

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



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

**Efectividad de la dexametasona comparado con metilprednisolona en el
tratamiento de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el
Hospital II-2 de Tarapoto, 2021 a 2022**

Área de Investigación:

Medicina Humana.

Autora:

Barces Macedo, Rosario Margot

Asesor:

Montellanos Egas, Manuel Jesús

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0335-9233>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Efectividad de la dexametasona comparado con metilprednisolona en el tratamiento de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, 2021 a 2022

ORIGINALITY REPORT

7 %	7 %	0 %	2 %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	hdl.handle.net Internet Source	3 %
2	repositorio.unica.edu.pe Internet Source	2 %
3	scielo.sld.cu Internet Source	1 %
4	d0edaad4dc.cbaul-cdnwnd.com Internet Source	1 %
5	repositorio.upao.edu.pe Internet Source	1 %

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%

Declaración de originalidad

Yo, **MANUEL JESUS MONTELLANOS EGAS**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado **"EFECTIVIDAD DE LA DEXAMETASONA COMPARADO CON METILPREDNISOLONA EN EL TRATAMIENTO DE DISTRESS RESPIRATORIO EN PACIENTES CON COVID-19, EN EL HOSPITAL II-2 DE TARAPOTO, 2021 A 2022"** autor **"ROSARIO MARGOT BARCES MACEDO"**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de **07%**. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 14 de Marzo del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, **"EFECTIVIDAD DE LA DEXAMETASONA COMPARADO CON METILPREDNISOLONA EN EL TRATAMIENTO DE DISTRESS RESPIRATORIO EN PACIENTES CON COVID-19, EN EL HOSPITAL II-2 DE TARAPOTO, 2021 A 2022"**, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 25 de abril del 2023



GOBIERNO REGIONAL SAN MARTIN
SECRETARÍA REGIONAL DE SALUD
HOSPITAL II-2 DE TARAPOTO
DR. MANUEL J. MONTELLANOS EGAS
MÉDICO INTERNISTA
CAMP. 19614 RNE 37424

FIRMA DEL ASESOR
MONTELLANOS EGAS MANUEL J.
DNI: 41656699
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0335-9233>



FIRMA DEL AUTOR
BARCES MACEDO ROSARIO M.
DNI: 45834374

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Efectividad de la dexametasona comparado con metilprednisolona en el tratamiento de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, 2021 a 2022.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Enfermedades infecciosas y tropicales

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

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 ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad - Facultad de Medicina Humana

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autora: Barces Macedo, Rosario Margot

5.2. Asesor: Dr. Manuel Jesús Montellanos Egas

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

Hospital II-2 de Tarapoto, Servicio de Medicina Interna, Tarapoto – San Martín.

7. DURACIÓN DEL PROYECTO

7.1. Fecha de Inicio: Diciembre del 2023

7.2. Fecha de Término: Abril del 2024

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La siguiente investigación se realizará con el propósito de conocer la efectividad de la dexametasona comparado con metilprednisolona en la terapéutica de Distress Respiratorio en enfermos con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, en el lapso del 2021 al 2022. Se realizará una investigación cuantitativa, retrospectiva, observacional, transversal. Se incluirá a todos los enfermos de la población que deberán cumplir los criterios de inclusión. Se utilizará la estadística descriptiva, con intervalo de confianza al 95%. la significancia estadística con un valor menor del 5% ($p < 0.05$). Se considera hallar que la dexametasona presentará mayor efectividad comparado con metilprednisolona en la terapéutica de Distress Respiratorio en enfermos con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, setiembre del 2021 a mayo del 2022. Por otro lado, el presupuesto estimado para la ejecución, será cubierto en la totalidad por el investigador.

Palabras clave: Dexametasona, metilprednisolona, Covid-19,

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de la patología por (COVID-19) coronavirus 2019 prosigue ejerciendo presión sobre las unidades de terapia intensiva (UTI) a nivel mundial, años después de que se informara el primer caso. Los corticosteroides se han convertido en el estándar de atención para los enfermos con síndrome de dificultad aguda respiratoria a causa de la neumonía por COVID-19. Los efectos inmunosupresores de los corticosteroides están bien descritos y se han usado eficazmente para una gama variada de procesos inflamatorios, pero hay una relativa escasez de datos sobre los efectos específicos de la metilprednisolona frente a la dexametasona en neumonía por COVID-19 en estado crítico (1).

En el síndrome de dificultad respiratoria aguda no asociado a COVID-19, se asoció a la dexametasona con mejores resultados, pero no fue

reconocido como estándar de atención en neumonía por COVID-19 hasta el ensayo RECOVERY; dexametasona es ahora el corticoide más estudiado y se asocia con una mejor mortalidad y días sin ventilador en enfermos con neumonía por COVID-19 (2).

Por consiguiente, las guías de los Institutos Nacionales de Salud como la Sociedad Estadounidense de patologías infecciosas recomiendan dexametasona como primera línea en neumonía por COVID-19, pero consideran metilprednisolona o prednisona como alternativas cuando dexametasona no está disponible. Metilprednisolona es un corticosteroide que mejora la morbilidad y mortandad del síndrome de dificultad respiratoria aguda de moderado a severo. También se ha demostrado que la metilprednisolona es beneficioso en la terapéutica de neumonía por COVID-19. A pesar de los datos emergentes que respaldan la eficacia de metilprednisolona en neumonía por COVID-19, dexametasona sigue siendo el estándar de atención debido a una relativa escasez de literatura comparativa. Los estudios disponibles que comparan las opciones de corticosteroides tienen resultados mixtos, por lo tanto, se recomienda la realización de más investigaciones (3).

Las preocupaciones comunes con el uso de corticosteroides en pacientes críticamente enfermos incluyen un mayor riesgo de infecciones secundarias y la posibilidad de complicaciones asociadas con la hiperglucemia. Las infecciones secundarias son comunes en neumonía por COVID-19 y ocurren hasta en 46 a 63% de los enfermos. La neumonía adquirida en el hospital y en el ventilador son fuentes importantes de mortalidad en la UCI y preocupaciones importantes en los enfermos con neumonía por COVID-19 que reciben corticosteroides en dosis altas y prolongada ventilación mecánica (4).

Algunos estudios no han informado de un aumento significativo en las infecciones secundarias debido a los corticosteroides, mientras que otros informaron un mayor riesgo y un retraso en la eliminación viral con los corticosteroides. Las discrepancias entre los resultados pueden deberse

a diferentes propiedades entre los agentes corticosteroides. Además, la hiperglucemia inducida por esteroides es un evento adverso común y se ha relacionado con la muerte en enfermos graves con COVID-19, pero no está bien descrita en estudios de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 (5).

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Internacional

Kellogg D, et al. (USA, 2023), efectuaron un estudio con la intención de comparar la certidumbre y efectividad de metilprednisolona y dexametasona en enfermos con neumonía por COVID-19 en estado crítico. La cohorte del análisis englobó a enfermos con neumonía por COVID-19 admitidos en una UCI de referencia terciaria que recibieron al menos 5 días de corticosteroides para neumonía por COVID-19. Los resultados mostraron que, la cohorte se destacó por una alta severidad de la patología (88,5% de los enfermos que necesitaron soporte ventilatorio mecánico y el 16% vasopresores al ingreso). El grupo dexametasona (n=62) era significativamente mayor y tenía una mayor gravedad de la enfermedad [Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) 6 (4,75–8) vs 4,5 (3–7); p=0,008], mientras que el grupo metilprednisolona (n=51) recibieron significativamente más dosis de carga [19 (37,3%) vs 4 (6,5%); p<0,0001]. Metilprednisolona se asoció con un tiempo más corto hasta la intubación y una progresión más rápida hacia la mortalidad [Días hasta la muerte: 18 (15-23) vs 27 (15-34); p=0,026]. Después de la corrección de los desequilibrios iniciales en la edad y la puntuación SOFA, dexametasona se asoció con una mejor mortalidad a los 90 días en relación con metilprednisolona [p=0,008; Índice de riesgo (HR)=0,43; IC 95%=0,23–0,80]. Se concluye que, en esta cohorte de neumonía por COVID-19 en estado crítico, la elección del corticosteroide se asoció con la mortalidad, pero no con el perfil de eventos adversos (6).

Taher A, et al. (Irán, 2023), efectuaron una investigación con el propósito de realizar una comparación de la eficacia de metilprednisolona,

dexametasona e hidrocortisona en dosis equivalentes en enfermos con COVID-19 grave. En total, 106 enfermos con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) vinculado con COVID-19 moderado a grave, fueron aleatorizados para recibir dexametasona (6 mg/ día), metilprednisolona (16 mg/dos veces al día) o hidrocortisona (50 mg/tres veces al día), hasta 10 días. Todos los participantes recibieron un estándar de atención para COVID-19. Los resultados muestran que, hubo una tendencia hacia resultados clínicos más favorables en función al requerimiento de ventilación mecánica y atención en UCI, número de días sin ventilador, cambio en la relación PaO₂/FiO₂ durante los primeros 5 días después del tratamiento, estado clínico puntuación al día 28, tiempo de internamiento hospitalario y en la UCI, y mortalidad general a los 28 días en enfermos que se administraron dexametasona en relación a aquellos a los que se administraron metilprednisolona o hidrocortisona; sin embargo, probablemente ocasionado por el poco tamaño de la muestra de la investigación, la diferencia entre los grupos alcanzó un nivel significativo sólo en el caso de la puntuación del estado clínico el día 28 (p=0,003). No existió significativas diferencias en la prevalencia de sucesos adversos graves entre las clases de investigación. Concluyéndose que, los graves casos de COVID-19 tratados con dexametasona podrían tener un mejor estado clínico a los 28 días de seguimiento en comparación con metilprednisolona e hidrocortisona en dosis equivalente (7).

Zamarrón E, et al. (España, 2023), materializó una investigación con la intención de valorar la operatividad de los glucocorticoides en la disminución del tiempo de internamiento hospitalario y se relacionó con el resultado de tres distintos corticosteroides acerca de esta consecuencia. Se efectuó una investigación observacional, retrospectivo. Se examinó las historias clínicas del hospital de 3.934 enfermos internados con patología de COVID-19, en un nosocomio del tercer nivel. Se relacionó un grupo de pacientes denominados grupo sin corticoides (GSC) que no aceptaron corticoides sistémicos, frente a un grupo con corticoides (GC) que aceptaron corticosteroides sistémicos. Los resultados muestran que, se

relacionaron una totalidad de 199 enfermos internados en el grupo con corticoide y 199 en la agrupación sin corticoide. El internamiento hospitalario fue muy reducido en la agrupación con corticoide, en relación al grupo sin corticoide ($p=0,005$; rango intercuartílico=0-10; mediana=3 vs. rango intercuartílico=2-8,5; mediana=5), presentando la posibilidad de un 43% más de ser internado ≤ 4 días, que más de 4 días al momento de utilizarse corticosteroides. Asimismo, estos resultados solamente demostraron aquellos manejados con dexametasona ($p<0,001$; 23,7% hospitalizados > 4 días vs 76,3% hospitalizados ≤ 4 días). No se visualizaron desigualdad en la mortandad tampoco en la admisión a la UCI. Se concluye que, la terapéutica con sistémicos corticosteroides se relaciona con una reducción de la estadía en el hospital en enfermos internados con patología de COVID-19. Siendo significativa en dicha relación en los pacientes manejados con dexametasona, no así en prednisona o metilprednisolona (8).

Hong S, et al. (China, 2023), efectuaron una revisión sistemática con el propósito de relacionar la seguridad y la efectividad de la dexametasona y la metilprednisolona en la terapéutica de enfermos con COVID-19 severo. Al revisar en la base de datos de literatura electrónica, incluidos el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Web of Science y PubMed, se seleccionaron los estudios clínicos que compararon metilprednisolona y dexametasona en la terapéutica de la COVID-19 grave. Fueron incluidos 12 estudios clínicos, incluidos tres ensayos controlados aleatorios y nueve ensayos aleatorios no controlados. Se analizaron una totalidad de 2.506 enfermos con COVID-19, de los cuales 1.242 (49,6%) recibieron metilprednisolona y 1.264 (50,4%) recibieron tratamiento con dexametasona. En general, la diversidad entre las investigaciones fue significativa y las dosis equivalentes de metilprednisolona fueron mayores que las de dexametasona. Nuestro metaanálisis mostró que la terapéutica con metilprednisolona en enfermos graves con COVID-19 se relacionó con una reducción significativa de la ferritina plasmática y la magnitud de neutrófilos/linfocitos en relación con la dexametasona, y que no se hallaron significativas discrepancias en

otros resultados clínicos entre los dos grupos. Sin embargo, los análisis de subgrupos de ensayos controlados aleatorios demostraron que la terapéutica con metilprednisolona se relacionó con una disminución de la mortalidad a corto plazo y una disminución del nivel de PCR en comparación con la dexametasona. Además, los análisis de subgrupos observaron que los enfermos con COVID-19 grave tratados con una dosis moderada (2 mg/kg/día) de metilprednisolona se relacionaban con un mejor pronóstico que los tratados con dexametasona. Se concluye que, en comparación con la dexametasona, la metilprednisolona podría disminuir los resultados inflamatorios sistémicos en casos severos de COVID-19, y su efecto fue equivalente al de la dexametasona en otros resultados clínicos (9).

Dastenaie ZH, et al. (Irán, 2022), desarrollaron una investigación con el propósito de relacionar los resultados de la dexametasona intravenosa y la metilprednisolona en la terapéutica de enfermos internados con COVID-19. En este ensayo clínico aleatorizado, se inscribieron 143 enfermos con menos de 80 años con COVID-19 de moderado a severo y se asignaron aleatoriamente a dos grupos: Dexametasona (8 mg/día) y metilprednisolona (60 mg/día en dos dosis divididas). Los resultados muestran que, la duración de la hospitalización fue significativamente ($p < 0,001$) más corta en el grupo de dexametasona (8 días; IC 95%=6-10], en el grupo de metilprednisolona (11 días; IC 95%=7-14). Además, la duración de la oxigenoterapia en el grupo de dexametasona (7 días; IC 95%=5-9) fue significativamente ($p < 0,001$) más corta que en el grupo de metilprednisolona (10 días; IC 95%=5,5-14). La tasa de mortalidad fue del 17,1% (IC 95%=8,1-26,1) en el grupo de dexametasona y del 12,3% (IC 95%=4,6-20,0) en el grupo de metilprednisolona, lo que no fue estadísticamente significativo ($p = 0,46$). Se concluye que, existe una mejor eficacia de 8 mg/día de dexametasona en comparación con 60 mg/día de metilprednisolona debido a la estancia hospitalaria más corta, lo que puede considerarse en el protocolo terapéutico de COVID-19 (10).

Saeed MAM, et al. (Egipto, 2022), desarrollaron una investigación con el propósito de comparar las diferencias en el resultado clínico y de laboratorio en enfermos en terapia intensiva con neumonía por SARS-CoV-2. Con esta investigación de cohorte prospectivo con una evaluación de supervivencia de 414 enfermos diagnosticados con neumonía grave por COVID-19. Se incluyeron a 222 pacientes que fueron tratados con infusión de una dosis de 2 mg/kg/día de metilprednisolona versus 192 pacientes tratados con dexametasona 6 mg/día; ambos grupos fueron tratados durante 10 días y fueron ventilados mecánicamente. Los resultados demuestran que, los marcadores inflamatorios de tormenta de citoquinas mejoraron en el grupo de metilprednisolona en relación con los enfermos que aceptaron dexametasona al comparar los marcadores al ingreso con los resultados de los marcadores inflamatorios después de 10 días, como la ferritina después de 10 días en el grupo de metilprednisolona $292,26 \pm 330,10$ vs el grupo dexametasona $648,10 \pm 329,09$ ($p < 0,001$). El dímero D en el grupo de metilprednisolona fue $1301,75 \pm 1515,51$ vs $2523,78 \pm 843,18$ en el grupo dexametasona ($p < 0,001$); La PCR fue de $49,65 \pm 19,91$ en el grupo de metilprednisolona frente a $100,54 \pm 36,75$ ($p < 0,001$) en el grupo de dexametasona. La LDH después de 10 días en el grupo de metilprednisolona fue $345,09 \pm 128,31$ y en el grupo dexametasona fue $731,87 \pm 195,09$ ($p < 0,001$); la relación de neutrófilos a linfocitos (proporción N/L) después de 10 días en la agrupación de metilprednisolona fue de $17,27 \pm 5,09$ vs $26,68 \pm 7,19$ ($p < 0,001$) en el grupo de dexametasona; además, la duración del internamiento hospitalario fue más breve en la agrupación de metilprednisolona ($7,33 \pm 1,71$) vs en el grupo dexametasona ($19,43 \pm 5,42$) ($p < 0,001$), junto con los días de ventilación mecánica VM que son $3,82 \pm 1,14$ en el grupo de metilprednisolona vs $16,57 \pm 4,71$ en el grupo dexametasona ($p < 0,001$). Además, los hallazgos radiológicos mejoraron en el grupo metilprednisolona (20,3%) frente al grupo dexametasona (73,4%) con un ($p < 0,001$) y el alta de la UCI en el grupo metilprednisolona fue del 79,7% frente al 26,6% en el grupo dexametasona con un ($p < 0,001$). Se concluye que, los pacientes que fueron ventilados mecánicamente con infusión de metilprednisolona durante 10 días versus

dexametasona durante 10 días mostraron una mejora estadísticamente significativa en los días de soporte ventilatorio mecánico y la duración del internamiento en la UCI, junto con la mortalidad general y los marcadores inflamatorios de gravedad de la proteína C reactiva de la tormenta de citocinas (PCR), el dímero D, la ferritina, la LDH y la relación N/L (11).

Zárate Gaona DE, (Paraguay, 2022), elaboró una investigación con el propósito de diferenciar la mortandad de los enfermos adultos con neumonía por SARS-CoV-2 manejados con metilprednisolona vs dexametasona en Itauguá, Paraguay, en el Hospital Nacional. Investigación ambispectiva. Fueron incluidos a 97 enfermos, 45 metilprednisolona y 52 recibieron dexametasona. Se usó un muestreo de casos consecutivos no probabilístico. Las variables de estudio estuvieron sometidos a estadística analítica y descriptiva. Mostraron los resultados que, no hay diferencias significativas en la mortandad entre ambas agrupaciones. Al emplear una evaluación por edad de manera estratificada, en los enfermos menores de 65 años, la mortandad en los que recibieron metilprednisolona no falleció y los que recibieron dexametasona la mortalidad fue 15,8%, con una $p=0,03$. En la agrupación de mayores de 65 años la mortandad en los que recibieron metilprednisolona fue del 21,4% vs los que recibieron dexametasona fue 29,4%; $p=0,7$. Se concluye que, en los enfermos manejados con dexametasona en menores de 65 años la mortandad fue demasiado elevada en relación a los aceptaron metilprednisolona, debido a que en este grupo último no se observaron fallecidos (12).

Ko JJ, et al. (USA, 2021), elaboraron un estudio con la intención de comparar la eficacia de la metilprednisolona con la dexametasona en enfermos con (SARS-CoV-2 o COVID-19) síndrome respiratorio grave agudo por coronavirus 2, que requieren cuidados intensivos. Estudio retrospectivo, de un total de 262 pacientes se agruparon como recibiendo atención habitual ($n=75$), ($n=104$) metilprednisolona en dosis de al menos 1 mg/kg/día durante ≥ 3 días o ($n=83$) dexametasona en dosis de al menos 6 mg durante ≥ 7 días. Se calculó por todas las causas la mortalidad

dentro de los 50 días después al tratamiento inicial con corticosteroides en relación con la habitual atención. Luego, el efecto de la mortalidad se estratificó según los niveles de asistencia respiratoria recibidos por el paciente. En esta cohorte con COVID-19 severo de 262 enfermos, la mortalidad por todas las etiologías en los grupos de manejo habitual, metilprednisolona y dexametasona fue del 41,3%, 16,4% y 26,5% a los 50 días ($p < 0,01$) respectivamente. En los enfermos que necesitaron ventilación mecánica, la mortalidad fue un 42% más bajo que en la agrupación de metilprednisolona que en la agrupación de dexametasona (índice de riesgo 0,48; IC 95%=0,235-0,956; $p = 0,0385$). Se concluye que, en enfermos con COVID-19 que necesitaron soporte ventilatorio mecánico, la metilprednisolona en suficientes dosis podría disminuir aún más la mortalidad en relación con la dexametasona (13).

Ranjbar K, et al. (Irán, 2021), ejecutaron una investigación con la intención de analizar la eficacia de la terapéutica con el uso de la dexametasona vs metilprednisolona para enfermos con COVID-19 hospitalizados. Estudio prospectivo, ensayo aleatorio controlado, triple ciego, incluimos a 86 enfermos internados con COVID-19, en Shiraz, Irán. Todos los enfermos fueron incluidos aleatoriamente a 2 agrupaciones para aceptar dexametasona (grupo de control, 6 mg/día) o metilprednisolona (grupo de casos, 2 mg/kg/día). La resultante expone que, no existió diferencias significativas entre las agrupaciones al inicio. Además, la agrupación de casos mostró significativamente un mejor estado clínico en relación con la agrupación de control el día 5 ($p = 0,002$; 4,02 vs 5,21) y el día 10 ($p = 0,001$; 2,90 vs 4,71) de inicio. La duración media del tiempo hospitalario en los grupos de control y casos, fueron de $10,52 \pm 5,47$ y $7,43 \pm 3,64$ días, respectivamente con una $p = 0,015$. El requerimiento de soporte ventilatorio mecánico fue menor significativamente en la agrupación de control que en la agrupación casos (38,1% vs 18,2%; $p = 0,040$). Se concluye que, en enfermos hipóxicos hospitalizados con COVID-19, la metilprednisolona mostró buenos resultados en relación con la dexametasona (14).

Martín Cascón A, (España, 2021), efectuó una investigación con la intención de computar la efectividad de recibir pulsos de metilprednisolona 250 mg por 3 días vs dexametasona en pulsos de 20 mg por 5 días, relacionándolo con la mortandad y la probabilidad de internarse en la Unidad de Terapia Intensiva en ambas agrupaciones. Investigación observacional, analítica, retrospectiva, con componente observacional, desarrollado en el Hospital Universitario Reina Sofía y en el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, incluyéndose a 209 enfermos con SARS-CoV-2, de 18 a 80 años, con neumonía moderada-severa, a los que se les administró glucocorticoides en pulsos (metilprednisolona 250 mg o dexametasona 20 mg). La resultante mostró que, no se visualizaron diferencias significativas entre las 2 agrupaciones de manejo en relación a la mortandad a los 28 días, con un p valor de 0,931, tampoco en relación a la probabilidad de internarse en la Unidad de Terapia Intensiva a los 21 días, con un p valor de 0,687. Los enfermos que aceptaron metilprednisolona en pulsos presentaron internamientos medios hospitalarios más breves ($p < 0,001$). Se concluye que, nuestros hallazgos recomiendan que los pulsos de metilprednisolona pueden disminuir el tiempo de la patología y disminuir el internamiento hospitalario en los enfermos internados con COVID-19 moderada-severa en relación a la dexametasona en pulsos (15).

El Mezzeoui S, et al. (Marruecos, 2021), efectuaron un estudio con la intención de relacionar la efectividad y la seguridad de 2 corticosteroides: Prednisolona y dexametasona en la terapéutica de la patología por Covid-19. Investigación retrospectiva y comparativa incluyó a 513 enfermos diagnosticados con patología por Covid-19 y que internaron en el área de cuidados intensivos de nuestro complejo hospitalario universitario de MOHAMMED VI Oujda. Fueron incluidos un total de casos (513 pacientes), 230 enfermos aceptaron metilprednisolona y 283 enfermos recibieron dexametasona. Los enfermos manejados con dexametasona tuvieron lesiones más severas en relación a los enfermos manejados con metilprednisolona (67,6%), estos pacientes tuvieron una buena evolución con una reducción significativa de la suplementación de oxígeno, reducida

utilización de soporte ventilatorio invasivo y una significativa mejora de los indicadores biológicos. La diferencia en el resultado entre los dos grupos en términos de mortalidad se redujo significativamente en el segundo grupo. En nuestro estudio, el 72,08% de los enfermos manejados con dexametasona tuvieron una favorable evolución frente al 54,34% del primer grupo ($P=0,04$), observamos también una disminución de la mortalidad en el mismo grupo. Se concluye que, ambos esteroides son eficaces en la terapéutica de la neumonía por Covid-19 leve, moderada y grave, con una clara superioridad de la dexametasona, especialmente en las formas graves (16).

Fátima SA, et al. (Inglaterra, 2020), elaboraron una investigación con la intención de relacionar la seguridad y operatividad de la metilprednisolona y la dexametasona en la enfermedad COVID 19 de moderada a grave. Estudio cuasi experimental, intervencionista. Se incluyó un total de 100 pacientes; 35 pacientes recibieron dexametasona y 65 se mantuvieron en el grupo que recibió metilprednisolona. Los hallazgos demuestran que, la edad media de los enfermos estuvo en los 57,91 años en la agrupación de dexametasona y de 54,86 años en la agrupación de metilprednisolona. En la agrupación de dexametasona, hubo 15 (42,8%) pacientes críticos que fueron trasladados a la unidad de terapia intensiva y siete (20%) de ellos necesitaron soporte ventilatorio, mientras que en el grupo de metilprednisolona 22 (33,8%) tuvieron que ser ingresados en UCI con 8 (12,3%) pacientes que necesitan ventilador. Como medida de resultado, los enfermos de ambos grupos demostraron una marcada mejoría en el requerimiento de oxígeno, la temperatura y la proteína C reactiva (PCR) el día 5. Sólo 6 (17,1%) pacientes murieron que recibieron dexametasona, mientras que 10 (15,3%) pacientes murieron entre aquellos. recibiendo metilprednisolona. Se concluye que, tanto la dexametasona como la metilprednisolona son igualmente eficaces en la terapéutica de la enfermedad COVID 19 de moderada a severa (17).

Tortosa F, et al. (Argentina, 2020), desarrollaron una revisión no sistemática con el propósito de informar sobre la eficacia de la terapéutica

en enfermos manejados con dexametasona en enfermedad severa por SARS-CoV-2, Conocer y evaluar la evidencia de manera crítica sobre la seguridad y efectividad de este análisis. Se hizo una amplia revisión, no sistematizada. Se usó el procedimiento GRADE para la valoración de la veracidad en la incluida evidencia. Se armó un multidisciplinario grupo, para obtener un documento de valoración de tecnología en salud. Los hallazgos demuestran que, la utilización de glucocorticoides (6 mg/día de dexametasona, por 10 días) en enfermos con neumonía por SARS-CoV-2 demostró disminuir la mortandad general a los 28 días con un valor suficiente a tratar (NNT) de 33 (confianza elevada), (RR=0,83; IC 95%=0,75-0,93). En enfermos con neumonía severa con necesidades de soporte ventilatorio mecánico (SVM), se visualizó una reducción de la mortandad (NNT=8,5 confianza moderada; RR=0,64; IC 95%=0,51-0,81). En enfermos con neumonía severa con necesidades de oxígeno sin SVM, además se encontró una disminución de la mortandad (Confianza moderada; IC 95%=0,72-0,94; RR=0,82). En enfermos con neumonía sin necesidades de oxígeno (Confianza disminuida; IC 95%=0,91-1,55; RR=1,19) no se encontró utilidad con la utilización de esta participación. Se concluye que, se sugiere el uso de disminuidas dosis de dexametasona de 6 mg/día, en un tiempo de 10 días de tratamiento en los enfermos con neumonía severa por SARS-CoV-2 y necesidades de terapia con oxígeno o soporte ventilatorio mecánico (18).

Rana MA, et al. (Pakistán, 2020), realizaron un análisis investigador con la intención de evaluar la efectividad de la metilprednisolona y la dexametasona en enfermos con COVID-19. Investigación cuasiexperimental, retrospectivo, para estudiar la efectividad de la metilprednisolona y la dexametasona en la mejora de la relación PaO₂/FiO₂ (P/F) en pacientes con COVID-19. Se incluyó 60 participantes y los dividimos en dos grupos con 30 pacientes. El grupo 1 recibió 8 mg de dexametasona dos veces al día y el grupo 1 recibió 40 mg de metilprednisolona dos veces al día durante ocho días. Registramos la (PCR) proteína C reactiva, el nivel de ferritina sérica y la relación PaO₂/FiO₂ antes de la administración de ambos fármacos y después de

la administración de los fármacos durante ocho días. La PCR media inicial en el grupo 1 fue de 110,34, que se redujo a 19,45 tras la administración de dexametasona; de igual manera, la PCR en el grupo 2 fue de 108,65, la cual se redujo a 43,82 luego de administrar metilprednisolona durante ocho días. En la mejora de la relación PaO₂/FiO₂, la cifra de significancia hallado para la dexametasona fue un valor p de 0,000, para la metilprednisolona un valor p de p=0,009, lo que muestra que tanto la dexametasona como la metilprednisolona fueron efectivas para mejorar la relación PaO₂/FiO₂. Se concluye que, la terapia con esteroides es eficaz para controlar los marcadores de inflamación y, especialmente, la dexametasona es significativamente eficaz para mejorar la relación PaO₂/FiO₂ en enfermos con COVID-19 (19).

Nacional

Chilón Chilón LE, (Perú-Cajamarca, 2023), realizó un estudio con el propósito de valorar la utilización en enfermos con COVID-19, de la dexametasona que se internaron a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital II-E Simón Bolívar de Cajamarca. Estudio retrospectivo, no experimental, transversal, correlacional, se usó como metodología del estudio el análisis de 42 registros clínicos de enfermos que fueron hospitalizados en la UTI con padecimiento de COVID-19. Los resultados muestran que, los enfermos COVID-19 generalmente se presentaron entre las edades de 36 a 64 años (59,5%), con estudios de primaria (54,7%), de sexo femenino (64,3%), que proceden en gran parte del área urbana (71,4%); a su vez, en un 59,5 % fueron diagnosticados con COVID-19, por medio de la prueba antigénica, por otro lado, el 45,2% fueron considerados en pre hospitalización, por otro lado, el 38,1% tuvo severa hipoxia (menos del 86%), no se le hizo la valoración de la escala de Glasgow al 92,9%, el 69% de enfermos permanecieron entre 0 días a 5 días en la unidad de terapia intensiva y permanecieron por más de 11 días el 2,4%, el 76,2% no se les administró terapéutica con dexametasona antes del internamiento y no lo percibió a la admisión a la UTI en el 95,2%. Concluyéndose que, no se puede poner en consideración la utilización de dexametasona como un determinante relacionado a la admisión al

internamiento en hospitalización y a la Unidad de terapia intensiva de nuestro hospital (20).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El SARS-CoV2, el coronavirus del síndrome respiratorio grave agudo tipo 2, es el patógeno originante de la patología por (COVID19) coronavirus de 2019, el cual ha causado un primordial desafío al momento de conocer efectivas alternativas terapéuticas. Según la evidencia disponible actualmente, el (SDRA) síndrome de dificultad respiratoria aguda se inicia por una respuesta inflamatoria sistémica anormal que se presenta por la tormenta de citoquinas.

En vista de las elevadas cifras de citocinas inducidas por el SARSCoV-2, es primordial la terapéutica para disminuir el perjuicio de pulmones relacionados con la inflamación. En este sentido, se han convertido los glucocorticoides sistémicos en una piedra angular en la terapéutica de la neumonía de moderada a severa provocada por el SARS-CoV-2.

Aproximadamente en el ochenta por ciento de los enfermos con (COVID-19) coronavirus infection disease 2019, presentan sutiles síntomas, sin embargo, hasta en un 5% de los casos, pueden requerir de ingresar en un área cuidados intensivos a causa de una afección más grave que incluye el desarrollo de neumonía intersticial que puede empeorar a causa del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Ante la carencia de una eficaz terapéutica antiviral, en la actualidad las singulares herramientas presentes que presentamos son la terapéutica de apoyo y el inmunomodulador tratamiento, con la intención de manejar esta cascada inflamatoria. La terapéutica con corticoides sistémicos siempre fue una controvertida materia en los enfermos con infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, se cree que previene la inmunidad celular, lo que potencialmente limita la eliminación viral y exacerba la progresión de la enfermedad. Por otro lado, se descubrió que era capaz de bloquear la injuria del tejido al reducir la respuesta inflamatoria.

Aunque no todas las investigaciones han descubierto la misma ventaja, en varios estudios publicados se ha informado que los glucocorticoides tienen un efecto positivo en el padecimiento de los enfermos con COVID-19. Se ha utilizado una amplia gama de dosis de glucocorticoides.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la efectividad de la dexametasona comparado con metilprednisolona en la terapéutica de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.

Objetivos específicos

- Indicar las características clínicas de los enfermos con Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.
- Determinar la efectividad de la dexametasona en la terapéutica de Distress Respiratorio en enfermos con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.
- Determinar la efectividad de la metilprednisolona en la terapéutica de Distress Respiratorio en enfermos con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.
- Comparar la efectividad de la dexametasona y metilprednisolona en la terapéutica de Distress Respiratorio en enfermos con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.
- Conocer la estancia hospitalaria y la mortalidad de los de los pacientes Distress Respiratorio en enfermos con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.

6. MARCO TEÓRICO

Definición.

El padecimiento por coronavirus 2019 (COVID-19) es un proceso infeccioso agudo respiratorio potencialmente severo originada por el (SARS-CoV-2) síndrome respiratorio grave agudo coronavirus 2. El patógeno fue indicado como el origen de una manifestación de neumonía de origen no conocido en China, provincia de Hubei, la ciudad de Wuhan, en la fecha de diciembre del 2019. El cuadro clínico es la de un proceso infeccioso respiratorio con síntomas de severidad que van desde una sutil patología parecido a un común resfriado o en su defecto una viral neumonía severa que nos lleva a un síndrome de dificultad respiratoria aguda que es mortal potencialmente (21).

Etiología.

El SARS-CoV-2, el síndrome respiratorio severo agudo coronavirus 2, es un betacoronavirus anteriormente no conocido el cual fue evidenciado en muestras obtenidas de lavado bronco-alveolar adquiridas de diversos de enfermos que padecían de neumonía de origen no conocido en China, provincia de Hubei, la ciudad de Wuhan, en diciembre del 2019. La amplia familia de virus de ARN envueltos, conocidos como coronavirus incluye virus que circulan entre aves y animales y otros que inducen enfermedades en humanos, como el resfriado común, el (MERS) síndrome respiratorio de Oriente Medio y el SARS. Sin duda, los coronavirus de origen animal pueden infectar a los seres humanos y después propagarse entre individuos, siendo así como el caso del SARS y el MERS (22).

El SARS-CoV-2, el séptimo coronavirus identificado para infectar a humanos, corresponde al subgénero Sarbecovirus de la familia Coronaviridae. Se ha descubierto que el virus es distinto del MERS-CoV y del SARS-CoV, aunque comparte similitudes con los coronavirus de murciélago que se parecen al SARS. Según estudios preliminares, el virus SARS-CoV-2 en China parece estar compuesto principalmente por dos cepas o tipos: L y S. Se descubrió que, en las primeras fases del brote en

Wuhan, la cepa L era más prevalente y si bien todo esto es una conjetura, podría ser más agresivo, su frecuencia disminuyó a principios de enero (22).

Patogénesis.

De manera similar al virus SARS-CoV que ocasiona el SARS, el SARS-CoV-2 penetra en las células a través de ACE2 como receptor. Además, el SARS-CoV-2 tiene una selectividad por ACE2 que es entre 10 y 20 veces superior a la del SARS-CoV. ACE2 es responsable en el rol de la transformación de angiotensina I en angiotensina y angiotensina II en angiotensina. Es más abundante a nivel renal, a nivel cardíaco y a nivel pulmonar. Estos productos finales protegen contra la arteriosclerosis, la hipertensión y otras enfermedades vasculares y pulmonares al reducir la presión arterial gracias a sus propiedades vasodilatadoras. Se ha demostrado que las cifras de angiotensina II están elevadas en enfermos graves con COVID-19 y se correlacionan tanto con la carga viral como con la injuria a nivel de los pulmones (23).

De manera similar, se ha revelado que el SARS-CoV-2 causa daño cardíaco inmediato e insuficiencia cardíaca, y los niveles elevados de troponina se han relacionado con una alta tasa de mortalidad. Guo et al. realizó un análisis exhaustivo y descubrió que el 27,8% de los 187 enfermos con el confirmado diagnóstico de COVID-19 también sufrían deterioro a nivel del corazón como consecuencia del proceso infeccioso. La respuesta inflamatoria sistémica parece estar relacionada con la alta prevalencia de síntomas cardiovasculares que se han observado visualmente. Se advierte que uno de los procesos que causa injuria a nivel de los órganos es la potente capacidad de la infección por SARS-CoV-2 para provocar una inmunitaria respuesta con una cascada de citocinas inflamatorias. Esto representa la mayor parte de la patogenicidad del virus (24).

Manifestaciones clínicas.

La COVID-19 presenta una amplia gama de comportamientos, a partir de una asintomática infección hasta una severa neumonía que frecuentemente provoca el fallecimiento y requiere ventilación asistida. Los niños, adolescentes y adultos jóvenes tienen más probabilidades de experimentar el modo asintomático y manifestaciones leves, mientras que las personas con más de 65 años y aquellas con crónicas comorbilidades, como la hipertensión arterial, la diabetes, (EPOC) la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, tienen más probabilidades de experimentar los modos severos (25).

Los signos más típicos incluyen tos y fiebre, que experimentan la gran cantidad de enfermos, pero no todas las personas sintomáticas. Una consecuencia adversa está relacionada con una fiebre alta y prolongada. La tos suele ser productiva o seca y en ciertos casos puede acompañarse de hemoptisis. Son frecuentes la mialgia, el dolor de cabeza y la fatiga, que ocurren en el 10% al 20% de los pacientes. Cada consulta va a depender de los criterios de inclusión, la disnea se ha registrado en frecuencias que van desde el 8% hasta más del 60%. Puede ocurrir tan pronto como el segundo día o tan tarde como 17 días, y esta última aparición parece estar asociada con consecuencias más graves. Menos del 15% de las personas experimentan otros síntomas del tracto respiratorio superior como rinorrea, congestión nasal y dolor de garganta (26).

Entre el 10% y el 20% de las personas experimentan síntomas digestivos de aparición temprana, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La anorexia aparece en 1 de cada 4 casos, y es más prevalente al inicio de la semana segunda de la patología. Existe una correlación entre una alta carga viral en la materia fecal y una alta prevalencia de detección de esta sintomatología digestiva. También son frecuentes las alteraciones del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) (27).

Relación de comorbilidades con la severidad clínica de la covid-19:

- **Hipertensión arterial.**

La conclusión surgió a través de la evaluación de once investigaciones. Hubo moderada variación ($I^2=40\%$) y sin significación importante entre las investigaciones ($\chi^2=16,59$; $p=0,08$). De manera similar, el efecto global se evaluó mediante el modelo de efectos fijos. Con un efecto global de 4,05 ($p<0,001$; IC 95%: 3,45-4,74), los pacientes con hipertensión arterial tuvieron una probabilidad significativa de experimentar una presentación clínica grave. Además, no hubo pruebas de que se produjeran sesgos de la investigación ($p=0,17$; $t=-1,49$) (28).

- **Enfermedad cardiovascular.**

De la valoración de 12 investigaciones se consiguió un índice I^2 de 62% y el X^2 fue de 29,06 ($p=0,002$); el efecto global se evaluó mediante el modelo de efectos aleatorios. Se descubrió que la probabilidad general de adquirir COVID-19 con presentación grave es de 4,39 (IC 95%=3,29-5,87; $p<0,001$) para pacientes con enfermedad cardiovascular. Por el contrario, no se encontraron resultados sobre sesgos de la investigación ($p=0,96$; $t=0,05$) (29).

- **Diabetes mellitus.**

La revisión de trece investigaciones condujo a un metaanálisis que arrojó un X^2 de 29,18 ($p=0,004$) y un puntaje I^2 de 59%, lo que sugiere una alta heterogeneidad entre las investigaciones. El efecto global se valoró por medio del modelo de efectos aleatorios. Los pacientes con Diabetes Mellitus tuvieron un riesgo general de 3,53 ($p<0,001$; IC 95%=2,79-4,47) de contraer COVID-19 con manifestación grave. Además, se verificó la ausencia de sesgos en la investigación ($p=0,87$; $t=-0,17$) (30).

- **Inmunodeficiencias.**

Según el análisis de 3 investigaciones, las personas con inmunodeficiencias presentan un riesgo general de 2,90 (IC 95 % = 2,06–4,09) de desarrollar síntomas graves de COVID-19. Entre las investigaciones examinadas, no hubo indicios de heterogeneidad ($I^2\sim 0\%$;

$\chi^2 = 1,13$; $p=0,57$). Hubo incluso menos pruebas de sesgo de publicación ($p=0,89$; $t=0,17$) (31).

- **Enfermedad respiratoria crónica.**

Se encontró una moderada heterogeneidad y sin significancia entre las diez investigaciones después de su evaluación ($I^2=41\%$; $c^2=15,16$; $p=0,09$). Los pacientes con antecedentes de enfermedad respiratoria crónica tuvieron un riesgo general de 2,73 ($p<0,001$; IC 95%: 2,55-2,94) de adquirir COVID-19 con características graves debido a la implementación del modelo de efectos fijos. El riesgo fue superior a 2,30 en cada caso. No obstante, se determinó que sí existían sesgos de publicación ($p=0,013$; $t=3,20$) (32).

- **Enfermedad renal crónica.**

Se encontró una moderada heterogeneidad y falta de significancia entre las evaluaciones de los siete estudios ($p=0,29$; $I^2=18\%$; $c^2= 7,35$). En enfermos con antecedentes de enfermedad renal crónica, la ejecución del modelo de efectos fijos resultó en una probabilidad general de 5,60 ($p<0,001$; IC 95%: 4,13-7,60) de adquirir COVID-19 con características graves. No se demostró la existencia de sesgo de publicación ($p=0,41$; $t=-0,89$) (33).

- **Enfermedad hepática crónica.**

Se evaluaron seis investigaciones para un metaanálisis; los resultados mostraron un índice I^2 cercano al 0% y un Chi cuadrado de 4,39 ($p=0,49$), lo que sugiere que existió ausencia de heterogeneidad entre los estudios. En pacientes con antecedentes de enfermedad hepática crónica, la ejecución del modelo de efectos fijos resultó en un riesgo general de 1,98 ($p=0,04$; IC 95%: 1,08-3,64) de adquirir COVID-19 con características graves. Además, quedó claro que no hubo sesgos asociados a la publicación ($t=-1,62$; $p=0,18$) (34).

- **Obesidad.**

Por el momento, el estudio inicial sugiere que quienes son obesos tienen muchas probabilidades de experimentar una patología más grave relacionada con el coronavirus. En conclusión, las investigaciones señalan que, en el caso de la patología COVID-19, la obesidad es un determinante de riesgo para el internamiento, la admisión a la unidad de cuidados intensivos y el padecimiento de efectos secundarios severos que resultan en el fallecimiento. Los datos de Francia sobre los enfermos admitidos con COVID-19 muestran que, a parte del sexo, de la edad, la diabetes o la presión arterial alta, los enfermos con severa obesidad (IMC ≥ 35) necesitan respiración mecánica invasiva con más frecuencia que las personas delgadas (35).

De manera similar, independientemente de las diferentes comorbilidades, un análisis de 4.103 enfermos con COVID-19 en Nueva York muestra una elevada asociación entre la obesidad y la necesidad de hospitalización, así como la condición grave de los enfermos (cuidados intensivos, respiración mecánica y/o muerte). En este estudio, los pacientes hospitalizados tenían una tasa de obesidad del 40%, en comparación con una tasa del 15% en el grupo no hospitalizado. Un mayor riesgo de fallecimiento por COVID-19 está relacionado con la obesidad, según un estudio reciente que incluyó a 16.749 pacientes en Gran Bretaña (36).

Uso de corticoides en el tratamiento del COVID 19.

La fisiopatología de la COVID-19 grave implica una respuesta inflamatoria mediada por el huésped que conduce a una lesión endotelial grave y daño alveolar. Muchos estudios demostraron que los enfermos con COVID-19 grave tendían a tener un nivel más alto de citoquinas inflamatorias, incluidos glóbulos blancos, neutrófilos, procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), interleucina, ferritina, etc. Para prevenir el daño tisular causado por una respuesta inflamatoria excesiva, se han aplicado rápidamente los glucocorticoides, como fármaco antiinflamatorio clásico (37).

Se plantea que, además de las modalidades de asistencia respiratoria, las terapias médicas que reducen eficazmente la inflamación pulmonar

pueden salvar vidas en enfermos con SDRA asociado con COVID-19. Entre los muchos agentes antiinflamatorios que se han utilizado para reducir las respuestas inflamatorias y mitigar el daño pulmonar en la infección grave por COVID-19, los corticosteroides, debido a su accesibilidad y asequibilidad, han atraído una atención considerable en todo el mundo (38).

Las preocupaciones comunes con la utilización de corticoides en personas críticamente enfermos incluyen un mayor riesgo de infecciones secundarias y la posibilidad de complicaciones asociadas con la hiperglucemia. Las infecciones secundarias son comunes en neumonía por COVID-19 y ocurren hasta en 46 a 63% de los enfermos. La neumonía adquirida en el hospital y en el ventilador son fuentes importantes de mortalidad en la UCI y preocupaciones importantes en los enfermos con neumonía por COVID-19 que reciben corticoides en dosis altas y ventilación mecánica prolongada (39).

Estudios no han informado de un aumento significativo en las infecciones secundarias debido a los corticoides, mientras que otros informaron un mayor riesgo y un retraso en la eliminación viral con los corticoides. Las discrepancias entre los resultados pueden deberse a diferentes propiedades entre los corticoides. Además, la hiperglucemia inducida por esteroides es un evento adverso común y se ha relacionado con la muerte en enfermos graves con COVID-19, pero no está bien descrita en investigaciones de enfermos críticamente enfermos con COVID-19 (40).

El ensayo RECOVERY fue el primer ensayo que proporcionó datos sobre el beneficio en mortalidad de la terapia con dexametasona en enfermos con COVID-19 que necesitan oxigenoterapia o ventilación mecánica. Desde entonces, una elevada cantidad de investigaciones de cohortes observacionales y ensayos clínicos controlados aleatorios con metaanálisis posteriores de alta calidad han proporcionado evidencia clínica sólida sobre los beneficios de la corticoterapia en enfermos con COVID-19 grave (41).

Aunque en la actualidad los corticosteroides se utilizan ampliamente en la terapéutica de enfermos con COVID-19 grave con asistencia respiratoria, aún no se han determinado numerosos aspectos de su uso, como el agente preferido, la dosis óptima y la duración de la terapéutica. En cuanto a los corticosteroides, la mayoría de las directrices sobre el tratamiento de la COVID-19 recomiendan la dexametasona en dosis de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días, y otros corticosteroides como la hidrocortisona y la metilprednisolona en dosis equivalentes se consideran una alternativa cuando se utiliza dexametasona y no está disponible. Aunque parece que el beneficio de los corticosteroides en la terapéutica de la COVID-19 es un efecto de clase, la evidencia clínica que respalda el uso de estas alternativas no es concluyente (42).

Según un ensayo controlado aleatorio multicéntrico realizado por Villar et al., en pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de moderado a grave, la dexametasona podría reducir la mortalidad general, así como el tiempo de permanencia en ventilación mecánica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda corticosteroides sistémicos para pacientes con COVID-19 grave basándose en estas investigaciones (43).

Sin embargo, es bien sabido que el glucocorticoide preferido para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en la unidad de cuidados intensivos es el corticoide denominado como metilprednisolona en lugar otro corticoide como la dexametasona. Varios estudios han revelado que, en comparación con ningún tratamiento con glucocorticoides, la metilprednisolona también mostró una ventaja en la mortalidad en la terapéutica de la COVID-19 grave. Algunos investigadores han comparado los efectos clínicos de los dos glucocorticoides durante la epidemia actual. Sin embargo, los resultados son inconsistentes (44).

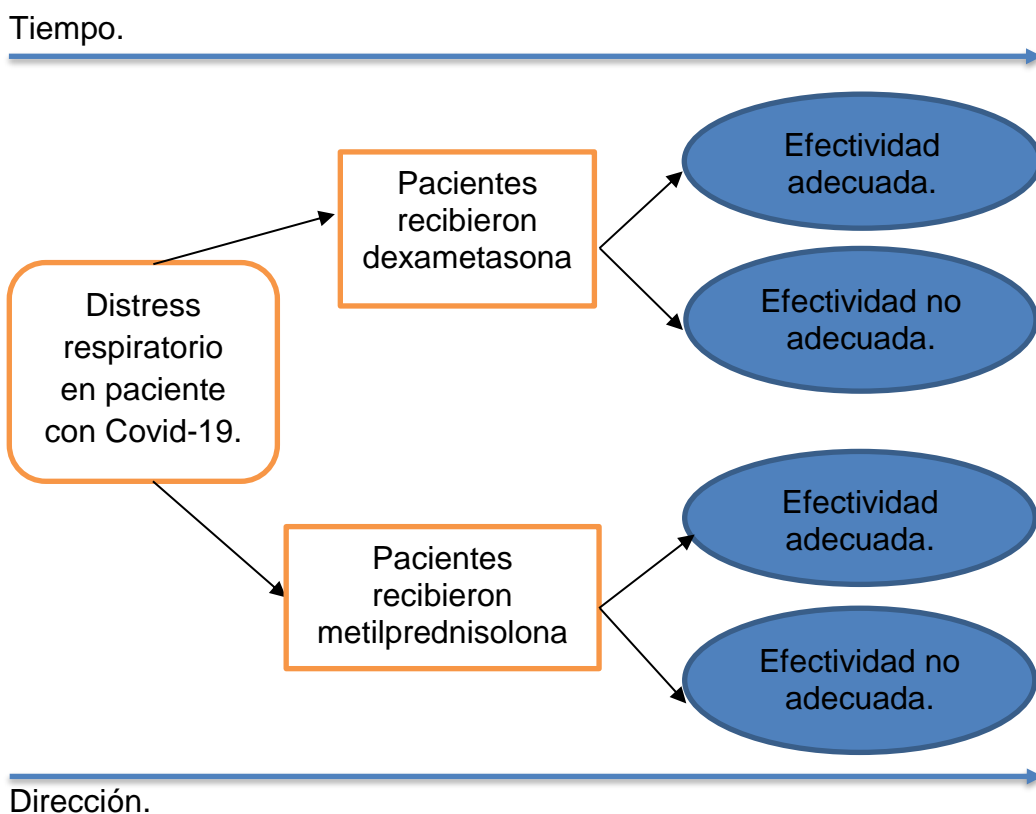
7. HIPÓTESIS

La dexametasona presenta mayor efectividad que la metilprednisolona en el tratamiento de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, durante el periodo de setiembre del 2021 a mayo del 2022.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio.

El presente estudio corresponde a un cuantitativo, analítico, observacional, transversal, retrospectivo (45).



b. Población, muestra y muestreo

Población

El total de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que hayan dado positivo a COVID 19 y que presenten Distress Respiratorio que recibieron atención en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.

Criterios de Selección

- **Criterios de inclusión (Pacientes recibieron dexametasona)**
 - Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que recibieron dexametasona en el tratamiento de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.
 - Historia clínica completa de los pacientes que nos permita extraer la información necesaria para la recolección de datos.
- **Criterios de inclusión (Pacientes recibieron metilprednisolona)**
 - Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que recibieron metilprednisolona en el tratamiento de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.
 - Historia clínica completa de los pacientes que nos permita extraer la información necesaria para la recolección de datos.
- **Criterios de exclusión.**
 - Pacientes de ambos sexos, menores de 18 años.
 - Pacientes con contraindicación del uso de la dexametasona y de la metilprednisolona.
 - Historia clínica incompleta de los enfermos.

Muestra

Unidad de análisis: Historia clínica de los enfermos mayores de 18 años, de ambos sexos, que recibieron dexametasona o metilprednisolona, en la terapéutica de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022.

Tamaño de la muestra: Se calculará utilizando la ecuación de comparación de proporciones, para grupos independientes, por lo tanto, de acuerdo a estudios anteriores, se halló que el 72,08% de los enfermos tratados con dexametasona tuvieron una favorable evolución, frente al 54,34% de los enfermos tratados con metilprednisolona, en Distress Respiratorio de pacientes con Covid-19 (16).

Dónde:

- $n = C * n_1$
- $C = n/n_1$, es la razón entre los dos tamaños muestrales = 1.
- $Z_{1-\beta}$ = Potencia estadística del 80% = 0.84.
- $Z_{1-\alpha/2}$ = Para un nivel de seguridad de un 95% = 1.96.
- $P_1 = 0.72$.
- $P_2 = 0.54$.
- $P = P_1 + P_2 / 2 = 0.63$

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{c2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

Calcularemos el tamaño de la muestra. Luego de realizar los procedimientos, pudimos determinar el tamaño de la muestra para nuestra población de estudio, que resultó ser 113.3042 (114 pacientes).

$n = 114$ (Grupo que recibió dexametasona).

$n_1 = 114$ (Grupo que recibió metilprednisolona).

Muestreo: Se conformará la muestra de referencia por muestreo probabilístico, aleatorio simple, hasta completar el tamaño de la muestra y será establecida por todos los enfermos mayores de 18 años, de ambos sexos, que recibieron dexametasona o metilprednisolona, en la terapéutica de Distress Respiratorio en pacientes con Covid-19, en el Hospital II-2 de Tarapoto, entre el lapso de setiembre del 2021 a mayo del 2022, que cumplirán con los criterios de inclusión.

c. Definición operacional de variables

Variable dependiente.	Definición operacional.	Indicador.	Tipo – Escala de medición.	Registro.
Distress respiratorio paciente con COVID 19.	Paciente COVID 19 positivo, con síndrome de distress respiratorio definido como: $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg.	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Variable independiente.	Definición operacional.	Indicador.	Tipo – Escala de medición.	Registro.
Administración de dexametasona.	Administración de dexametasona 6 mg, EV, una vez al día por 10 días (Norma técnica MINSAs).	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Administración de metilprednisolona.	Administración de Metilprednisolona 32 mg, EV, (8 mg/6 horas o 16 mg/12 horas), hasta por 10 días (Norma técnica MINSAs).	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Obesidad.	IMC $> o = 30$ Kg/m ² , resultado de P/T ² , registrado en la historia clínica.	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.

Diabetes mellitus tipo II.	Diagnosticada por clínica y laboratorio, registrado en la historia clínica.	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Hipertensión arterial.	Diagnosticada por clínica y registrada en la historia clínica.	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Estancia hospitalaria.	Tiempo cronológico en días de estancia hospitalaria, registrada en la historia clínica.	-Estancia en días.	Cuantitativo – De razón.	Historia clínica.
Ingreso a UCI.	Admisión del paciente con pronóstico grave o con alto riesgo de presentar complicaciones.	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Mortalidad.	Cese de las funciones vitales, registrado en la historia clínica.	-Si. -No.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Edad.	Fecha de nacimiento por anamnesis.	Edad en años.	Cuantitativo – De razón.	Historia clínica.
Sexo.	Características sexuales secundarias.	Masculino. Femenino.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Grado de instrucción.	Años de estudio, por anamnesis.	Analfabeta, Primaria,	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.

		secundaria, superior.		
Estado civil.	Condición civil anotada por anamnesis.	Soltero, casado, divorciado, viudo.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.
Procedencia.	Lugar de residencia, registrado en la historia.	Urbano. Rural.	Cualitativo – Nominal.	Historia clínica.

d. Procedimientos y Técnicas:

Posteriormente a la aceptación del proyecto, cedido por la Oficina de Capacitación y apoyo docente del Hospital II-2 de Tarapoto, se solicitará la autorización y la conformidad necesarias de las correspondientes autoridades del hospital (Dirección ejecutiva y administrativa), para la ejecución de la investigación en sus instalaciones.

Se obtendrán los números de los registros clínicos por parte del servicio de informática y estadística, luego se solicitará las historias clínicas para la recolección de la información necesarios para el cumplimiento de nuestros objetivos.

Este procedimiento se desarrollará de acuerdo a la siguiente secuencia:

-Identificar a los enfermos según su pertenencia en uno u otro grupo de investigación en función del tipo el tratamiento (dexametasona vs. Metilprednisolona):

- Recopilar la información relevante relacionada con las variables en estudio, que se incluirá en la ficha de recogida de datos.
- Complete el formulario de recopilación de datos a medida que avanza hasta que se completen los tamaños de muestra de ambos grupos de investigación.
- Reunir los datos de cada página de recopilación de datos para crear la base de datos adecuada en Microsoft Office Excel 2016 y luego continúe con el análisis apropiado.

e. Plan de análisis de datos:

En el análisis estadístico se utilizará estadística descriptiva, que se realizará en el programa estadístico SPSS v28.0 con ventana de Windows. Para mostrar los resultados se utilizarán tablas y gráficos que muestren la distribución porcentual de los factores cualitativos. Para las

variables cuantitativas se obtendrán las medidas estadísticas de resumen (media, moda, mediana, desviación estándar y gráfico histograma de la edad, etc.). Además, las proporciones se compararán empleando la prueba Chi cuadrado y se logrará los riesgos relativos (RR).

f. Aspectos éticos:

La Comisión de Ética e Investigación del Hospital II-2 de Tarapoto revisará este proyecto. El estudio se llevará a cabo hasta finalizar la investigación y el autor promete que todos los datos se procesarán de forma totalmente anónima. No habrá pago ni otra forma de reembolso por la realización del estudio. Tendremos en cuenta los preceptos éticos de la Declaración de Helsinki.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	Actividades	Tiempo: Diciembre del 2023 a abril del 2024.					
		1 sem.	2 sem.	3 sem.	4 sem.	5 sem.	6 sem.
1	Búsqueda bibliográfica	X					
2	Preparación del proyecto		X				
3	Exposición del proyecto			X			
4	Aprobación del proyecto				X		
5	Recolección de datos.					X	
6	Análisis e interpretación de datos.						X
7	Elaboración del informe final.						X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

- Los recursos económicos serán aportados por la autora.

	DETALLE	CANTIDAD	MONTO	TOTAL
Procesamiento de Información	Pago por servicio de digitación de encuestas. Mes.	1 persona	S/ 200.00	S/.200.00
	Material de escritorio: papel bond A4	1 millar	S/. 40.00	S/.40.00
	Material de escritorio: Lapiceros	1 caja.	S/ 18.00	S/ 18.00
	Material de escritorio: Caja de grapas.	1 unidad.	S/ 3.00	S/ 3.00
	Material de escritorio: Tinta de impresora de inyección negro.	1 unidad	S/ 125.00	S/ 125.00
Búsqueda bibliográfica.	Uso de internet.	100 horas	S/ 1.00	S/ 100.00
Servicio de fotocopia.	Copias de las informaciones impresas para los integrantes del grupo.	500 unidades.	S/ 0.10	S/ 50.00
Informe Final	Pago por servicio de digitación.	01 unidad	S/ 100.00	S/ 100.00

	Pago por servicio de estadístico.	01 unidad	S/ 300.00	S/ 300.00
	Pago por servicio de empastado.	06 unidades	S/ 30.00	S/ 180.00
	Alquiler del DATA display	1 hora	S/ 50.00	S/ 50.00
TOTAL			S/ 822.00	S/ 1,166.00

11. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines.
2. Tomazini, BM. Maia, IS. Cavalcanti, AB. et al. 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.
3. Bhimraj, A. Morgan, RL. Shumaker, AH. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
4. Grasselli, G. Scaravilli, V. Mangioni, D. et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021; 160(2): 454-465.
5. Giacobbe, DR. Battaglini, D. Ball, L. et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10): 1-15.
6. Kellogg, D. Gutiérrez, GC. Small, CE. et al. Safety and efficacy of methylprednisolone versus dexamethasone in critically ill patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A retrospective study. *Ther Adv Infect Dis*. 2023; 10(1): 1-13.
7. Taher, A. Lashkari, M. Keramat, F. et al. Comparison of the efficacy of equivalent doses of dexamethasone, methylprednisolone, and hydrocortisone for treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A prospective three-arm randomized clinical trial. *Wien Med Wochenschr*. 2023; 173(5-6): 140-151.
8. Zamarrón, E. Carpio, C. Villamañán, E. Et al. Impacto de los corticoides sistémicos en el tiempo de hospitalización en pacientes con COVID-19. *Farmacia Hospitalaria*. España 2023; 47(2): 55-63.
9. Hong, S. Wang, H. Li, S. et al. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoids treatment in severe COVID-19: Methylprednisolone versus dexamethasone. *BMC Infect Dis*. China 2023; 23(1): 290-304.

10. Dastenaee, ZH. Bahadori, A. Dehghani, M. et al. Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2022; 122(1): 659-664.
11. Saeed, MAM. Mohamed, AH. Owaynat, AH. Comparison between methylprednisolone infusion and dexamethasone in COVID-19 ARDS mechanically ventilated patients. *Egypt J Intern Med. Egipto* 2022; 34(1): 19-34.
12. Zárate Gaona, DE. Sobarzo Narvaez, PM. Alma Ibáñez, F. Comparación entre el tratamiento con dexametasona y metilprednisolona en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. Paraguay* 2022; 9(2): 66-74.
13. Ko. JJ. Wu, C. Mehta, N. et al. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *J Intensive Care Med.* 2021; 36(6): 673-680.
14. Ranjbar, K. Moghadami, M. Mirahmadizadeh, A. et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis. Irán* 2021; 21(1): 337-352.
15. Martín Cascón, A. Pulsos de glucocorticoides en la neumonía moderada-grave por sarscov-2 [Tesis Post-Grado]. España: Universitas Miguel Hernández. Facultad de Medicina; 2021.
16. El Mezzeoui, S. El Aidouni, G. Merbouh, M. et al. Dexamethasone or methylprednisolone therapy in covid-19 pneumonia: A retrospective and comparative study of 513 cases. *Ann Med Surg (Lond).* Marruecos 2021; 70(1): 1-15.
17. Fatima, SA. Asif, M. Khan, KA. Et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg (Lond).* Inglaterra 2020; 60(1): 413-416.
18. Tortosa, F. Balaciano, G. Carrasco, G. et al. Tratamiento con dexametasona en caso de infección por Covid-19: Informe rápido de

- evaluación de tecnología sanitaria. *Rev. Argent. Salud Publica.* 2020; 12(1): 15-23.
19. Rana, MA. Hashmi, M. Qayyum, A. et al. Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Improving PaO₂/FiO₂ Ratio Among COVID-19 Patients. *Cureus.* 2020; 12(10): 1-13.
20. Chilón Chilón, LE. Medina Muñoz, AH. Uso de dexametasona en pacientes con covid-19 que ingresaron a la uci del Hospital II-E Simón Bolívar de Cajamarca, 2020 [Tesis Pre-Grado]. Perú (Cajamarca): Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo. Facultad de Ciencias de la Salud; 2023.
21. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5(4): 536-544.
22. Ren, LL. Wang, YM. Wu, ZQ. et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: A descriptive study. *Chin Med J.* 2020. 133(9): 1015-1024.
23. Inciardi, RM. Lupi, L. Zaccone, G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020. 15(7): 819-824.
24. Jiang, F. Deng, L. Zhang, L. et al. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020. 35(5): 1545-1549.
25. Huang, C. Wang, Y. Li, X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10): 497-506.
26. Borges do Nascimento, IJ. Cacic, N. Abdulazeem, HM. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9(4): 941-955.
27. Lechien, JR. Chiesa Estomba, CM. De Siaty, DR. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate

- forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020. 277(8): 2251-2261.
28. Liu, Y. Yang, Y. Zhang, C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(3): 364-374.
 29. Hoffmann, M. Kleine Weber, H. Schroeder, S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(1): 1-10.
 30. Paz Ibarra, J. Manejo de la diabetes mellitus en tiempos de COVID-19. *Acta Med Peru.* 2020; 37(2): 176-185.
 31. Cao X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(5): 269-270.
 32. Lippi, G. Henry, BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020. 75(1): 107-108.
 33. Meng, J. Xiao, G. Zhang, J. et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microb and Infect.* 2020; 9(1): 757-760.
 34. Ye, Q. Wang, B. Mao, J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020. 80(6): 607-613.
 35. Petrova, D. Salamanca Fernández, E. Rodríguez Barranco, M. et al. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: Posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria.* 2020; 52(7): 496-500.
 36. Petrilli, CM. Jones, SA. Yang, J. et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York city. *medRxiv.* 2020. 4(1). 1-12.
 37. Kumar, M. Al Khodor, S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 353-365.
 38. Alijotas Reig, J. Esteve Valverde, E. Belizna, C. et al. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7): 1-14.

39. Ritter, LA. Britton, N. Heil, EL. et al. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med.* 2021; 36(10): 1201-1208.
40. Van Paassen, J. Vos, JS. Hoekstra, EM. Et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care.* 2020; 24(1): 696-704.
41. RECOVERY Collaborative Group; Horby, P. Lim, WS. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(8): 693-704.
42. Wagner, C. Griesel, M. Mikolajewska, A. et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8(8): 1-13.
43. Villar, J. Ferrando, C. Martínez, D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(3): 267-276.
44. Edalatifard, M. Akhtari, M. Salehi, M. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: Results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J.* 2020; 56(6): 1-16.
45. Hernández, R. Fernández, C. Baptista, P. Metodología de la investigación. 6ta Edición. México: Editorial McGraw Hill; 2014.

12. ANEXOS

Anexo 01.

Ficha de recolección de datos.

1. **Nombres:**
2. **HC:**
3. **Fecha:**
4. **Edad:** años.
5. **Sexo:** (1) Masculino, (2) Femenino.
6. **Grado de instrucción:** (1) Analfabeta, (2) Primaria, (3) Secundaria, (4) Superior.
7. **Estado civil:** (1) Soltero, (2) Casado, (3) Divorciado, (4) Viudo.
8. **Procedencia:** (1) Urbana, (2) Rural.
9. **Administración de dexametasona:** (1) Si. (2) No.
10. **Administración de metilprednisolona:** (1) Si. (2) No.
11. **Obesidad:** (1) Si. (2) No.
12. **Diabetes mellitus tipo 2:** (1) Si. (2) No.
13. **Hipertensión arterial:** (1) Si. (2) No.
14. **Estancia hospitalaria:** (1) Si. (2) No.
15. **Ingreso a UCI:** (1) Si. (2) No.
16. **Mortalidad:** (1) Si. (2) No.