

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



MODALIDAD: RESIDENTADO MÉDICO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTENSIVA

**Efecto del tratamiento con corticoides en la infección secundaria en
pacientes críticos de Covid-19**

Área de Investigación:
Medicina Humana

Autor:
M.C. JENNY BEATRIZ GASPAR AVILA

Asesor:
Peña Quispe, Camilo Florentín

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9269-0808>

TRUJILLO - PERÚ
2023

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efecto del tratamiento con corticoides en la infección secundaria en pacientes críticos de COVID-19.

2. LINEA DE INVESTIGACION: Emergencias y Desastres

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad _ Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autora: M.C. Jenny Beatriz Gaspar Ávila.

5.2. Asesor: Dr. Camilo Florentín Peña Quispe.

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Departamento de Emergencia y Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo; Trujillo, Perú.

7. DURACION

7.1. Fecha de Inicio: 01 de diciembre del 2021

7.2. Fecha de Término: 30 de abril del 2022

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Esta investigación se propone responder a la pregunta de si en pacientes con la COVID-19 críticos, el uso de corticoides intensifica los riesgos de infecciones secundarias comparados en quienes no se usan los corticoides durante la fase de Enero a Diciembre del 2021, en la unidad de cuidado intensivo (UCI) del Hospital Regional Docente de Trujillo, para ello se revisará aquellas historias clínicas que presenten pacientes que fueron admitidos a la UCI diagnosticados con Covid-19 en forma crítica, y con diagnóstico hecho por medio de la prueba molecular y tomográfica en dicho periodo de forma retrospectiva. La muestra será de 80 por cohorte tratada y sin corticoides. Las variables de infecciones secundarias y mortalidad a los 28 días servirán para determinar cuál de las dos intervenciones está asociada a dichos desenlaces. Se completará la ficha de recojo de información. Cada registro que se obtenga será procesado con el Software SPSS en su versión 28. Se empleará en las variables categóricas la prueba Chi Cuadrado para la comparación de simetría, y para las variables cuantitativas la prueba de T- Student en la comparación de promedio, previa verificación de distribución normal, con una diferencia estadística menor al 5% ($p < 0.05$). Se contará con los permisos del Comité de Bioética y de investigación de la Universidad receptora.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hace aproximadamente 2 años que se inició en Wuhan, China, un brote de neumonía atípica, la que posteriormente sería conocida como una nueva enfermedad denominada Coronavirus 2019 (Covid-19) producida por un nuevo coronavirus tipo 2 que origina un cuadro respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

El 11 de marzo del 2020 fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (1); desde esa fecha hasta ahora, esta enfermedad ha provocado cerca de 300 millones de infecciones y

cerca de 6 millones de fallecimientos a nivel mundial (2); a pesar de contar con diferentes vacunas que se están aplicando en los diferentes países, todavía se presentan terceras, cuartas y quintas olas, que generan retrocesos en temas de volver a la normalidad pre pandemia.

La COVID-19 provoca diferentes grados de severidad, las personas que se infectan pueden cursar como asintomáticos, leves, moderados y graves, estos últimos requieren hospitalización en UCI para tratamiento con ventilador mecánico, anticoagulantes y corticoides. Estos pacientes graves tienen riesgo de desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo, un cuadro complicado que los expone a infecciones secundarias, con incidencias cercanas al 41% (3).

Desde que inició la pandemia, el Hospital Regional Docente de Trujillo, fue designado Hospital COVID, de tal manera que viene recibiendo cada semana pacientes con COVID-19 moderados y severos, por otro lado, contamos actualmente con 45 ventiladores mecánicos, es decir tenemos 45 pacientes con estancias hospitalarias de 2 semanas aproximadamente, y ese es el tiempo de rotación entre los pacientes. Los médicos intensivistas vienen utilizando diferentes estrategias terapéuticas en algunos pacientes como ciclos de pronación, anticoagulantes, corticoides, antibióticos, antimicóticos, entre otros, con el propósito de desarrollar una mejora en la condición de salud. No sabemos sobre los efectos del uso de corticoides sobre las infecciones secundarias.

PROBLEMA

¿En pacientes con la COVID-19 críticos, el uso de corticoides incrementa el riesgo de infecciones secundarias comparados con aquellos pacientes en quienes no se usan los corticoides en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Wu J et al, en China, identificaron si los corticosteroides fueron beneficiosos para los pacientes de COVID-19, para ello evaluaron a 249 pacientes en estado crítico con Covid -19 hospitalizado y 1514 en estado grave, se administraron corticoides en el 63% que presentamos estados críticos y en un 35% en casos de gravedad. En comparación con el grupo sin corticosteroides, el uso de corticosteroides sistémicos no se asoció con un efecto beneficioso en reducir el índice de mortalidad intrahospitalaria, ni en casos de gravedad (HR = 1.76, IC 95%, 1.07 -2.8, p=0.022) ni en estados críticos con (HR =2.06, IC 96%, 1.085 – 3.98 , p=0.0029). Los resultados fueron similares en el análisis de Cox en el tiempo tanto para enfermos con Covid-19 grave como para enfermos con Covid-19 críticos (4).

Liu J et al, en China, incluyeron enfermos con cuadros de dificultades respiratorias agudas graves relacionados con el Covid-19 y realizaron diversos estudios de riesgos proporcional de Cox y de riesgos competitivos para analizar el impacto de los corticosteroides en la mortalidad y la eliminación del ARN del SARS-CoV-2, respectivamente. De los 774 enfermos elegibles, 409 recibieron corticosteroides, con una mediana de tiempo desde la hospitalización hasta el inicio de los corticosteroides de 1,0 días (RIC 0,0-3,0 días). En comparación con la atención habitual, los tratamientos con corticosteroides fueron asociados con mayores tasas de lesiones miocárdicas (15% vs 10%, p = 0.041) y hepáticas (18% vs 10%, p = 0.001), de shock (22% vs 13%, p < 0.001), de requerimiento de ventilación mecánica (38% vs 20%, p < 0.001) y una mayor tasa de mortandad a los 28 días por la totalidad de consecuencias (44,3% vs 31,0%, p < 0,001) (5).

Ritter L et al, en USA, investigaron la tasa de infección secundaria en pacientes críticos con COVID-19 y determinaron el efecto del uso de corticoides sobre la mortandad en enfermos críticos con Covid-19, para ello estudiaron a 135 enfermos críticos con Covid-19 tratados en la UCI del Hospital universitario Maryland. Hallaron que la proporción de

pacientes con infección secundaria fue del 63%. La probabilidad de desarrollar una infección secundaria no se vio afectada en gran significancia por la administración de corticoides (HR: 1,45, IC: 0,75-2,82, $p = 0,28$). Esto siguió siendo consistente en los subanálisis que analizaron las infecciones del torrente sanguíneo, respiratorias y de orina. La infección secundaria no tuvo un impacto significativo en la probabilidad de mortalidad a los 28 días (HR: 0,66; IC 0,33-1,35; $p = 0,256$). La administración de corticosteroides redujo significativamente la probabilidad de mortalidad a los 28 días (HR: 0,27; IC 0,10-0,72; $P = 0,01$) (6).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Los corticosteroides forman parte de las pautas de tratamiento de diferentes enfermedades críticas y se ha sugerido como un medicamento importante en los casos con la COVID-19 grave; algunos estudios han demostrado que mejoran la mortalidad. Sin embargo, dado que los corticoides disminuyen las defensas es probable que tengan algún efecto en el riesgo de adquirir infecciones secundarias, en ese sentido, existen limitados informes al respecto, incluso, algunos de ellos controversiales. Un ensayo clínico denominado RECOVERY dio luces acerca de sus beneficios, sin embargo, a pesar de ser un estudio muy grande, otros estudios no encontraron los mismos resultados. Los corticoides se utilizan ampliamente en pacientes con la COVID 19, aunque su relación beneficio- riesgo sigue siendo controvertida. Este estudio pretende dar mayor evidencia en relación a sus beneficios y sobre los efectos que puede presentarse en su uso en UCI, específicamente infecciones secundarias, de tal manera que haya información que permita a los clínicos tomar mejores decisiones en el tratamiento de estos pacientes.

5. OBJETIVOS

General:

Determinar si en pacientes con la COVID-19 críticos, el uso de corticoides incrementa el riesgo de infecciones secundarias en

comparación con aquellos pacientes en quienes no se usan los corticoides en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2021.

Específicos:

- Identificar la incidencia de infecciones secundarias en aquellos pacientes con COVID-19 críticos que fueron tratados con y sin corticoides.
- Conocer la mortalidad a los 28 días en aquellos pacientes con COVID- 19 críticos que fueron tratados con y sin corticoides.
- Conocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con COVID-19 críticos que fueron tratados con y sin corticoides.

6. MARCO TEORICO

Los corticosteroides son medicamentos que se prescriben habitualmente para una gran variedad de indicaciones debido a la amplia gama de efectos que tienen en el cuerpo humano (7). Estos medicamentos esteroideos son empleados para disminuir el proceso inflamatorio en diversos trastornos, como son lupus eritematoso sistémico, el asma, artritis reumatoidea y ciertos cánceres (8– 11), imitando las hormonas antiinflamatorias producidas por el organismo.

Los corticoides producen su efecto a través de múltiples vías y principalmente producen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, aparte de otros efectos sobre proteínas y carbohidratos, efectos sobre el agua y electrolitos, entre otros (12). Tienen mecanismos de acción genómicos y no genómicos; el primero está mediado por el receptor de glucocorticoides, lo que conduce a la mayoría de los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores (13); este receptor se encuentra intracelularmente en el citoplasma y, al unirse, se transloca rápidamente al núcleo, donde afecta a la transcripción de genes y provoca la inhibición de la expresión y traducción de genes para los leucocitos

inflamatorios, el cual conduce a una reducción de las citocinas proinflamatorias, las quimiocinas, las moléculas de adhesión celular y otras enzimas implicadas en la respuesta inflamatoria. Por otro lado, el mecanismo no genómico se produce más rápidamente y está mediado por las interacciones entre el receptor intracelular de glucocorticoides o un receptor de glucocorticoides unido a la membrana; aquí se desencadena una cascada de efectos que incluyen las inhibiciones de fosfolipasa A2, fundamental para las producciones de citoquinas inflamatorias, la regulación de la apoptosis en los timocitos y a alteración de liberar de ácidos araquidónicos (14,15).

En la lucha contra las infecciones por el SARS-CoV-2, el sistema inmunitario del cuerpo se activa y desencadena la inflamación como respuesta inmunitaria del organismo. Sin embargo, ocasionalmente el sistema inmunitario provoca reacciones fatales, puede provocar en un grupo de pacientes con cuadros de dificultad respiratoria aguda, síndrome de tormenta de citoquinas, neumonía crítica con infiltrados pulmonares bilaterales, shock y muerte (16).

Dentro de todas ellas, la "tormenta de citoquinas", producción excesiva e incontrolada de marcadores inflamatorios, asociada al SDRA en los enfermos con covid-19, es la principal causa de mortalidad en coronavirus (17,18). A la tormenta de citoquinas le sigue inmediatamente la activación del sistema inmunitario y el ataque a las células del organismo, lo que acabará provocando un SDRA, un fallo multiorgánico y la muerte en los casos graves de infección (19).

En base a lo anterior, existe una plausabilidad biológica para utilizar corticoides en los pacientes con la COVID-19, con el objetivo de la supresión del sistema inmunitario (20); esto está relacionado con la patogénesis de la COVID-19, la cual implica la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los macrófagos en los alvéolos pulmonares. Por lo tanto, el uso de corticosteroides es para suprimir las reacciones inflamatorias del huésped en los pulmones, que pueden

conducir a una lesión pulmonar aguda y al SDRA (21).

Es importante, sin embargo, considerar que el rol fundamental del corticoide en los bloqueos de la vía inflamatoria en condiciones críticas debe vigilarse cuidadosamente debido a las posibilidades de infecciones secundarias, efectos adversos y otras dificultades asociadas al uso de corticosteroides (22). Especialmente las infecciones secundarias podría ser un efecto adverso de cuidado en estos pacientes que puede sobreagregarse y promover un desenlace fatal.

7. HIPOTESIS

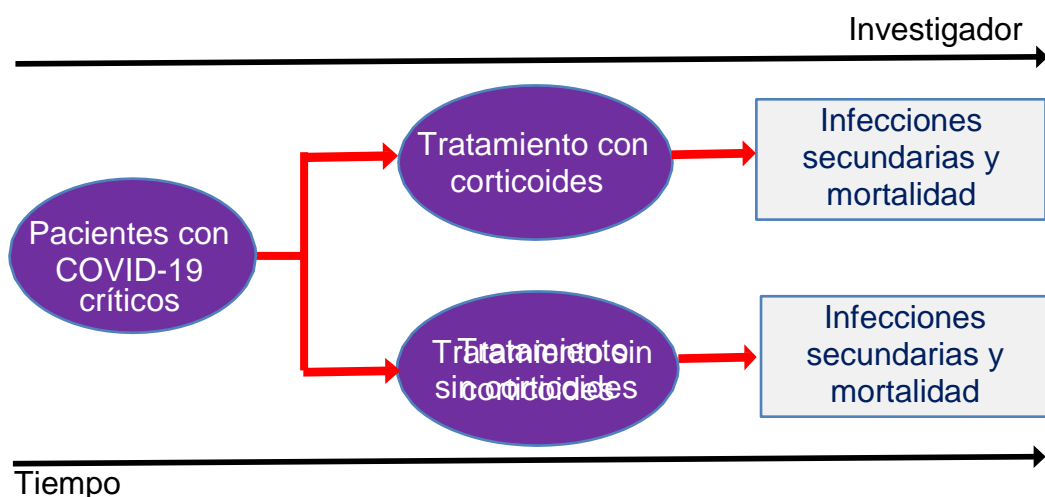
En pacientes con los COVID-19 críticos, el uso de corticoides si aumenta los riesgos de infecciones secundarias comparados con los que no usan los corticoides en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio

Por finalidad esta investigación es analítica, por las secuencias temporales es longitudinal, por los controles de asignaciones de los factores de investigación son observacionales y por inicio de la investigación relacionado con las cronologías de hechos es retrospectiva.

El diseño que se realizará es de cohortes retrospectivas.



b. Población, muestra y muestreo Población

Se conformará por enfermos con Covid-19 en estado crítico hospitalizados en cuidados intensivos del HRDT en la fase que comprende de enero a diciembre 2021, y que estén dentro de los parámetros establecido en el criterio de selección.

Criterios de selección.-

Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de edad de ambos sexos, que fueron hospitalizados en la UCI por COVID-19, diagnóstico hecho con pruebas moleculares y tomográficas.

Criterios de Exclusión

Pacientes con la COVID-19, que ingresaron y fallecieron antes de las 48 horas de su admisión.

Muestra

Unidad de Análisis:

Paciente con Covid-19 en estado crítico hospitalizado en UCI del HRDT, que comprende el periodo entre enero a diciembre del 2021.

Unidad de Muestreo:

Historia clínica del paciente correspondiente con COVID-19 crítico.

Tamaño muestral:

Se empleó el cálculo estadístico por medio de una fórmula para investigación de cohortes retrospectivos y la información tanto de p1 y p2 se obtuvo de la investigación realizada por Yaqoob H et al (23), la que refiere una mortalidad del 30% y 55% en el grupo que recibió tratamiento con altas dosis de corticoides y tratamiento estándar respectivamente.

$$n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} (1 + \phi) P(1 - P) + Z_{1-\beta} \phi P_1 (1 - P_1) + P_2(1 - P_2) \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}$$

- n = Tamaño de muestra.
- $Z_{\alpha/2} = 1.96$, nivel de confianza establecido en un 95% de seguridad
- $Z_{\beta} = 0.84$ para un poder de prueba de 80%
- $p_1 = 0.30$, mortalidad en el grupo con altas dosis de corticoides.
- $p_2 = 0.55$, mortalidad en el grupo con tratamiento estándar.

Reemplazando los datos obtenidos, se obtiene un **n = 80**; de tal manera que los tamaños de las cohortes a estudiar serán las siguientes:

Cohorte 1: 80 pacientes con la COVID-19 críticos tratados con corticoides.

Cohorte 2: 80 pacientes con la COVID-19 críticos sin tratamiento con corticoides.

c. Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	INDICE
Dependiente				
Infección secundaria	Cualitativa	Nominal	Hemocultivo	Si / No
			positivo	Si / No
			Respiratoria	Si/ No
Mortalidad 28d	Cualitativa	Nominal	Urinaria	
			< 28días =>28días	Si / No

Independiente

Tto c/corticoides	Cualitativa	Nominal	dexametasona 6 mg/d metilprednisolona 32mg/d prednisona 40 mg/d	Si / No
-------------------	-------------	---------	---	---------

Intervinientes

Edad	Cuantitativa	De razón	FN	años
DM	Cualitativa	Nominal	> 126 mg/dL	Si / No
Ferritina	Cuantitativa	De razón	>, < 300	Si / No
Sexo	Cualitativa	Nominal	HC	M / F
HTA	Cualitativa	Nominal	> 130/90 mmHg	Si / No
Troponina	Cuantitativa	De razón	>, < 1,5	Si / No
IMC	Cuantitativa	De razón	>, < 25	Si / No

Definiciones operacionales

Infección secundaria

Para el presente estudio se define infección secundaria a la infección en tres lugares, el torrente sanguíneo, respiratoria o urinaria. La infección del torrente sanguíneo se define como un hemocultivo positivo sin evidencia clara de contaminación, la infección respiratoria a la presencia de un agente patógeno no considerado como miembro de la flora respiratoria normal aislado de la parte inferior del tracto respiratorio (aspirados de tráquea, lavados bronco alveolares y esputo) y la infección urinaria como la presencia de un patógeno obtenido de la orina mayor a 100 mil unidades de colonias.

Mortalidad a los 28 días

Aquel fallecimiento que ocurre desde el día 0 de ingresado a la unidad

de cuidado intensivo.

Tratamiento con corticoides

Para el presente estudio se considerará aquel tratamiento con alguno de los siguientes corticoides (dexametasona 6 mg diarios o 32 mg de metilprednisolona o 40 mg de prednisona) después del tercer día de estar hospitalizado en la UCI.

d. Procedimientos y Técnicas

Procedimiento de recolección de datos

Ingresarán en el estudio los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar covid-19 crítico; el diagnóstico de COVID-19 será a través de la prueba molecular y tomográfica.

1. Primero se requerirá las autorizaciones correspondientes a la investigación dirigidas al director del establecimiento de Salud.
2. Anterior al comienzo de la investigación se realizará una lista de todos los pacientes que cumplan los criterios selectivos, constando en el acta de egresos de los servicios UCI, el cual se verificará la historia clínica y el diagnóstico por covid-19.
3. Luego se solicitará las historias clínicas en físico al departamento correspondiente, de las cuales se extraerán las informaciones con relevancia para la investigación, para llenarlas en la ficha de recojo de datos creada con variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio, que facilitarán el estudio comparativo de las cohortes.
4. Se colocarán las informaciones en la ficha de recolección para cada uno de los pacientes hasta llegar a la cantidad de la muestra en los dos grupos de cohortes. (Anexo 1)
5. Luego de obtener las fichas llenadas se realizará las elaboraciones de datos respectivos con el propósito de llevar a cabo los análisis correspondientes.

e. Plan de análisis de datos

Procesamiento y análisis de datos

Los registros de la información que se obtengan de las fichas de recolección permitirán elaborar las bases de datos para después ser procesadas empleando el software estadístico SPSS en su versión 28.

El resultado será presentado en tablas por columnas irá el grupo de cohorte con tratamiento y sin tratamiento, en la fila cada variable de la investigación, al interceptar columna y fila se obtendrá las cifras absolutas y porcentuales. Así como datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas, y promedios para la cuantitativa, a excepción que por ausencias de las distribuciones normales se emplee la mediana con su respectivo rango intercuartílico.

En el análisis estadístico, se comparará la incidencia de infecciones secundarias y la mortalidad a los 28 días que se obtengan en cada uno de los grupos de estudio, es decir tanto en el grupo con y sin corticoides; para comparar estas variables categóricas se utilizará la prueba chi cuadrado; para la comparación de las variables intervinientes, tanto categóricas como cuantitativas se utilizará la prueba de chi cuadrado y T de Student respectivamente. La prueba de U Mann-Whitney se utilizará para la comparación de variable continua no distribuida normalmente. Los niveles de significancia estadística se fijaron en un valor P inferior a 0,05. Las medidas de asociación se evaluará el RR al 95% con el IC.

Se realizará adicionalmente las regresiones logísticas con el propósito de valorar de manera global la influencia de las variables intervinientes en los desenlaces principales que se obtengan en cada uno de los grupos.

f. Aspectos éticos

El presente estudio se adherirá a la normativa de Declaración Helsinki II, así como serán evaluadas y tendrá las autorizaciones del Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

Las informaciones que se obtengan en el proceso de estudios serán para la utilización exclusiva de los investigadores, en las que se mantendrán la confidencialidad de la información tomada para evidenciar el resultado. Debido a que se trata de una investigación observacional no se requerirá pedir el consentimiento informado, sin embargo, la investigación seguirá los requerimientos éticos internacional para los estudios biomédicos en humanos (24,25).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

El tiempo para cada fase es detallado en el diagrama de Gantt que se presenta a continuación:

DIAGRAMA DE GANTT

FASES	2021	2022				RESPONSABLE
	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	
Revisiones bibliográficas						Autor
Ejecución del proyecto						Asesor - Autor
Captación de la información						Autor
Procesamiento y análisis de la información						Estadístico - Autor
Preparación del Informe final						Asesor - Autor

10. PRESUPUESTO DETALLADO

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
2.3.1 Bienes				Nuevos Soles
5.12	Bolígrafo	4	12.00	48.00
5.12	Resaltador	05	7.00	35.00
5.12	Liquid Paper	03	5.00	15.00
5.12	Memoria USB	5	35.00	175.00
5.12	Files de archivos	4	25.00	100.00
5.12	Grapas	1 caja	10.00	10.00
5.12	Hojas Bond	3 millares	30.00	90.00
5.12	Perforador	1	15.00	15.00
2.3.2 Servicios				
7.12	Asesoría estadística	3	350	1050.00
2.23	Internet	50	4.00	200.00
2.44	Copias	600	0.10	60.00
1.11	Movilidad	40	14.00	560.00
TOTAL				2358.00

11. BIBLIOGRAFIA

1. Mt A, R R, D W, V J, O A-T, F R, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J* [Internet]. febrero de 2021 [citado el 4 de enero de 2022];97(1144). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788312/>
2. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado el 4 de enero de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2020 [citado el 4 de enero de 2022];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7369540/>
4. Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic Corticosteroids and Mortality in Severe and Critical COVID-19 Patients in Wuhan, China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa627.
5. Liu J, Zhang S, Dong X, Li Z, Xu Q, Feng H, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6417–28.
6. Ritter LA, Britton N, Heil EL, Teeter WA, Murthi SB, Chow JH, et al. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med.* 2021;36(10):1201–8.
7. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs.* 2019;38(5):336–9.
8. Skribek M, Rounis K, Afshar S, Grundberg O, Friesland S, Tsakonas G, et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2021;145:245–54.
9. Liang TZ, Chao JH. Inhaled Corticosteroids. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado el 6 de enero de 2022]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470556/>

10. Lu Q, Long H, Chow S, Hidayat S, Danarti R, Listiawan Y, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2021;123:102707.
11. Hanly JG, Lethbridge L. Use of Disease-modifying Antirheumatic Drugs, Biologics, and Corticosteroids in Older Patients With Rheumatoid Arthritis Over 20 Years. *J Rheumatol.* 2021;48(7):977–84.
12. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J.* 2014;14(2):203–7.
13. Cain DW, Cidlofski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233–47.
14. Hodgins A, Sharman T. Corticosteroids. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado el 7 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>
15. Corticosteroids. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado el 7 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548400/>
16. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):515–6.
17. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25–32.
18. Notz Q, Schmalzing M, Wedekind F, Schlesinger T, Gernert M, Herrmann J, et al. Pro- and Anti-Inflammatory Responses in Severe COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome—An Observational Pilot Study. *Front Immunol.* 2020;11:581338.

19. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.
20. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):303–11.
21. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–36.
22. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa105.
23. Yaqoob H, Greenberg D, Hwang F, Lee C, Vernik D, Manghani R, et al. Comparison of pulse-dose and high-dose corticosteroids with no corticosteroid treatment for COVID-19 pneumonia in the intensive care unit. *J Med Virol*. 2022;94(1):349–56.
24. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [citado el 10 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
25. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14–8.

