilación mecánica el día 28 después aleatorización. El estudio aún no es completado, sin embargo demuestra superioridad en la reducción de la mortalidad asociada a la administración IV de dexametasona en dosis de 20 mg.</p>   | Moderada calidad | 11 |

ECCA: Estudios clínicos controlados aleatorizados; UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

**Tabla 4.** Criterios Prisma Artículos de revisión.

| Nº | Autores                    | Año  | Tipo de estudio | Descripción del estudio   | RR/OR | PRISMA |
|----|----------------------------|------|-----------------|---|-------|--------|
| 1  | Van Paassen, <i>et al.</i> | 2020 | Revisión        | <p>Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales en pacientes adultos en bases de datos Medline/PubMed, Embase y Web of Science desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 31 de octubre de 2020, según las directrices PRISMA.</p> <p>Los resultados primarios fueron mortalidad a corto plazo. Se identificaron 44 estudios, incluyendo cerca de 2000 pacientes. En general, se mostró una reducción significativa con el uso de corticosteroides (OR 0.57 (95% CI 0.57-0.87). 5 estudios evaluaron la eficacia con el uso de dexametasona, sin embargo, solo 1 de ellos mostró resultados con dosis mayores de 6 mg, (ya que la mayoría evaluaron dosis menores de 1mg/kg/día).</p> | N/A   | 22     |

|   |   |      |              |  |   |    |
|---|---|------|--------------|--|---|----|
| 2 | The WHO rapid evidence Appraisal for COVID-19 Therapies | 2020 | Metaanálisis | <p>Metaanálisis realizados evaluaron 7 análisis clínicos que evaluaron la eficacia de corticoesteroides en cerca de 1700 pacientes enfermos por neumonía por COVID-19. Los estudios fueron llevados a cabo en 12 países entre febrero 2020 a junio 2020.</p> <p>Un total de 1703 pacientes (edad media de 60 años) (1000 hombres y 703 mujeres) fueron incluidos en el análisis. 5 estudios reportaron mortalidad a los 28 días, 1 estudio a los 21 días y otro a los 30 días. En 3 estudios fueron utilizadas dosis altas de dexametasona (aproximadamente 20 mg/día) y se observó una reducción baja de mortalidad asociada a los 28 días (entre 68 % de reducción en mortalidad).</p> | <p>Estudio realizado con dexametasona D E X A COVID-19 OR (2.00 (0.21-18.69)</p> <p>CoDEX – COVID-19 OR 0.8 (0.49-1.31)</p> <p>RECOVERY COVID-19 OR 0.5 (0.44-0.78)</p> | 26 |
|---|---|------|--------------|--|---|----|

## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se confirma el beneficio de esteroides en COVID-19 moderado a grave y sugiere beneficio de dosis altas de esteroides en ciertos subgrupos de pacientes, logrando disminuir mortalidad, necesidad de ventilación mecánica asistida y acortar el tiempo de estancia intrahospitalaria. Lo anterior con perfil de seguridad adecuado, al encontrar una baja probabilidad de efectos adversos graves. Sin embargo la variabilidad y heterogeneidad de los pacientes y los estudios torna difícil el establecer conclusiones firmes, por lo cual es necesario priorizar en establecer futuras líneas de investigación con mayor cantidad de estudios prospectivos ya que la enfermedad por COVID-19 ha tenido una enorme repercusión en la Salud Pública, ejerciendo graves consecuencias económicas, sociales, psicológicas y emocionales. Dentro de este contexto, se han desarrollado múltiples fenómenos acompañados de sintomatología diversa, trastornos psicológicos y emocionales como la depresión, ansiedad, dependencia, adicciones y cambios metabólicos y alimenticios, siendo un continuo campo de preocupación para la Salud Pública, afectando la salud física y psicosocial. Además, a largo plazo ha desencadenado la existencia de síntomas y repercusiones negativas en los pacientes como en el caso del síndrome postCOVID-19. (32) (33)

En el aspecto fisiopatológico, los trastornos anteriormente mencionados pueden desencadenar la colisión de las consecuencias por COVID-19 en el organismo, afectando y empeorando comorbilidades inherentes a la edad, así como patologías respiratorias, cardiovasculares, nutricionales, metabólicas y trastornos psicosociales, donde la completa magnitud de los mismos se observará con el paso del tiempo. (34) (35)

En la presente investigación se muestran los resultados de cerca de 30,000 pacientes analizados a través de los diferentes estudios originales y de revisión.

Estos pacientes fueron caracterizados por encontrarse hospitalizados, con neumonía por COVID-19, que requirieron desde el uso de oxígeno suplementario hasta ventilación mecánica, en el cual se comparó la administración de dosis altas de dexametasona (mayores a 6 mg). La mayoría de los estudios aquí mostrados utilizaron dosis de entre 10 y 20 mg, en los cuáles se observó que dosis mayores pueden disminuir significativamente los síntomas clínicos, disminuir tiempo de estancia intrahospitalaria, tiempo de recuperación y de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, además de disminuir el tiempo de ventilación mecánica asistida e incluso la mortalidad. (34-47) Además, las dosis altas de dexametasona no se asociaron un riesgo mayor de eventos adversos significativos. Los estudios clínicos en los que se han utilizado corticoesteroides y en especial, dexametasona para tratar a los pacientes con COVID-19 presentan una gran heterogeneidad en cuanto a la dosificación y el curso durante el cual se administró el medicamento, además de la población heterogénea de pacientes estudiados. (38-51)

Desde la publicación del ensayo RECOVERY, se han interrumpido una gran cantidad de estudios que buscaban comparar diferentes corticoesteroides y regímenes. Desde entonces, los corticoesteroides y la dosis recomendada para tratar la neumonía por COVID-19 es la dexametasona con recomendaciones de 6 mg diario; sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación podemos observar que una dosis más alta (10 a 20 mg) puede mejorar la respuesta clínica de los pacientes con neumonía por COVID-19, dentro del marco de seguridad y eficacia.

Dentro del ensayo realizado por Taboada y *co/s.* se incluyeron a los pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 moderado y grave que no requerían oxigenoterapia al momento de la aleatorización, sugiriendo que una intervención temprana con dosis altas con dexametasona puede evitar la progresión a una enfermedad respiratoria más grave, como demuestra la menor proporción de deterioro clínico en los pacientes que recibieron dosis altas de dexametasona en comparación con los que recibieron la dosis baja (16,4% frente

a 31,4%). (47) En otro estudio reciente multicéntrico, observacional y de cohortes en pacientes con enfermedad respiratoria grave ingresados en la UCI, se observó que el uso precoz de dosis moderadas o altas de corticosteroides, en especial con dexametasona, se asocia a mejores resultados, como una menor duración de la estancia en la UCI, disminución en fallas orgánicas, menos días de sintomatología y reducir significativamente la mortalidad. (40-44) También diversos ensayos recientes con pacientes gravemente enfermos de COVID-19, la administración de dosis altas de dexametasona y metilprednisolona en comparación con tratamiento estándar en la fase pulmonar temprana de la enfermedad, disminuyeron la tasa de mortalidad y mejoraron la afectación pulmonar, la saturación de oxígeno y los marcadores inflamatorios; (49) por lo tanto, los resultados de estos estudios pueden llevar a concluir que, los corticosteroides deberían iniciarse de forma temprana en la fase inflamatoria para evitar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones como la tormenta de citocinas que pueden condicionar fallas orgánicas y mayor mortalidad. (50) Aunque en la mayoría de los estudios se observó una disminución del deterioro clínico en un plazo de 11-28 días en el grupo de pacientes que recibieron dosis altas de corticosteroides, el beneficio otorgado por dosis mayores continua siendo controversial, al existir estudios con calidad metodológica alta, en los cuales no se ha reflejado beneficio estadísticamente significativo en la mortalidad. (47)

## **CONCLUSIONES**

Entre los pacientes con neumonía por COVID-19 moderado a grave, las dosis de dexametasona mayores a 6mg pueden otorgar un mayor beneficio clínico.

Se demostró que pueden disminuir el deterioro clínico, además de ser probable que disminuyan la mortalidad, días de estancia intrahospitalaria y necesidad de ventilación mecánica asistida.

Además de los beneficios descritos, estos se presentan con una baja probabilidad de desarrollar efectos adversos graves por dosis altas de glucocorticoides.

Son necesarios más estudios para confirmar estos resultados preliminares, se debe buscar categorizar por grupos de pacientes con mayor homogeneidad.

Las limitaciones principales son la heterogeneidad y variabilidad de los estudios, dificultan obtener conclusiones firmes de las dosis de esteroide de mayor utilidad

Es necesario realizar nuevos estudios prospectivos para determinar las dosis más apropiadas en las distintas etapas de la enfermedad, además de valorar la duración óptima del tratamiento con dexametasona en pacientes con COVID largo.

El tiempo, dosis, duración y perfil de seguridad de los esteroides en COVID-19 continúan siendo temas que requieren mayor investigación de forma prioritaria

## REFERENCIAS

1. Lazcano E., Alpuche C., Alfabetización en salud pública ante la emergencia de la pandemia por Covid-19. *Salud Publica en México* 2020. 62(3), 331-340. DOI: 10.21149/11408
2. World Health Organization. For latest numbers on COVID-19. WHO Dashboard 2020. Disponible en <https://covid19.who.int/>
3. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines. Lesson learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38(1):1-9
4. World Health Organization (WHO). Timeline of WHO's Response to COVID-19. 2021 Disponible en línea en: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
5. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-baes dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 533-534
6. Ramos C. COVID-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Pública de México* 2020; 62(2): 225-277
7. Shreen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 Infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24:91-98
8. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report- 90. 2020. World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200419-sitrep-90-covid-19.pdf?sfvrsn=551d47fd\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200419-sitrep-90-covid-19.pdf?sfvrsn=551d47fd_4)
9. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, Belcastro S, Crespi C, De Micheli F, Ghigo E, Broglio F. Changes in weight and

- nutritional habits in adults with obesity during the “lockdown” period caused by the COVID-19. *Virus Emergency Nutrients* 2020; 12(7): 2016
10. Velavan TP, Meyer CG. The COVID 19-epidemic. *Tropical Med Int Health* 2020; 25(3):278-280
  11. Fink S. Worst-case estimates for US coronavirus deaths. *New York Times*. Published March 2020; 13. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/03/13/us/coronavirus-deaths-estimate.html#commentsContainer>.
  12. Outhoff K. Sick and tired of COVID-19: long haulers and post viral (fatigue) syndromes. *South Afr Gen Pract J* 2020;1(4):132-133
  13. Nath A. Long-Haul COVID. *AAN Enterprises* 2020
  14. Saez M, Tobias A, Varga D, Barceló MA. Effectiveness of the measures to flatten the epidemic curve of COVID-19. The case of Spain. *Sci Total Environ* 2020; 138761
  15. Bhutani S, Cooper JA. COVID-19 related home confinement in adults: weight gains risks and opportunities. *Obesity* 2020; 28:1576-1577
  16. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate Hirsch MS Bloom* 2020; 5:1
  17. Haase N, Plovsing R, Christensen S, *et al.* Characteristics, interventions, and longer-term outcomes of COVID-19 ICU patients in Denmark: a nationwide, observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;65(1):68-75
  18. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk RA, *et al.* A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m3379

19. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, et al. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341
20. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704
21. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-1329
22. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-1306
23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-1316

24. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021.
25. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276
26. Fleishaker DL, Mukherjee A, Whaley FS, Daniel S, Zeiher BG. Safety and pharmacodynamic dose response of short-term prednisone in healthy adult subjects: a dose ranging, randomized, placebo-controlled, crossover study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17:293
27. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(4):102146
28. Biccari BM, Gopalan PD, Miller M, Michell WL, Thomson D, Ademuyiwa A, et al. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet*. 2021;397(10288):1885–94.
29. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5.

30. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89–95.
31. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542–2020.
32. Raut A, Huy NT. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med.* 2021;9(8): e77
33. Perner A, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia. *JAMA* 2021; 326 (18): 1807-1817
34. Comisión Interamericana para el Control y Abuso de Drogas. COVID-19 y el tratamiento de trastornos por uso de sustancias. 2020. Disponible en: [http://sisco.copolad.eu/web/uploads/documentos/COVID-19\\_Recomendaciones\\_Reduccin\\_de\\_la\\_Demanda\\_Abril\\_30\\_ESP.pdf](http://sisco.copolad.eu/web/uploads/documentos/COVID-19_Recomendaciones_Reduccin_de_la_Demanda_Abril_30_ESP.pdf)
35. Lippi G., Henry BM., Bovo C., Sanchis F., Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-2019) *Diagnosis* 2020. 7(2): 85-90. DOI: 10.1515/dx-2020-0041.
36. Liu J., Bao Y., Huang X., Shi J., Mental Health considerations for children quarantined because of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2020 4(5):347-349. DOI: 10.1016/s2352-4642(20)30096-1

37. Can K. Examination of the eating behaviors and depression states of the university students who stay at home during the coronavirus pandemic in terms of a different variables. *Progress in Nutrition* 2020; 22(1): 33-43. Doi: 10-23751/pn
38. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi M, Khaloo V, Shahriarirad R, Erfani A, Khodamoradi Z, et al. Methylprednisolone or dexamethasone wich one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infection Diseases* 2021; 21:337
39. The COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia. The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA* 2021; 326(18): 1807-1817
40. Granholm A, Munch M, Myatra S, Kumar B, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06573-1>
41. Jamaati H, Hashemian S, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, Moniri A, Abtahian Z, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *European Journal od Pharmacology* 2021; 897; 173947

42. Ko K, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A comparison of methylprednisolone and dexamethasone in intensive care patients with COVID-19. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021; 36(6): 673-680
43. Malaska J, Duska F, Balik M, Máca J, Hruša J, Vymazal T, Klementová O, Zatloukal J. Effect of dexamethasone in patients with ARDS and COVID-19 (REMED trial) -study protocol for a prospective, multi-centre, open-label, parallel group, randomized controlled trial. *Trials* 2022; 23:35
44. Tomazini B, Silva I, Bueno R, Aparecida M, Silva O, Pellson F, Viera E, et al. COVID-19 associated ARDS treated with DEXamethasone (CoDEX): study design and rationale for a randomized trial. *Rev Bras Ter Intensiva* 2020; 32(3): 354-362
45. Munch M, Granholm A, Myatra S, Tirupakuzhi B, Cronhjort M, Wahlin R, Jakob S. Higher vs lower doses of dexamethasone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID 2) trial: protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 00: 1-12
46. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS ONE* 2021; 16(5): e0252057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057>
47. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, et al. Effect of high *versus* low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate

or severe COVID-19 Pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. Eur Respir J 2021; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.02518-2021>)

48. Vecchié A, Batticciotto A, Tanguianu F, Bonaventura A, Pennella B, Abenante A, et al. High-dose dexamethasone treatment for COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. Internal and Emergency Medicine 2021. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02800-1>
49. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, Ambrós A, et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. Trials 2020; 21:717
50. Van Paassen J, Vos J, Hoekstra E, Neumann K, Boot P. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. Trials 2020; 24:696
51. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA 2020; 324 (13): 1330-1341

## Anexos.

### Anexo 1 - Tabla de evaluación OPMER

# OPMER

Guía metodológica para el análisis de la literatura médica

Dr. Mauricio Pierdant-Pérez

## I

### Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante                                    | Significado  | Puntaje |
|---|--|---------|
| <b>Patología/Pacientes/ fenómeno a estudiar</b> | ¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio? |         |
| Variable de salida y su medición                | ¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?                |         |
| Acción del objetivo                             | ¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?                                |         |

## II

### Población

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante                         | Significado  | Puntaje |
|--------------------------------------|--|---------|
| Obtención de la población a estudiar | ¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?  |         |
| Criterios de selección               | ¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?                                       |         |
| <b>Cálculo del tamaño muestral</b>   | En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas? |         |

## III

### Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

## IV

### Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

## V

### Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>PUNTAJE TOTAL:</b> |  |
|-----------------------|--|

## Anexo 2 - Niveles de evidencia GRADE

| Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia |  |
|--|--|
| Niveles de calidad   | Definición actual  |
| Alto   | Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado   |
| Moderado   | Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado |
| Bajo   | Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado                          |
| Muy bajo   | Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado                 |

## Anexo 3 - Clasificación GRADE

| Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE |                           |   |   |                               |
|---|---------------------------|---|---|-------------------------------|
| Tipo de estudio   | Nivel de calidad a priori | Desciende si  | Sube si   | Nivel de calidad a posteriori |
| Estudios aleatorizados  | Alta                      | Riesgo de sesgo<br>-1 importante<br>-2 muy importante   | Efecto<br>+1 grande<br>+2 muy grande                                  | Alta                          |
|   |                           | Inconsistencia<br>-1 importante<br>-2 muy importante  | Dosis-respuesta<br>+1 gradiente evidente                              | Moderada                      |
| Estudios observacionales  | Baja                      | No evidencia directa<br>-1 importante<br>-2 muy importante  | Todos los factores de confusión:<br>+1 reducirían el efecto observado | Baja                          |
|   |                           | Imprecisión<br>-1 importante<br>-2 muy importante<br>Sesgo de publicación<br>-1 probable<br>-2 muy probable | +1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado            | Muy baja                      |

## Anexo 4 - Sistema PRISMA

**Tabla 1**  
Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

| Sección/tema                                 | Número | Ítem  |
|--|--------|---|
| <b>Título</b><br>Título                      | 1      | Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos  |
| <b>Resumen</b><br>Resumen estructurado       | 2      | Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática |
| <b>Introducción</b><br>Justificación         | 3      | Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema. Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*   |
| Objetivos                                    | 4      |   |
| <b>Métodos</b><br>Protocolo y registro       | 5      | Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro   |
| Criterios de elegibilidad                    | 6      | Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación  |
| Fuentes de información                       | 7      | Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada   |
| Búsqueda                                     | 8      | Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible  |
| Selección de los estudios                    | 9      | Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)   |
| Proceso de extracción de datos               | 10     | Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores   |
| Lista de datos                               | 11     | Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho   |
| Riesgo de sesgo en los estudios individuales | 12     | Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos  |
| Medidas de resumen                           | 13     | Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)   |
| Síntesis de resultados                       | 14     | Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis   |
| Riesgo de sesgo entre los estudios           | 15     | Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)  |
| Análisis adicionales                         | 16     | Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados  |
| <b>Resultados</b><br>Selección de estudios   | 17     | Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo   |
| Características de los estudios              | 18     | Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas  |

Tabla 1 (continuación)

| Sección/tema                                | Número | Ítem   |
|---|--------|--|
| Riesgo de sesgo en los estudios             | 19     | Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)   |
| Resultados de los estudios individuales     | 20     | Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque ( <i>forest plot</i> ) |
| Síntesis de los resultados                  | 21     | Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia  |
| Riesgo de sesgo entre los estudios          | 22     | Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)  |
| Análisis adicionales                        | 23     | Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])  |
| <b>Discusión</b><br>Resumen de la evidencia | 24     | Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)   |
| Limitaciones                                | 25     | Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)   |
| Conclusiones                                | 26     | Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación  |
| <b>Financiación</b><br>Financiación         | 27     | Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática   |

\* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.



