



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO  
CON DEXAMETASONA Y EL RIESGO DE  
FALLECER POR COVID-19 EN UN  
HOSPITAL DE CAJAMARCA, AÑO 2020

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS EN  
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

SANDRA VERONICA ÑUFLO VASQUEZ

LIMA - PERÚ

2026



**ASESOR**

MG. Patricia Beatriz Llaque Quiroz

**JURADO DE TESIS**

DR. ANTONIO BERNABE-ORTIZ  
PRESIDENTE

DR. JESUS CHIRINOS CACERES  
VOCAL

DR. CUSI FERRADAS CARRILLO  
SECRETARIO(A)

### **DEDICATORIA.**

.       **A mi** esposo por incentivarne a lograr mis metas.

A mis hijos por ser mi inspiración.

### **AGRADECIMIENTOS.**

A la Doctora Patricia Llaque Quiroz, por su asesoría para concluir con la  
investigación.

### **FUENTE DE FINANCIAMIENTO.**

Tesis Autofinanciada



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

#### DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

| Nº | APELLIDOS Y NOMBRES           |
|----|-------------------------------|
| 1. | ÑUFLO VASQUEZ SANDRA VERONICA |

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**, autores del trabajo titulado: **ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON DEXAMETASONA Y EL RIESGO DE FALLECER POR COVID-19 EN UN HOSPITAL DE CAJAMARCA, AÑO 2020**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

| Nº | APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE | FACULTAD | NIVEL DE ASESORÍA |
|----|---------------------------------|----------|-------------------|
| 1. | LLAQUE QUIROZ PATRICIA BEATRIZ  | FASPA    | ASESOR            |

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **11%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3029292301**; fecha de entrega: **11-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 11 de septiembre de 2026**

Firma del asesor  
Nº DNI: 42152912  
ORCID: 0000-0001-5694-2716

Firma del Co-asesor  
Nº DNI:  
ORCID:

## ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

|                                             |              |
|---------------------------------------------|--------------|
| <b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>                | <b>1</b>     |
| <b>II. OBJETIVOS.....</b>                   | <b>7</b>     |
| <b>III. HIPÓTESIS .....</b>                 | <b>7</b>     |
| <b>IV. METODOLOGÍA .....</b>                | <b>8</b>     |
| <b>V. RESULTADOS .....</b>                  | <b>17</b>    |
| <b>VI. DISCUSIÓN .....</b>                  | <b>19</b>    |
| <b>VII. CONCLUSIONES.....</b>               | <b>25</b>    |
| <b>VIII.RECOMENDACIONES.....</b>            | <b>26</b>    |
| <b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>26</b>    |
| <b>X. ANEXOS .....</b>                      | <b>.....</b> |

## **RESUMEN**

### **Introducción.**

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, ha sido fundamental identificar tratamientos efectivos para prevenir estadios clínicos severos. En este contexto, los glucocorticoides, particularmente la dexametasona, se han utilizado ampliamente como opción terapéutica. Sin embargo, la evidencia muestra resultados mixtos, especialmente en relación con la duración de la estancia hospitalaria y el riesgo de mortalidad.

### **Metodología:**

Se llevó a cabo un análisis de cohorte retrospectiva con una selección censal de 126 pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado, grave o crítico con requerimiento de oxígeno entre junio y agosto de 2020 en un hospital referencia en Cajamarca. Para el análisis se utilizó la regresión de Cox de riesgos proporcionales y varianza robusta. Las variables analizadas incluyeron el tratamiento con dexametasona y el desenlace de mortalidad. Se construyó dos modelos ajustados por edad, sexo y severidad de la enfermedad, a un modelo se adicionó la estratificación por comorbilidad y tratamiento previo de glucocorticoides.

### **Resultados:**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad hospitalaria entre los pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona y aquellos que no lo recibieron (28.8% en tratados vs. 30.2% no tratados,  $p=0.863$ ). Mediante regresión de Cox ajustada, los pacientes que recibieron dexametasona presentaron un HR de 0.80 (IC95%: 0.42-1.53,  $p=0.507$ ) en el modelo 1 y un HR

de 0.66 (IC95%: 0.32-1.36,  $p=0.264$ ) en el modelo 2, confirmando la ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre las variables de interés. Aunque en las curvas de supervivencia se visualiza una ventaja del 5-10% para el grupo con dexametasona durante los primeros 20 días, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

### **Conclusiones:**

En pacientes hospitalizados por COVID-19 que recibieron oxígeno, el Hazard de muerte entre aquellos que recibieron tratamiento con dexametasona, en comparación con los que no lo recibieron, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

### **Palabras clave:**

COVID-19; Tratamiento Farmacológico de COVID-19; Glucocorticoides; Dexametasona.

## ABSTRACT

### Introduction:

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, identifying effective treatments to prevent severe clinical stages has been essential. In this context, glucocorticoids, particularly dexamethasone, have been widely used as a therapeutic option. However, evidence shows mixed results, especially regarding the duration of hospital stay and the risk of mortality.

### Methodology:

A retrospective cohort analysis was conducted with a census of 126 patients hospitalized for moderate, severe, or critical COVID-19 requiring supplemental oxygen from June to August 2020 at a referral hospital in Cajamarca. Cox proportional hazards regression with robust variance estimation was employed for the analysis. Analyzed variables included dexamethasone treatment and mortality as the outcome. Two models were constructed, adjusted for age, sex, and disease severity. Stratification by comorbidity and prior glucocorticoid treatment was added to one model.

### Results:

In the treatment with dexamethasone, no statistically significant differences were found in in-hospital mortality (28.8% in treated vs. 30.2% in untreated,  $p = 0.863$ ). Using adjusted Cox regression, patients who received dexamethasone had a hazard ratio of 0.80 (95% CI: 0.42–1.53,  $p = 0.507$ ) in model 1 and 0.66 (95% CI: 0.32–1.36,  $p = 0.264$ ) in model 2, confirming the lack of statistical significance. In contrast, age >60 years (HR 2.41), severe COVID-19 (HR 10.3),

and critical COVID-19 (HR 7.31) showed a significant association with an increased risk of death. Although the survival curves show a 5–10% advantage for the dexamethasone group during the first 20 days, this difference did not reach statistical significance.

**Conclusions:**

Among hospitalized patients with COVID-19 receiving oxygen therapy, the hazard of death in those treated with dexamethasone, compared with those not treated, did not show statistically significant differences.

**Keywords:**

COVID-19; COVID-19 Drug Treatment; Glucocorticoids; Dexamethasone.

## **I.INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Evidencia clínica y contexto del uso de glucocorticoides en pacientes con COVID-19**

La pandemia de COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, comenzó en los primeros meses del año 2020 y generó una crisis sanitaria mundial, afectando gravemente al sistema de salud debido al alto nivel de contagiosidad, la severidad y letalidad del virus. Mientras muchos pacientes desarrollaron cuadros clínicos leves, aproximadamente un tercio se encontró en alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave, y un 5% requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por complicaciones como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), desencadenado por la liberación excesiva de citocinas y quimiocinas (tormenta de citocinas), que constituye uno de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de estados graves del COVID-19 (1)(2)(3). Este fenómeno evidenció la necesidad urgente de tratamientos efectivos que pudieran modular la respuesta inmune del huésped para prevenir la progresión de la enfermedad hacia dificultad respiratoria aguda, falla multiorgánica y, en última instancia, la mortalidad.

Es así que, los glucocorticoides surgieron como una opción terapéutica clave, basados en su uso previo en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la influenza y otros coronavirus como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)(2)(4)(5). La evidencia científica ha demostrado que, en

pacientes con COVID-19, el tratamiento con glucocorticoide se asocia con la reducción del tiempo de recuperación(6), especialmente en pacientes con ventilación mecánica o soporte de oxígeno (HR: 0.60; IC 95 %: 0.45-0.79,  $p<0.001$ )(7). Así mismo, se ha observado una disminución de los ingresos a UCI (OR:0.30, IC95%: 0.10-0.80,  $p=0.028$ )(1) y una reducción de la mortalidad por COVID-19 (dexametasona 6 mg, RR:0.83, IC95%: 0.75-0.93,  $p<0.001$ ) (8)(9).

No obstante, algunos estudios advierten que el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides podría retrasar la eliminación viral (2)(10)(11), y su administración inadecuada en pacientes COVID-19 leve sin necesidad de oxígeno, puede tener un efecto limitado o desfavorable(7) (4)(3). Estos hallazgos resaltan la necesidad de evaluar el impacto de los glucocorticoides en poblaciones específicas, considerando el momento de inicio y el nivel de severidad de la enfermedad.

Entre los glucocorticoides, la dexametasona, destaca por su alta capacidad inmunosupresora, acción prolongada y actividad inhibitoria (12), habiendo mostrado eficacia en pacientes con COVID-19 grave que requieren de oxígeno. El ensayo RECOVERY reportó que 6 mg de dexametasona una vez al día con un máximo de 10 días, disminuye la mortalidad (22.9%, RR:0.83; IC 95%, 0.75 a 0.93,  $p <0.001$ ). Esta reducción fue mayor en pacientes con ventilación mecánica (reducción absoluta del 29.3%) y menor en aquellos que requirieron oxígeno suplementario (reducción absoluta del

23.3%)(13). Comparada con metilprednisolona (16 mg) e hidrocortisona (50 mg), mejora el estadio clínico al día 28 en infecciones graves por SARS-CoV-2 (14). Así mismo, su administración dentro de las 24 horas posteriores al ingreso a UCI, podría ser una medida de protección (15). Además, en pacientes con estado clínico moderado y grave, aumenta los días sin ventilador mecánico (6.6 días IC 95% 5.0-8.2) frente a la atención estándar (4.4 días IC 95% 2.9-5.4) (16). En general, la dexametasona es más efectiva en casos graves de COVID-19 (15).

En el contexto peruano, el Ministerio de Salud (MINSA) inicialmente excluyó glucocorticoides de sus lineamientos para el tratamiento de la COVID-19 (R.M.139-2020-MINSA), pero en octubre del año 2020 autorizó el uso exclusivo de dexametasona (R.M. N°839-2020-MINSA). En el año 2021, se recomendaron glucocorticoides para casos graves y críticos de COVID-19 (R.M. N°179-MINSA, NTS N°181-MINSA/DGIESP-2022) enfatizando en el tratamiento con dexametasona de 6mg en casos críticos. En la región Cajamarca, el uso temprano de glucocorticoides en pacientes hospitalizados moderados, severos y críticos durante el 2020 coincidió con las tasas de mortalidad más bajas a nivel nacional, según informes del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (17).

A pesar de estas observaciones locales, la evidencia de la dexametasona proviene principalmente de ensayos en países de altos ingresos. Sin embargo, extrapolar estos resultados directamente a entornos de recursos

limitados, como la región andina de Cajamarca-Perú, es problemático debido a la altitud geográfica que modifica la fisiología respiratoria(18), las características particulares de la población y las limitaciones en infraestructura hospitalaria. Por ello, investigar su impacto real en este contexto específico permitirá determinar si su efecto se mantiene o modifica. Por lo tanto, esta investigación tiene el objetivo de evaluar el efecto de la dexametasona sobre el fallecimiento intrahospitalario en pacientes hospitalizados por COVID-19 a partir de estadios clínicos moderados que optimizaría las estrategias terapéuticas locales para futuras emergencias sanitarias en entornos similares.

## **1.2.Mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 y acción terapéutica de la dexametasona**

La COVID-19 es causada por el coronavirus SARS-CoV-2 y afecta el sistema respiratorio, con síntomas que varían desde leves a graves. El virus puede causar daño epitelial a nivel de los alvéolos seguido de una respuesta inmunitaria caracterizada por la liberación de citocinas y quimiocinas. La activación inmunitaria excesiva puede contribuir al desarrollo de formas graves de la enfermedad (2).

En los casos graves, se observa una sobreproducción de citocinas proinflamatorias (Interleucinas-IL) como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8 e IL-17, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y las quimiocinas (2)(12)(14)(19). Esta respuesta desencadena el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), edema pulmonar y disfunción

multisistémica. Como consecuencia se producen insuficiencia respiratoria, coagulopatía y alteraciones en órganos diana exacerbando el proceso de la enfermedad provocando desenlaces fatales(3)(11)(19). Esto explica que, a medida que el sistema inmunitario reacciona contra el SARS-CoV-2, los pulmones y las vías respiratorias se inflaman y lesionan produciendo dificultad respiratoria y de transporte de oxígeno a órganos vitales (20).

Los glucocorticoides pueden regular los efectos inflamatorios (10)(11) a través de dos tipos de mecanismos de acción. El primero es genómico, caracterizado por una activación lenta (horas o días). En este proceso, el receptor de glucocorticoides, localizado en el citoplasma, se une al glucocorticoide y posteriormente se transloca al núcleo, donde inhibe la activación de leucocitos inflamatorios y células estructurales, como consecuencia, se reduce la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión celular y diversas enzimas implicadas en la respuesta inflamatoria. El segundo mecanismo es no genómico, de acción rápida (en minutos), mediado por la interacción entre el receptor de glucocorticoides citoplasmático o un receptor unido a la membrana plasmática, lo que desencadena una cascada de efectos inmediatos, como la inhibición de la fosfolipasa A2 (1)(2)(19).

Entre los glucocorticoides usados está la dexametasona, con acción genómica y no genómica, por ello tiene una vida media plasmática ( $3,6 \pm 0,9$  h) y biológica (36-54 h) más larga (21), haciendo que sus efectos

farmacológicos sean duraderos(22). La administración de la dexametasona tiene múltiples propiedades, actúa modulando el sistema inmunológico, disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , inhibe la activación de los macrófagos — implicados en la “tormenta de citocinas”— y reduce la síntesis de prostaglandinas. Al mismo tiempo, favorece la expresión de citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-10, logrando un mejor equilibrio de la respuesta inflamatoria frente a la COVID-19 (12) .

Además, posee un potente efecto antiinflamatorio con mínima actividad mineralocorticoide, lo que permite controlar la inflamación sin generar retención significativa de líquidos. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asociado a COVID-19, se ha observado que reduce el edema pulmonar y mejora la evolución clínica (14) (23). Así mismo, en pacientes graves tratados con 6 mg diarios durante 10 días, se reportaron menores niveles de marcadores inflamatorios (lactato en sangre, cortisol plasmático, IgA, IgM, IgG, dímero D, citocinas, sindecan-1 y E-selectina) y de daño endotelial, lo que sugiere una disminución del estado inflamatorio y trombótico asociado a formas críticas de la enfermedad(10).

El uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 leve no es recomendable, ya que puede retrasar la eliminación viral y aumentar el riesgo de infecciones bacterianas debido a la inmunosupresión (4)(12). Además, puede causar efectos adversos como desequilibrio hormonal,

retención de líquidos, aumento de peso, ansiedad y los trastornos del sueño (18)(12). En cuanto al tratamiento, el uso prolongado o en dosis altas de corticosteroides (más de 21 días) puede suprimir el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, provocar hiperglucemia e infecciones secundarias. Por lo ello, se recomienda usar dosis de bajas o moderadas por periodos cortos (hasta 10 días) (11) y únicamente en casos graves y críticos (19) (20). Esto nos indica que la duración del tratamiento y dosis pueden tener efectos en los resultados clínicos.

## **II.OBJETIVOS**

Evaluar la asociación entre el tratamiento con dexametasona y el riesgo de fallecimiento por COVID-19 en pacientes hospitalizados en un hospital de Cajamarca, Perú, durante el año 2020.

## **III.HIPÓTESIS**

Hipótesis nula ( $H_0$ ): El tratamiento con dexametasona no se asocia con una disminución significativa del riesgo de fallecer en pacientes hospitalizados con COVID-19, en un hospital de Cajamarca, Perú, durante el año 2020.

Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): El tratamiento con dexametasona se asocia con una disminución significativa del riesgo de fallecer en pacientes hospitalizados con COVID-19, en un hospital de Cajamarca, Perú, durante el año 2020.

### **Pregunta de investigación**

¿El tratamiento con dexametasona se asocia significativamente con una disminución en el riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 en un hospital de Cajamarca, durante el año 2020?

## **IV.METODOLOGÍA**

### **4.1. Diseño del estudio**

El diseño del estudio madre es una cohorte retrospectiva que incluyó 246 historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el establecimiento de salud Materno II-E Simón Bolívar (HSB).

Para el presente estudio, que consiste en un análisis secundario de datos, el diseño utilizado en el estudio madre permitió la evaluación longitudinal del efecto de la dexametasona en la mortalidad de esta población específica ajustado por variables confusoras potenciales obtenidas a partir de los registros.

### **4.2. Población y participantes**

En la investigación principal, la población de estudio incluyó a pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Simón Bolívar de categoría II-E, ubicado en la capital de la provincia sur de la región Cajamarca, a 2700 m.s.n.m. Esta localidad, de clima templado y seco tiene una población de 373 802 habitantes, equivalente al 25.6% de la población regional (1 459 514). Este centro fue designado, ampliado y reconvertido como Hospital

Referencial COVID de la región Cajamarca desde abril de 2020 y fortalecido con especialistas del Hospital Regional Docente de Cajamarca y EsSalud, incrementando su capacidad para ofrecer servicios de diagnóstico, oxigenoterapia, hospitalización, unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica.

Entre el 01 de junio y el 31 de agosto del año 2020, periodo de máxima demanda atendió aproximadamente 3300 casos, periodo donde se recolectó la muestra para el estudio madre. La fuente principal fueron las historias clínicas y los datos faltantes se completaron con información de los sistemas de Vigilancia Epidemiológica (NOTIWEB), el Sistema Integrado para COVID-19 (SISCOVID) y el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF).

Los pacientes hospitalizados incluidos en la muestra tenían sintomatología clínica y prueba de laboratorio confirmatoria y se encontraban en estado clínico moderado y severo. La gravedad se clasificó según criterio médico y norma vigente del año 2020, para el estado moderado se consideró: infección respiratoria aguda, disnea, frecuencia respiratoria  $>22$  o  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg, alteración de conciencia, hipotensión, signos clínicos y/ o radiológicos de neumonía y recuento de linfocito menor 1000 cel/ul. Y para el severo, se adicionó presión arterial sistólica  $< 100$  mmHg o PAM  $< 65$  mmHg,  $\text{PaFi} < 300$ , signos clínicos de fatiga muscular y lactato sérico  $< 2 \text{ mmol/L}$ .

Para el estudio madre, la selección de registros incluyó a personas mayores de 14 años, y la recolección de datos se realizó de forma retrospectiva a partir de historias clínicas, utilizando un método no probabilístico de tipo censal. Se analizaron 246 historias clínicas correspondientes al periodo de estudio. Los criterios de exclusión fueron:

- Registros incompletos acorde a las variables de estudio
- Mujeres embarazadas y puérperas
- Pacientes referidos a otro hospital.

Adicionalmente para este estudio en específico, se realizó una revisión adicional de las 246 historias clínicas con la finalidad de registrar si los pacientes habían recibido tratamiento con dexametasona. Además, se establecieron exclusiones adicionales:

- Pacientes con estancia hospitalaria menor a 24 horas relacionada con el tratamiento, dado que el corto periodo de hospitalización podría no reflejar adecuadamente la progresión de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento con dexametasona.
- Pacientes con datos incompletos e incoherentes sobre la dosis y tiempo de tratamiento, lo que podría afectar la calidad de los datos.
- Pacientes que fueron tratados con glucocorticoides combinados (recibieron dexametasona más otro tipo de glucocorticoides según criterio médico).

Estos criterios buscan minimizar sesgos y garantizar que los datos reflejen de manera precisa los efectos de la dexametasona. Luego de la aplicación de los criterios, se obtuvo una muestra de 126 pacientes para el presente estudio (Figura 1).

### **Cálculo de potencia estadística**

La potencia estadística se estimó mediante la prueba de Log-rank en software Stata. Para ello, se consideró un Hazard Ratio (HR) de 0.68 reportado en el metaanálisis de Guang-Qing Yu et al., que asocia el tratamiento con dexametasona y la reducción de mortalidad por COVID-19(24). Con un nivel de significancia del 5% y una muestra de 126 pacientes (53 sin dexametasona y 73 con tratamiento), se halló un poder estadístico del 59%.

## **4.3. Operacionalización de variables**

Del estudio madre se seleccionaron las variables que responderán a la pregunta de investigación en el actual estudio.

### **4.3.1. Variable desenlace y variable de exposición principal**

**Variable desenlace:** Mortalidad durante la hospitalización por COVID-19. Esta variable es dicotómica y categoriza los desenlaces como desfavorable (fallecimiento del paciente= 0) y favorable (alta hospitalaria del paciente=1). Los datos para esta variable se obtuvieron de las epicrisis de las historias clínicas y de los certificados de defunción

en los que constaba el fallecimiento por COVID-19 como base del diagnóstico.

**Variable independiente:** Tratamiento con dexametasona por vía endovenosa durante la hospitalización. Esta es una variable categórica nominal con dos categorías: pacientes que recibieron tratamiento endovenoso con dexametasona y pacientes que no recibieron este tratamiento. Para construir esta variable, se identificaron a los pacientes a partir de los registros de medicación administrada, formando dos grupos, en el primer grupo (“sí”) se incluyeron a aquellos pacientes que solo recibieron dexametasona, mientras que en el segundo grupo (“no”), se incluyeron a los que no recibieron dexametasona independientemente de si habían recibido otros glucocorticoides.

El tratamiento administrado a los pacientes hospitalizados por COVID-19 incluyó dexametasona, administrada en dosis de 6 mg endovenosa diaria a los pacientes. El grupo de los que no recibieron dexametasona se conformó por: 50.9% no recibieron ningún glucocorticoide y el 49.1% usaron únicamente metilprednisolona (dosis variada de 40 mg hasta 500 mg) o hidrocortisona (100 mg a 250 mg). Además, todos los pacientes recibieron oxígeno suplementario a través de cánula binasal, máscara de reservorio o ventilación mecánica.

#### 4.3.2. Otras covariables relevantes

La definición conceptual, operacional y valores de las covariables relevantes se muestra en la Tabla 1.

**Demográficas:** Se incluyeron variables como el sexo y la edad del paciente al momento de la hospitalización.

**Clínicas:** Se consideró el uso de tratamiento previo con glucocorticoides, las comorbilidades registradas en las historias clínicas y la severidad de la enfermedad al ingreso, clasificada como moderada, severa o crítica. Cabe resaltar que, en la categorización de la gravedad de la enfermedad, se agregó la categoría “crítico”, que se basó en la necesidad de soporte ventilatorio y estancia en la UCI. Obteniendo tres categorías: moderado, severo y crítico.

**Laboratorio:** Se analizaron variables como creatinina, PCR y ferritina en sangre tomados al inicio de la hospitalización.

#### 4.4. Procedimientos y técnicas

##### 4.4.1. Tamizaje y enrolamiento

En el estudio principal, se realizó un tamizaje inicial a los pacientes sospechosos de COVID-19 mediante pruebas rápidas o moleculares. La confirmación del diagnóstico se obtuvo a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-qPCR) de muestras nasofaríngeas o pruebas serológicas rápidas (inmunocromatográficas de flujo lateral).

#### 4.4.2. Recolección de datos

Para la recolección de datos, se desarrolló una ficha específica validada por expertos en el tema, asegurando la relevancia y precisión de la información recogida. La recolección de datos fue realizada por investigadores y alumnos de medicina. Los datos fueron recopilados de manera retrospectiva entre el 1 de junio y el 31 de agosto de 2020, principalmente de las historias clínicas de 246 pacientes. De la base del estudio principal se identificaron y analizaron 12 variables clave que responden a la hipótesis del actual estudio.

#### 4.5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Docente Cajamarca, con la aprobación documentada en la Carta N°R034-2020-GRC/DRS/HRCAJ-UAD. El estudio se adhirió a los principios éticos fundamentales de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. Se garantizó la confidencialidad de los datos eliminando de la base del estudio madre cualquier variable que pudiera identificar directamente a los pacientes antes de compartir los datos con los investigadores encargados del análisis secundario. Además, todos los datos utilizados se limitaron exclusivamente a aquellos necesarios para responder a la pregunta de investigación.

#### 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó utilizando el software estadístico Stata v.17.0. Todos los análisis se realizaron utilizando un nivel de significancia del 5%.

Para el análisis descriptivo, las variables categóricas se resumieron en valores absolutos y frecuencias relativas, mientras que las variables numéricas se presentaron con medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílicos, según la distribución de los datos evaluados por parámetros estadísticos (relación media-mediana, simetría, sesgo y valores extremos) y gráficos (histograma y presencia de colas).

Para el análisis bivariado, entre las variables categóricas sociodemográficas y clínicas con el desenlace se utilizó pruebas de Chi-cuadrado. En el caso de variables numéricas con distribución normal, se aplicó la prueba T-student, y para aquellas sin distribución normal, la prueba U-Mann Whitney. Para evaluar la asociación estadísticamente significativa entre ambas variables.

Con el fin de estimar el efecto de la dexametasona, se emplearon métodos semiparamétricos y paramétricos de análisis de supervivencia. En particular, se utilizó la regresión de Cox de riesgos proporcionales, considerada el método más adecuado tras verificar el cumplimiento de supuestos. La suposición de riesgos proporcionales se evaluó mediante la prueba de residuos de Schoenfeld (prueba global de bondad de ajuste con un punto de corte mayor de 0.05 para declarar que se había alcanzado el supuesto de riesgo proporcional). Adicionalmente, se elaboraron gráficos log-log para una evaluación visual de la proporcionalidad. Para el manejo de empates, se utilizó el método de Breslow. El tiempo de seguimiento correspondió a la estancia hospitalaria, definida desde el ingreso al establecimiento hasta el

momento del evento (alta o fallecimiento). Este tiempo presentó una distribución asimétrica sesgada a la derecha.

Se ajustaron dos modelos multivariantes para evaluar la asociación entre la exposición a la dexametasona y el fallecimiento, incorporando covariables clínicamente relevantes según criterios epidemiológicos: sexo, edad y severidad de la enfermedad, presencia de por lo menos una comorbilidad y tratamiento previo (antes del ingreso al hospital) con glucocorticoides (grafico 1).

En el modelo 1, se incluyeron las variables: sexo, edad y clasificación de la enfermedad. Se evaluó la multicolinealidad mediante el factor de inflación de varianza (VIF) obteniendo un medio de 1.05, lo que confirma la ausencia de correlaciones significativas entre predictores y asegura la independencia de los efectos estimados. En el modelo 2, se adicionaron dos variables: comorbilidad y tratamiento previo con glucocorticoides, que por no cumplir los supuestos proporcionales para Cox se decidió estratificarlas. Para ambos modelos se presentaron los Hazard ratios (HR) con un intervalo de confianza del 95 % y un valor  $p < 0.05$  para medir la fuerza de la asociación e identificar los resultados estadísticamente significativos.

También, se agregó una tabla con el método Kaplan-Meier para identificar la probabilidad acumulada de supervivencia estimada, en donde se compararon grupos en términos de supervivencia y en tiempos de seguimiento específicos.

## V. RESULTADOS

Para evidenciar el efecto del tratamiento de la dexametasona sobre el fallecimiento como evento de interés durante la hospitalización en 126 pacientes hospitalizados por COVID-19, se utilizó la regresión de Cox construyendo dos modelos ajustados para controlar la confusión. En el modelo 1 se obtuvo que, aquellos que recibieron el tratamiento con dexametasona presentaron un Hazard de morir de 0.80 (IC:95%, 0.42-1.53,  $p=0.507$ ) en comparación con los que no recibieron el fármaco, ajustado por edad, sexo y severidad de la enfermedad, sin asociación estadísticamente significativa (Tabla 2).

Utilizando el modelo 1 se construyó la curva de supervivencia de Cox, observando que los pacientes tratados con dexametasona presentan una probabilidad visual de supervivencia consistentemente mayor que la de aquellos sin tratamiento a lo largo de la estancia hospitalaria. Ambas curvas descienden en forma escalonada, con diferencia muy modesta entre ellas. Adicionalmente, el mayor número de eventos se presenta hasta los 20 días. Los que no recibieron dexametasona alcanzan un Hazard de muerte de 0.7-0.75, mientras los que recibieron el tratamiento tuvieron un Hazard de 0.75-0.80 hasta los 20 días, mostrando visualmente una ventaja del 5% al 10% de supervivencia. Sin embargo, esta diferencia no se traduce en significancia estadística ( $p=0.507$ ) (Figura 1).

De igual manera, el modelo 2, ajustado por las variables del modelo 1 y adicionalmente estratificado por comorbilidad y tratamiento con glucocorticoides previo a la hospitalización, mostró un Hazard de 0.66 (IC:95%, 0.32-1.36,  $p=0.264$ ), para el grupo que recibió dexametasona. A pesar de ello, el efecto del tratamiento no mostró diferencias significativas ( $p>0.05$ ) (Tabla 2).

Los resultados anteriores se corroboran por tiempos en la tabla de vida de Kaplan Meier. El grupo que recibió dexametasona comienza con 62 pacientes entrando en el tiempo cero (con dos días de tratamiento con dexametasona), y los que no recibieron con 43 pacientes. Al inicio, ambos grupos muestran una supervivencia del 100%; sin embargo, a partir del día 15 se evidenció una tendencia menor de supervivencia en el grupo tratado con dexametasona, alcanzando al día 25 un 41.7% frente a 56.2% en el grupo sin tratamiento. No obstante, la reducción de pacientes en riesgo al final del seguimiento hace que esta diferencia numérica sea estadísticamente incierta y no concluyente por sí sola (Tabla 3).

Así mismo, en el análisis bivariado se evidenció que los pacientes tratados con dexametasona, el 28.8% falleció, comparado con un 30.2% que no recibieron el tratamiento, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.863$ ) (Tabla 4).

Por otro lado, en ambos modelos de Cox se evidenció que las variables como: ser mayor de 60 años (HR 2.41, IC:95%, 1.21-4.83,  $p=0.012$ ), tener COVID-19 severo (HR 10.3, IC:95%, 3.41-31.04,  $p< 0.000$ ) o crítico (HR 7.31, IC:95%, 3.09-17.32,  $p< 0.000$ ) se asocian significativamente con mayor riesgo instantáneo de fallecer (Tabla 2).

## **VI.DISCUSIÓN**

Los resultados de la presente investigación no lograron mostrar diferencias estadísticas significativas frente a la mortalidad hospitalaria por COVID-19 entre los pacientes tratados con dexametasona y los que no la recibieron. A nivel gráfico con el modelo de supervivencia de Cox, se muestra un descenso gradual en los primeros 20 días de la hospitalización, pero la diferencia entre ambas curvas sigue siendo mínima sin significancia estadística. En cambio, en un metaanálisis prospectivo en pacientes críticamente enfermos (25) y el ensayo controlado abierto RECOVERY, reportan reducción de mortalidad los 28 días de estar hospitalizado con oxigenoterapia(13). Estas diferencias podrían deberse a que existen consideraciones específicas en el contexto metodológico, clínico y muestral ( $n=126$ ) que limita el poder estadístico para detectar diferencias clínicamente relevantes que debemos tener en cuenta.

En primer lugar, la potencia estadística del estudio fue limitada. El amplio intervalo de confianza observado en los resultados estadísticos refleja una estimación imprecisa compatible con un tamaño muestral insuficiente para

detectar efectos moderados como el reportado en la literatura. En segundo lugar, la heterogeneidad de: la severidad, oxigenoterapia (oxígeno de alto y bajo flujo según la disponibilidad de recursos) y el número de dosis recibidas en los pacientes podría haber diluido el efecto específico de la dexametasona. Aunque se incluyeron pacientes con diversos soportes de oxigenoterapia, no fue posible realizar análisis estratificado por nivel de soporte respiratorio debido a limitaciones de tamaño muestral.

Es fundamental considerar la potencia estadística. El ensayo RECOVERY con su tamaño muestral masivo tuvo la capacidad de detectar reducciones de riesgo modestas. Nuestro estudio, de menor tamaño, puede estar sujeto a un error tipo II; es decir, la tendencia visual observada en la curva de supervivencia (un descenso gradual en los primeros 20 días) podría indicar un efecto biológico real de mitigación de la inflamación aguda que nuestro análisis no logró capturar como estadísticamente significativo. Por lo tanto, nuestros hallazgos no invalidan la evidencia existente, sino que resaltan la importancia del contexto clínico específico, la selección del paciente y el poder estadístico al interpretar la eficacia de la dexametasona en la práctica real.

En el contexto clínico, la gravedad de la enfermedad al ingreso y el momento de la intervención resultaron clave. Un gran porcentaje de los pacientes hospitalizados tuvieron un diagnóstico de COVID-19 moderado y presentaron una mortalidad significativamente menor que los casos severos

y críticos. Este hallazgo, junto con evidencia de otros estudios, sugiere que el uso de la dexametasona en estadios moderados, podría ejercer un efecto protector al prevenir la progresión de la enfermedad hacia estadios clínicos más complicados. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.(16)(14)(26), un enfoque proactivo que contrasta con la guía nacional (NTS 179/MINSA). Por otro lado, los pacientes severos y críticos presentaron riesgo elevado de muerte en ambos modelos de Cox, probablemente asociado a biomarcadores inflamatorios elevados (PCR, ferritina, creatinina) que predicen desenlaces fatales(27)(28).

Además de la gravedad, un factor demográfico fundamental confirmó su pronóstico. La edad media de la cohorte general fue de 58 años, mientras que la de los pacientes que fallecieron ascendió a 65.8 años. Este factor se mantuvo como un predictor independiente y estadísticamente significativo de mortalidad hospitalaria en el análisis de regresión multivariada. Este hallazgo es coherente con la evidencia reportada en la literatura científica internacional, la cual reconoce de manera consistente a la edad mayor de 60 años como uno de los principales predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (27)(28).

Referente con la dosis, el estudio se centró en pacientes tratados con 6 mg de dexametasona, considerada como dosis baja (menos de 30 mg por día) (16), porque la evidencia científica ha demostrado reducir significativamente la mortalidad(12)(13)(25)(10). Algunos estudios

exploraron dosis superiores a 6mg(16)(29), incluso, se compararon dosis equivalentes de diferentes corticoides (metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona) y destacó que la dexametasona a 6 mg diarios fue más eficaz para mejorar el estado clínico de los pacientes (14), demostrándose así su efectividad.

La eficacia de la dexametasona en pacientes con COVID-19 depende de un régimen terapéutico óptimo, definido por su dosis, duración y mecanismo de acción sostenido. Su beneficio se fundamenta en: la estabilización del eje hipotalámico-pituitario y la secreción de cortisol (10) (2), en la modulación del transporte de iones y la dinámica de los líquidos en la superficie de las vías respiratorias, lo que reduce el volumen de agua pulmonar y facilita la resolución del edema de las vías respiratorias, proporcionando así un efecto terapéutico prolongado que es crucial para la recuperación de los pacientes(19). Nuestros hallazgos identifican que la duración del tratamiento es un factor crítico, pues la mediana del tiempo de tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes sobrevivientes (7 vs 4) y en un curso de al menos 7 días se asoció con una mayor probabilidad de alta hospitalaria, lo que es consistente con los resultados de otros estudios (13). Por ende, el régimen caracterizado por dosis de 6 mg y duración suficiente (7-10 días), maximiza los beneficios al controlar la inflamación sistémica y resolver el edema, mientras minimiza los riesgos asociados a dosis más altas o a otros glucocorticoides, en los que la dexametasona ha demostrado una ventaja comparativa (6)(14).

Una de las principales fortalezas de este estudio radica en su capacidad para proporcionar evidencia real sobre el uso de la dexametasona en el tratamiento del COVID-19, a partir de datos recolectados inicialmente para otros fines. Las limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo no permitieron demostrar la hipótesis planteada, lo que refuerza la necesidad de elaborar investigaciones más rigurosas, como los ensayos clínicos aleatorizados y subraya la necesidad de un manejo clínicos estandarizados de la dexametasona en pacientes con COVID-19, especialmente en contextos de atención rápida y decisiones terapéuticas basadas en evidencia emergente.

Por ello, resalta la importancia de continuar investigando el impacto de la dexametasona frente a la evolución del virus SARS-CoV-2, que sigue generando nuevas variantes. La dinámica cambiante de la pandemia y la aparición de nuevas cepas virales exigen un monitoreo constante de la efectividad de los tratamientos existentes teniendo en cuenta las características particulares de la población. Por tanto, se alienta la realización de más estudios retrospectivos y prospectivos que puedan adaptarse rápidamente a este escenario en evolución y proporcionar información crítica que respalde las decisiones de tratamiento en tiempo real.

Adicionalmente, este estudio enfrenta otras limitaciones que son importantes considerar al interpretar los resultados. Primero, se identificó un sesgo de selección, ya que la muestra fue recolectada por conveniencia,

con el objetivo de revisar todas las historias clínicas disponibles de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Esto afectó la representatividad de la muestra, ya que no todos los pacientes potencialmente elegibles fueron incluidos de manera sistemática.

Además, los grupos de tratamiento no fueron uniformes, lo que resulta en grupos de exposición dispares. El tratamiento con dexametasona varió en términos de duración e inicio, reflejando la práctica clínica antes de que se estandarizaron los protocolos de tratamiento con glucocorticoides. Este enfoque no sistemático puede introducir variabilidad adicional en los resultados y limita la capacidad de establecer relaciones causales firmes.

También se detectó el sesgo de Berkson, dado que la muestra procedía exclusivamente de un hospital regional designado como centro referencial para pacientes con COVID-19 con diagnósticos de moderados a críticos. Esto podría limitar la generalización de los resultados a otros contextos o poblaciones que no reflejan la severidad de los casos tratados en este establecimiento.

El tamaño de la muestra, relativamente pequeño, es otra limitación significativa. Aunque el estudio se llevó a cabo durante la aparición de la primera variante altamente letal de COVID-19 y en un contexto de falta de vacunas, el poder estadístico para detectar diferencias sutiles o moderadas es limitado. Esto puede restringir la robustez de las conclusiones y la detección de efectos menos pronunciados del tratamiento.

Este estudio contribuye a la literatura médica al proporcionar evidencia científica sobre el uso de glucocorticoides, especialmente dexametasona, en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 desde un estado clínico moderado con oxigenoterapia. Nuestros hallazgos subrayan la importancia de considerar no solo la presencia de la enfermedad, sino también la dosificación adecuada, el momento óptimo para iniciar el tratamiento y las características específicas de cada paciente. Estos elementos son cruciales para maximizar la eficacia del tratamiento con dexametasona y minimizar los posibles efectos adversos. Este estudio también resalta la necesidad de políticas de salud pública que apoyen y faciliten el uso juicioso de terapias basadas en evidencia en la gestión de pandemias.

## **VII.CONCLUSIONES**

En pacientes hospitalizados por COVID-19 que requirieron oxígeno suplementario, el Hazard de muerte no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los tratados con dexametasona en comparación a los no tratados. Y de manera particular, los pacientes con una severidad de la enfermedad clasificada como moderada experimentaron tasas de mortalidad significativamente menores en comparación con aquellos en estados más severos a dosis bajas de dexametasona y con oxigenoterapia.

## **VIII.RECOMENDACIONES**

Recomendamos la realización de nuevas investigaciones que expandan la base de evidencia actual mediante estudios clínicos aleatorios y multicéntricos. Estos estudios deberían diseñarse teniendo en cuenta la diversidad geográfica y las características demográficas de la población en diferentes regiones del país. Esto es crucial para asegurar que las guías de tratamiento sean pertinentes y efectivas ante las nuevas variantes del virus y sus impactos variados en los seres humanos.

Además, es fundamental que estos estudios se centren en los pacientes que requieren hospitalización, con el objetivo de optimizar las estrategias terapéuticas para reducir la duración de la estancia hospitalaria. Esto no solo mejorará los resultados clínicos, sino que también aumentará la disponibilidad de camas en áreas críticas, ofreciendo así recursos a más pacientes en necesidad.

También se sugiere que las futuras investigaciones se enfoquen en grupos homogéneos de pacientes, clasificados según el grado de severidad de la enfermedad y el tipo de soporte de oxígeno recibido. Esta aproximación permitirá una evaluación más precisa del impacto del tratamiento con dexametasona, facilitando así la actualización y refinamiento de las guías clínicas basadas en evidencia sólida y contextualmente relevante.

## **IX.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Pascual Pareja JF, García-Caballero R, Soler Rangel L, Vázquez-Ronda MA, Roa Franco S, Navarro Jiménez G, et al. Effectiveness of glucocorticoids in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2021 Mar 12;156(5):221–8. Doi: 10.1016/J.MEDCLI.2020.11.004 PubMed PMID: 33380371.

2. Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54:8. Doi: 10.1016/J.CYTOGFR.2020.06.012 PubMed PMID: 32616381.
3. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2021 Apr 1;40(4):761–9. doi:10.1007/s10096-020-04078-1 PubMed PMID: 33083917.
4. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* 2020 Jul 1;81(1):e13–20. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062 PubMed PMID: 32283144.
5. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Rodríguez Gullello EA, Collado Pérez I, et al. Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study. *Med Clin (Barc).* 2021 Jan 1;156(1):7–12. Doi: 10.1016/j.medcli.2020.08.003 PubMed PMID: 33129511.
6. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Arango DC, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One.* 2021 May 1;16(5). Doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0252057 PubMed PMID: 34033648.
7. Yu GQ, Jiang ZH, Yang Z Bin, Jiang SQ, Quan XQ. The effect of glucocorticoids on mortality in severe COVID-19 patients: Evidence from 13 studies involving 6612 cases. *Medicine.* 2021;100(40):E27373. doi:10.1097/MD.00000000000027373 PubMed PMID: 34622840.
8. Erçen Diken Ö, Yildirim F, Yildiz Gülhan P, Özkaya Ş, Şimşek M, Yücel C, et al. Corticosteroid use in COVID-19 pneumonia. *Tuberk Toraks.* 2021;69(2):217–26. doi:10.5578/TT.20219811 PubMed PMID: 34256512.
9. Ebrahimi Chaharom F, Pourafkari L, Ebrahimi Chaharom AA, Nader ND. Effects of corticosteroids on Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022 Feb 1;72. Doi: 10.1016/j.pupt.2021.102107 PubMed PMID: 34933068.
10. Asif S, Frithiof R, Larsson A, Franzén S, Anderberg SB, Kristensen B, et al. Immuno-Modulatory Effects of Dexamethasone in Severe COVID-19—A Swedish Cohort Study. *Biomedicines.* 2023 Jan 1;11(1). doi:10.3390/biomedicines11010164 PubMed PMID: 36672672.
11. Yang JW, Yang L, Luo RG, Xu JF. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clinical Microbiology and Infection.*

- 2020 Sep 1;26(9):1171–7. Doi: 10.1016/J.CMI.2020.06.020 PubMed PMID: 32603802.
12. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol.* 2021 Mar 5; 894:173854. Doi: 10.1016/J.EJPHAR.2021.173854 PubMed PMID: 33428898.
  13. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(8):693–704. doi:10.1056/nejmoa2021436 PubMed PMID: 32678530.
  14. Taher A, Lashkari M, Keramat F, Hashemi SH, Sedighi L, Poorolajal J, 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 Apr 1;173(5–6):140–51. doi:10.1007/s10354-022-00993-4 PubMed PMID: 36624180.
  15. Al Sulaiman K, Korayem GB, Eljaaly K, Altebainawi AF, Al Harbi O, Badreldin HA, et al. Early dexamethasone use as a protective measure in non-mechanically ventilated critically ill patients with COVID-19: a multicenter, cohort study. *Sci Rep.* 2022 Jun 13;12(1):9766. doi:10.1038/S41598-022-13239-5 PubMed PMID: 35697822.
  16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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 - Journal of the American Medical Association.* 2020;324(13):1307–16. doi:10.1001/jama.2020.17021 PubMed PMID: 32876695.
  17. Ministerio de Salud. Situación Actual COVID19 Perú 2020. Ministerio de Salud. 2020;1–79.
  18. Harvey BJ. Molecular mechanisms of dexamethasone actions in COVID-19: Ion channels and airway surface liquid dynamics. *Steroids.* 2024 Feb 1; 202:109348. Doi:10.1016/j.steroids.2023.109348. PubMed PMID: 38049079.
  19. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mi M, Al F, Stegemann M, et al. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence (Review). 2022. Doi: 10.1002/14651858.CD014963.pub2
  20. Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med.* 2021 May 2;10(10):2154. doi:10.3390/JCM10102154 PubMed PMID: 34065762.

21. Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19 [Internet]. 2020. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.06.012
22. Zamarrón E, Carpio C, Villamañán E, Álvarez-Sala R, Borobia AM, Gómez-Carrera L, et al. [Artículo traducido] Impacto de los corticoides sistémicos en el tiempo de hospitalización en pacientes con COVID-19. *Farmacia Hospitalaria*. 2023 Mar;47(2):T55–63. doi:10.1016/j.farma.2023.02.001 PubMed PMID: 36894357.
23. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–41. doi:10.1001/JAMA.2020.17023 PubMed PMID: 32876694.
24. Sitasuwan T, Phisalprapa P, Srivanichakorn W, Washirasaksiri C, Auesomwang C, Tinmanee R, et al. Early antiviral and supervisory dexamethasone treatment improve clinical outcomes of nonsevere COVID-19 patients. *Medicine*. 2022 Nov 11;101(45):E31681. doi:10.1097/MD.00000000000031681 PubMed PMID: 36397337.
25. Banda J, Mweemba A, Bulaya T, Chenga N, Siziya S. Predictors of mortality in acute hospitalised COVID-19 pneumonia patients: A retrospective cohort study at two tertiary-level hospitals in Zambia. *South African Medical Journal*. 2022;112(4):273–8. doi:10.7196/SAMJ.2022.v112i4.16166 PubMed PMID: 35587806.
26. Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, Roman-Montes CM, Tamez-Torres KM, Dardón-Fierro FE, Rajme-Lopez S, et al. Outcomes of patients with severe and critical COVID-19 treated with dexamethasone: a prospective cohort study. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):50–9. doi:10.1080/22221751.2021.2011619 PubMed PMID: 34839785.
27. Granholm A, Kjær MBN, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, et al. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive Care Med*. 2022 May 1;48(5):580–9. doi:10.1007/S00134-022-06677-2 PubMed PMID: 35359168.

## X.ANEXOS

Figura 1. Diagrama de flujo de datos elegibles

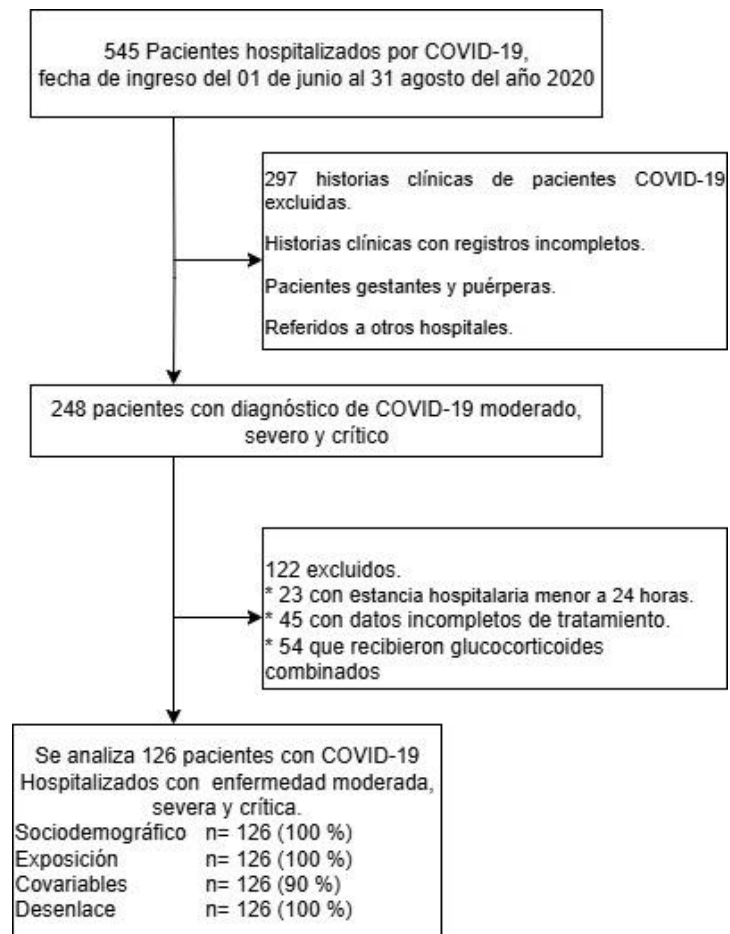


**Tabla N° 1. Tabla de operacionalización de variables y covariables**

| Variables                                            | Definición                                                                                      |                                                                                             | Valores posibles                                                     | Unidad de medición           | Criterios de medición                                                                                                                                          | Tipo de variable         | Rol en el estudio |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|
|                                                      | Conceptual                                                                                      | Operacional                                                                                 |                                                                      |                              |                                                                                                                                                                |                          |                   |
| <b>Sexo</b>                                          | Género que identifica la persona como femenino o masculino.                                     | Identificación de sexo según la RENIEC                                                      |                                                                      | Femenino<br>Masculino        | -                                                                                                                                                              | Categoría<br>Dicotómica  | Confusora         |
| <b>Edad</b>                                          | Años de vida cumplidos.                                                                         | Persona mayor de 14 años según la Historia Clínica                                          | años                                                                 |                              | En años cumplidos                                                                                                                                              | Cuantitativa<br>Discreta | Confusora         |
| <b>Comorbilidades</b>                                | Es una morbilidad asociada, dos o más enfermedades que ocurren en una persona                   | Se registra algún tipo de enfermedad crónica o infecciosa como antecedente Historia clínica |                                                                      | No<br>Dos a más<br>Una       | Hipertensión arterial, obesidad, diabetes, sobrepeso, EPOC, TBC Curada, VIH, enfermedad cardiovascular, renal, Fibrosis, Gota, tiroides, anemia y desnutrición | Categoría<br>Politémica  | Confusora         |
| <b>Tratamiento previo glucocorticoide</b>            | Glucocorticoide utilizado en enfermedades respiratorias.                                        | Medicación antes del ingreso al hospital                                                    |                                                                      | Sí<br>No<br>No sabe          |                                                                                                                                                                | Categoría<br>Dicotómica  | Confusora         |
| <b>Severidad de la enfermedad</b>                    | Clasificación clínica de COVID-19 según lo establecido en la norma vigente del año 2020 y 2021. | Criterio clínico médico                                                                     |                                                                      | Moderado<br>Grave<br>Crítico | Norma técnica                                                                                                                                                  | Categoría<br>Politémica  | Confusora         |
| <b>Saturación de oxígeno al ingresar al Hospital</b> | Medida de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre                                        | Nivel de saturación de oxígeno.                                                             | Mayor o igual a 86.<br>Menor de 86                                   |                              | Se mide con el pulsioxímetro en el índice derecho                                                                                                              | Cuantitativa<br>Discreta | Covariable        |
| <b>Tiempo de tratamiento</b>                         | Fecha de inicio del tratamiento durante el hospital hasta su última fecha.                      | Diferencia entre la fecha de inicio y última consignada en la historia clínica              | Valor entero                                                         |                              |                                                                                                                                                                | Cuantitativa             | Covariable        |
| <b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>               | Tiempo total en días dentro del hospital                                                        | Desde el ingreso al hospital hasta la fecha de alta o defunción.                            | días                                                                 |                              |                                                                                                                                                                | Cuantitativa<br>Discreta | Covariable        |
| <b>Creatinina</b>                                    | Compuesto que el cuerpo elimina en la orina.                                                    | Dato extraído de la Historia clínica                                                        | Valor normal de 0,5 a 1,3                                            |                              |                                                                                                                                                                | Númerica                 | Covariable        |
| <b>PCR</b>                                           | Proteína C reactiva producida por el hígado que circula en la sangre                            | Es un marcador de inflamación en el cuerpo                                                  | General < 10mg/l<br>Infecciones > 100 mg/l                           |                              |                                                                                                                                                                | Númerica                 | Covariable        |
| <b>Ferritina</b>                                     | Proteína que almacena y regula el hierro en el organismo                                        | Es un marcador para evaluar las reservas de hierro                                          | H:<br>20-250ng/ml<br>M:<br>10-120ng/ml<br>Inflamación<br>+ 250 ng/ml |                              |                                                                                                                                                                | Númerica                 | Covariable        |
| <b>Tratamiento con dexametasona</b>                  | Glucocorticoide utilizado en enfermedades respiratorias.                                        | Medicamento administrado al paciente durante su estancia hospitalaria                       |                                                                      | Sí<br>No                     | -                                                                                                                                                              | Categoría<br>Dicotómica  | Covariable        |
| <b>Fallecimiento</b>                                 | Persona sin signos de vida.                                                                     | Persona declarada fallecida(o) por el médico a causa de la COVID-19                         |                                                                      | Sí<br>No                     | -                                                                                                                                                              | Categoría<br>Dicotómica  | Desenlace         |

**-Tabla N° 2. Pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de Cajamarca que fueron tratados con dexametasona y el riesgo de fallecer, en el año 2020, (n=126)**

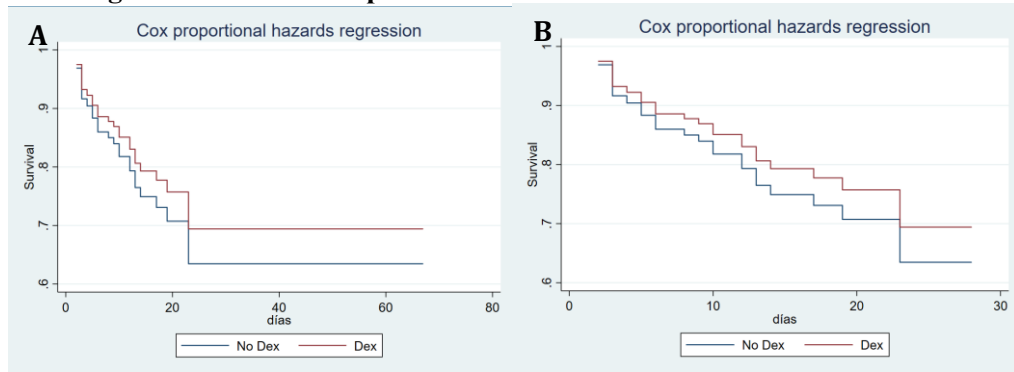
| Características                            | Modelo 1* ajustado |              |        | Modelo 2 ajustado-<br>estratificado |            |        |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------|--------|-------------------------------------|------------|--------|
|                                            | HR                 | IC (95%)     | P      | HR                                  | IC (95%)   | P      |
| Edad (años)                                |                    |              |        |                                     |            |        |
| Menor 60                                   | Ref                |              |        |                                     |            |        |
| Mayor 60                                   | 2.41               | 1.21– 4.83   | 0.012  | 2.32                                | 1.02-5.29  | 0.044  |
| Sexo                                       |                    |              |        |                                     |            |        |
| Femenino                                   | Ref                |              |        |                                     |            |        |
| Masculino                                  | 1.61               | 0.70 – 3.74  | 0.213  | 1.56                                | 0.66-3.72  | 0.312  |
| Comorbilidad                               |                    |              |        |                                     |            |        |
| No                                         | -                  | -            | -      |                                     | strata     |        |
| Sí                                         | -                  | -            | -      | -                                   | -          | -      |
| Severidad de la enfermedad                 |                    |              |        |                                     |            |        |
| Moderado                                   | Ref                |              |        |                                     |            |        |
| Severo                                     | 10.3               | 3.41 – 31.04 | <0.000 | 9.9                                 | 3.59-27.14 | <0.000 |
| Crítico                                    | 7.31               | 3.09 – 17.32 | <0.000 | 5.3                                 | 2.04-13.85 | 0.001  |
| Glucocorticoide antes ingresar al hospital |                    |              |        |                                     |            |        |
| No                                         | -                  | -            | -      |                                     | strata     |        |
| Sí                                         | -                  | -            | -      | -                                   | -          | -      |
| No sabe                                    |                    |              |        |                                     |            |        |
| Tratamiento con Dexametasona               |                    |              |        |                                     |            |        |
| No                                         | Ref                |              |        |                                     |            |        |
| Sí                                         | 0.80               | 0.42 – 1.53  | 0.507  | 0.66                                | 0.32-1.36  | 0.264  |

HR: Hazar Ratio, Intervalo de confianza al 95%, Ref: referencia.

Modelo 1. Cox regression with Breslow method for ties. Tiempo de estancia hospitalaria. Ajustado por edad, sexo y severidad de la enfermedad.

Modelo 2. Cox regression with Breslow method for ties. Tiempo de estancia hospitalaria. Ajustado por edad, sexo, severidad de la enfermedad y estratificado por comorbilidad y tratamiento previo de glucocorticoides

**Figura 1. Curvas de supervivencia de COX**



Ambos gráficos presentan las curvas de supervivencia estimadas mediante un modelo de regresión de Cox, comparando dos grupos de pacientes: aquellos que recibieron dexametasona (Dex) y aquellos que no la recibieron (No Dex). En cada gráfico eje horizontal representa el tiempo de seguimiento en días, mientras que el eje vertical indica la probabilidad acumulada de supervivencia, que va de 0 a 1 (o de 0% a 100%). El gráfico (A) muestra la evolución de la supervivencia a lo largo de un período máximo de 60 días de hospitalización, permitiendo apreciar la tendencia completa de las curvas hasta el final del seguimiento. El gráfico (B) se centra en los primeros 30 días de hospitalización, ofreciendo una vista detallada de las diferencias entre los grupos en la fase inicial, que suele ser crítica.

**Tabla N° 3. Análisis de Supervivencia por Método de Kaplan-Meier:  
Comparación de Pacientes Tratados con y sin Dexametasona  
a Tiempos Específicos de Seguimiento**

|                | At risk | Fail | Net lost | Survivor function | Std. error | [95% conf. int.] |        |
|----------------|---------|------|----------|-------------------|------------|------------------|--------|
| <b>No Dexa</b> |         |      |          |                   |            |                  |        |
| 0              | 0       | 8    | -43      | 1.0000            | .          | .                | .      |
| 5              | 35      | 4    | 10       | 0.8200            | 0.0547     | 0.6815           | 0.9024 |
| 10             | 21      | 4    | 7        | 0.7044            | 0.0721     | 0.5373           | 0.8207 |
| 15             | 10      | 0    | 2        | 0.5621            | 0.0936     | 0.3624           | 0.7211 |
| 20             | 8       | 0    | 6        | 0.5621            | 0.0936     | 0.3624           | 0.7211 |
| 25             | 2       | 0    | 2        | 0.5621            | 0.0936     | 0.3624           | 0.7211 |
| <b>Dexa</b>    |         |      |          |                   |            |                  |        |
| 0              | 0       | 11   | -62      | 1.0000            | .          | .                | .      |
| 5              | 51      | 4    | 22       | 0.8105            | 0.0476     | 0.6954           | 0.8856 |
| 10             | 25      | 3    | 10       | 0.7359            | 0.0603     | 0.5958           | 0.8339 |
| 15             | 12      | 2    | 2        | 0.6454            | 0.0803     | 0.4657           | 0.7781 |
| 20             | 8       | 1    | 3        | 0.5215            | 0.1023     | 0.3088           | 0.6972 |
| 25             | 4       | 0    | 4        | 0.4172            | 0.1241     | 0.1821           | 0.6384 |

Notes: Survival-time summaries shown for specified times in [0, 67].

Net lost equals the number lost minus the number who entered.

Notas: Los resúmenes de tiempo de supervivencia se muestran para tiempos específicos en [0, 67].

La pérdida neta equivale al número de personas perdidas menos el número de personas que ingresaron.

**Tabla N° 4. Características asociadas en los pacientes que fallecieron y se hospitalizaron por COVID-19 en un hospital de Cajamarca en el año 2020 (n=126)**

| Características           |              | Total      | falleció – n (%) |           | valor p # |
|---------------------------|--------------|------------|------------------|-----------|-----------|
|                           |              |            | No (n=89)        | Sí (n=37) |           |
| Sexo                      |              |            |                  |           | 0.167     |
|                           | Femenino     | 42(33.3)   | 33 (78.6)        | 9 (21.4)  |           |
|                           | Masculino    | 84(66.7)   | 56 (66.7)        | 28 (33.3) |           |
| Edad (años)*              |              | 58.1± 15.9 | 54.9± 14.8       | 65.8±16.1 | <.000 ¶   |
|                           | Menor de 60  | 73(57.9)   | 61(83.6)         | 12(16.4)  | <.000     |
|                           | Mayor 60     | 53(42.1)   | 28(52.8)         | 25(47.2)  |           |
| Comorbilidad              |              |            |                  |           | 0.263     |
|                           | No           | 49(38.9)   | 36(73.5)         | 13(26.5)  |           |
|                           | 2 a más      | 32(25.4)   | 19(68.8)         | 13(31.2)  |           |
|                           | Una          | 45(35.7)   | 34(75.6)         | 11(24.4)  |           |
|                           | Obesidad     |            |                  |           | 0.576     |
|                           | No           | 103(81.8)  | 88(81.5)         | 20(18.5)  |           |
|                           | Sí           | 23(18.3)   | 15(83.3)         | 3(16.7)   |           |
|                           | Diabetes     |            |                  |           | 0.137     |
|                           | No           | 105(83.3)  | 77(73.3)         | 28(26.7)  |           |
|                           | Sí           | 21(16.7)   | 12(57.1)         | 9(42.9)   |           |
|                           | Hipertensión |            |                  |           | 0.178     |
|                           | No           | 89(70.6)   | 66(74.2)         | 23(25.8)  |           |
|                           | Sí           | 37(29.4)   | 23(62.2)         | 14(37.8)  |           |
|                           | Sobrepeso    |            |                  |           | 0.669     |
|                           | No           | 108(85.7)  | 77(71.3)         | 31(28.7)  |           |
|                           | Sí           | 18(14.3)   | 12(66.7)         | 6(33.3)   |           |
|                           | EPOC         |            |                  |           | 0.503 §   |
|                           | No           | 124(98.4)  | 88(70.9)         | 36(29.0)  |           |
|                           | Sí           | 2(1.6)     | 1(50.0)          | 1(50.0)   |           |
|                           | TBC          |            |                  |           | 0.294 §   |
|                           | No           | 125(99.2)  | 89(71.2)         | 36(28.8)  |           |
|                           | Sí           | 1(0.8)     | 0(0.0)           | 1(100.0)  |           |
|                           | VIH          |            |                  |           | -         |
|                           | No           | 125(99.2)  | 88(70.4)         | 37(29.6)  |           |
|                           | Sí           | 1(0.8)     | 1(100.0)         | 0(0.0)    |           |
| Enfermedad_cardiovascular |              |            |                  |           | 0.503 §   |
|                           | No           | 124(98.4)  | 88(71.0)         | 36(29.0)  |           |
|                           | Sí           | 2(1.6)     | 1(50.0)          | 1(50.0)   |           |
| Enfermedad_renal          |              |            |                  |           | 0.206 §   |
|                           | No           | 123(97.6)  | 88(71.5)         | 35(28.5)  |           |
|                           | Sí           | 3(2.4)     | 1(33.3)          | 2(66.7)   |           |
| Fibrosis_pulmonar         |              |            |                  |           | -         |
|                           | No           | 125(99.2)  | 89(71.2)         | 36(28.8)  |           |
|                           | Sí           | 1(0.8)     | 0(0.0)           | 1(100.0)  |           |
| Gota                      |              |            |                  |           | -         |
|                           | No           | 125(99.2)  | 88(70.4)         | 37(29.6)  |           |
|                           | Sí           | 1(0.8)     | 1(100.0)         | 0(0.0)    |           |
| Enfermedad_Tiroidea       |              |            |                  |           | -         |
|                           | No           | 122(96.8)  | 85(69.7)         | 37(30.3)  |           |
|                           | Sí           | 4(3.2)     | 4(100.0)         | 0(0.0)    |           |
| anemia                    |              |            |                  |           | 0.503 §   |
|                           | No           | 124(98.4)  | 88(71.0)         | 36(29.0)  |           |
|                           | Sí           | 2(1.6)     | 1(50.0)          | 1(50.0)   |           |
| desnutrición              |              |            |                  |           | -         |
|                           | No           | 125(99.2)  | 88(70.4)         | 37(29.6)  |           |
|                           | Sí           | 1(0.8)     | 1(100.0)         | 0(0.0)    |           |
| Glucocorticoide previo    |              |            |                  |           | 0.068     |
|                           | No           | 24(19.1)   | 21(87.5)         | 3(12.5)   |           |

|                                           |                |                  |                |                 |          |
|-------------------------------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------|
|                                           | Sí             | 18(14.3)         | 14(77.8)       | 4(22.2)         |          |
|                                           | No Sabe        | 84(66.7)         | 54(64.3)       | 30(35.7)        |          |
| Severidad de la enfermedad                |                |                  |                |                 | <0.000   |
|                                           | Moderado       | 88(69.8)         | 81(92.1)       | 7(7.9)          |          |
|                                           | Severo         | 21(16.7)         | 3(14.3)        | 19(85.7)        |          |
|                                           | Crítico        | 17(13.5)         | 5(29.4)        | 12(70.6)        |          |
| Saturación de oxígeno al ingreso(días)**† |                | 86(78.0-91.5)    | 87(83.5-92)    | 72(59-87.5)     | <0.000 ‡ |
|                                           | Mayor 86       | 65(51.9)         | 53(81.5)       | 12(18.5)        | <0.006   |
|                                           | Menor igual 86 | 61(48.4)         | 36(59.0)       | 25(41.0)        |          |
| Tiempo total de tratamiento (días)**      |                | 6 (4-9)          | 7(4-10)        | 4(3-6)          | 0.001 ‡  |
| Estancia Hospitalaria (días)**            |                | 7(4-12)          | 8(5-12)        | 4(3-10)         | <0.002 ‡ |
| Creatinina mg/dl **†                      |                | 0.95(0.78-1.17)  | 0.9(0.76-1.10) | 1.07(0.80-1.44) | 0.012 ‡  |
| PCR mg/dl**†                              |                | 68.2 (34.1-85.5) | 61.3(32.2-85)  | 80.2(50-89.9)   | 0.075 ‡  |
| Ferritina ng/ml**†                        |                | 671.7(465-1029)  | 723.6 ±517.1   | 830.4± 444.4    | 0.442 ¶  |
| Tratamiento con Dexametasona              |                |                  |                |                 | 0.863    |
|                                           | No             | 53 (42.1)        | 37(69.8)       | 16(30.2)        |          |
|                                           | Sí             | 73 (57.9)        | 52(71.2)       | 21(28.8)        |          |

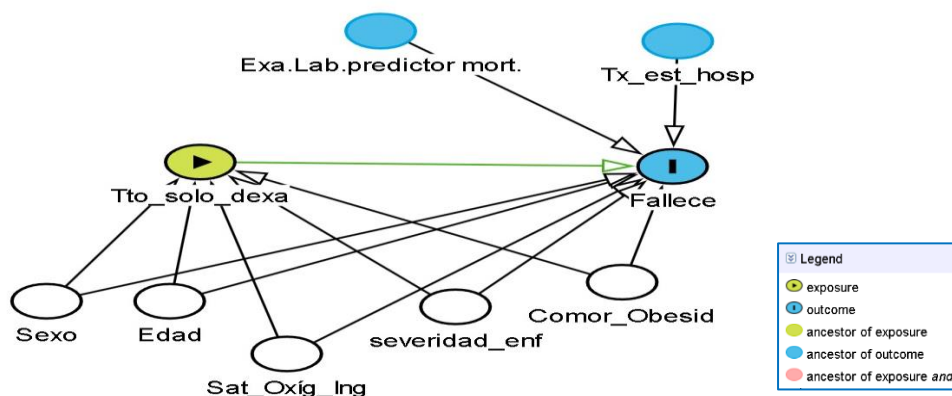
\*Media ± desviación estándar, \*\* Mediana y rango intercuartil

† Algunos variables pueden sumar menos de 194 por datos faltantes.

# Chi-cuadrado, ¶T-student y ‡ U-Mann Withney

§ Prueba exacta de Fisher

**Gráfico 1. Gráfico acíclico dirigido**



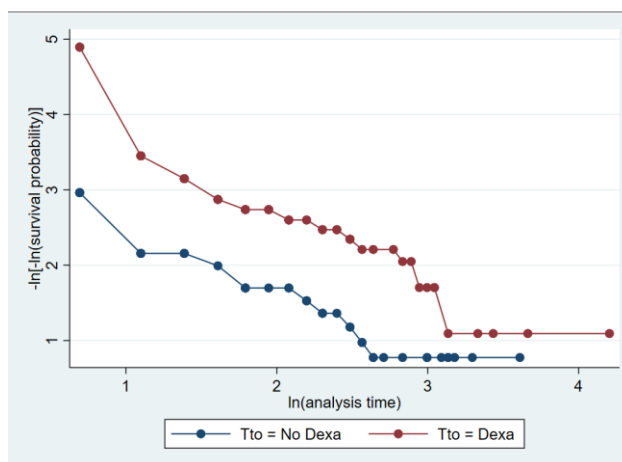
## Pruebas estadísticas adicionales

- Multicolinealidad mediante el factor de inflación de varianza

```
. estat vif
```

| Variable    | VIF         | 1/VIF           |
|-------------|-------------|-----------------|
| edad1       | <b>1.06</b> | <b>0.939448</b> |
| clas_enf    | <b>1.06</b> | <b>0.940103</b> |
| sexo        | <b>1.05</b> | <b>0.956028</b> |
| comorbi1    | <b>1.05</b> | <b>0.956852</b> |
| corticoides | <b>1.02</b> | <b>0.985215</b> |
| Mean VIF    | <b>1.05</b> |                 |

- Supuestos gráficos y estadísticos  
Modelo 1



```
. stphtest, d
```

Test of proportional-hazards assumption

Time function: Analysis time

|             | rho             | chi2        | df | Prob>chi2     |
|-------------|-----------------|-------------|----|---------------|
| 0b.Tto      | .               | .           | 1  | .             |
| 1.Tto       | <b>0.13243</b>  | <b>0.77</b> | 1  | <b>0.3815</b> |
| 0b.edad1    | .               | .           | 1  | .             |
| 1.edad1     | <b>-0.19835</b> | <b>1.84</b> | 1  | <b>0.1747</b> |
| 0b.sexo     | .               | .           | 1  | .             |
| 1.sexo      | <b>-0.05292</b> | <b>0.12</b> | 1  | <b>0.7269</b> |
| 0b.clas_enf | .               | .           | 1  | .             |
| 1.clas_enf  | <b>0.22880</b>  | <b>2.56</b> | 1  | <b>0.1095</b> |
| 2.clas_enf  | <b>0.01136</b>  | <b>0.01</b> | 1  | <b>0.9280</b> |
| Global test |                 | <b>5.08</b> | 5  | <b>0.4058</b> |

Note: Robust variance-covariance matrix used.

## Modelo 2

Test of proportional-hazards assumption

Time function: Analysis time

|             | rho             | chi2        | df       | Prob>chi2     |
|-------------|-----------------|-------------|----------|---------------|
| Tto         | <b>-0.10159</b> | <b>0.41</b> | <b>1</b> | <b>0.5223</b> |
| 0b.edad1    | .               | .           | <b>1</b> | .             |
| 1.edad1     | <b>-0.00467</b> | <b>0.00</b> | <b>1</b> | <b>0.9758</b> |
| 0b.sexo     | .               | .           | <b>1</b> | .             |
| 1.sexo      | <b>0.05359</b>  | <b>0.11</b> | <b>1</b> | <b>0.7400</b> |
| 0b.clas_enf | .               | .           | <b>1</b> | .             |
| 1.clas_enf  | <b>0.12629</b>  | <b>0.69</b> | <b>1</b> | <b>0.4062</b> |
| 2.clas_enf  | <b>-0.01980</b> | <b>0.02</b> | <b>1</b> | <b>0.8936</b> |
| Global test |                 | <b>2.02</b> | <b>5</b> | <b>0.8459</b> |

