



Administración de corticoesteroides en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19

PUNTOS CLAVE

- Existe una amplia divergencia en la literatura científica sobre si los corticoesteroides deben usarse en pacientes con COVID-19, debido a las limitaciones metodológicas en la evidencia disponible.
- No se encuentran datos clínicos que evidencien que el beneficio real se derive de los corticoesteroides en el tratamiento de infección por otros virus respiratorios como: Virus Sincitial Respiratorio, influenza, SARS-CoV, o MERS-CoV.
- La administración de corticoesteroides endovenosos no se asocia con una reducción de la mortalidad dentro de los 90 días, pero se encontró relación con la eliminación retardada de ARN viral por secreciones mucosas del tracto respiratorio superior.
- El uso de corticoides en el contexto de COVID-19, sigue siendo controversial ya que no se observan beneficios que superen a los riesgos, sobre todo la mortalidad.
- Hasta la fecha, en el portal del ClinicalTrial.gov se registran 40 ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de los corticosteroides en la COVID-19.

ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es causada por el SARS-CoV-2 que, produce una enfermedad potencialmente mortal y que en la actualidad representa un importante problema de salud pública¹.

En pacientes con COVID-19 grave se ha descrito la presencia de niveles altos de Interleucina 6 (IL-6) y otras citoquinas proinflamatorias. Este hallazgo, sumado a otros elementos clínicos presentes en los casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha derivado en la hipótesis que un grupo de pacientes con COVID-19 puede presentar síndrome de liberación de citoquinas (CRS)^{2,3}.

La evolución natural del síndrome de liberación de citoquinas en pacientes con COVID-19 sigue investigándose y marcando el conocimiento actual. A pesar de esto, las observaciones clínicas evidencian que cuando la respuesta inmune no puede controlar efectivamente el virus, como en adultos mayores con un sistema inmune debilitado, el SARS-CoV-2 se propaga ampliamente derivando en daño del tejido pulmonar, activando así los macrófagos y granulocitos y conduciendo a una liberación en masa de citoquinas proinflamatorias. La hiperinflamación pulmonar podría estar asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), descrito como una de las principales causas de mortalidad por COVID-19⁴.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

La inflamación y la coagulación alterada observadas en COVID-19 son similares a las del SDRA multifactorial, donde una amplia evidencia ha demostrado la capacidad de prolongar el síndrome de liberación de citoquinas para regular la baja inflamación-coagulación-fibroproliferación y acelerar la resolución de la enfermedad. Además, en la TAC, los hallazgos de opacidades en vidrio esmerilado y hallazgos histológicos de membrana hialina y exudados inflamatorios, son compatibles con la enfermedad pulmonar inflamatoria⁵.

Desde la primera descripción clínica del SDRA, los corticoesteroides son los medicamentos más ampliamente utilizados; por lo que en teoría, el tratamiento con corticoesteroides tendría un papel importante en la supresión de la inflamación pulmonar en la COVID-19⁵.

Un consenso de expertos ha descrito que, en pacientes críticamente enfermos, la inflamación y el daño pulmonar relacionado con citocinas puede causar neumonía rápidamente progresiva, esto asociado a la evidencia sin conclusiones definitivas y debido a los requerimientos clínicos urgentes, se ha propuesto que se deberían seguir las siguientes recomendaciones para el manejo con corticosteroides: 1) los beneficios y el daño se debe ponderar sigilosamente previo al uso de corticosteroides; 2) los corticoesteroides serán usados con cautela en pacientes críticos con neumonía asociada a COVID 19; 3) en pacientes con hipoxemia por enfermedades subyacentes o que se administran corticosteroides rutinariamente por enfermedades crónicas, el uso adicional de corticoesteroides será de cuidado; y 4) la dosis a utilizar debe ser baja o moderada ($\leq 0.5 - 1 \text{ mg / kg / día}$ de metilprednisolona o equivalente) y con duración corta (≤ 7 días)⁶.

A través del presente documento, se pretende exponer los resultados de la evidencia disponible del uso de corticoides en coronavirus y enfermedades similares.

PREGUNTA

¿Se recomienda la administración de corticoides sistémicos en el tratamiento de los pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo por COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, Epistemonikos, MEDLINE a través de PubMed, ClinicalTrial.gov. Se buscaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos y recomendaciones de expertos. Se utilizó la estrategia de búsqueda:

("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus" [MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))) AND ("adrenal cortex hormones" [MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields])

RESULTADOS

Corticoides en enfermedades infecciosas que no son COVID-19:

Una revisión sistemática de 22 ECA (n = 7297 pacientes críticos), comparó la terapia con corticosteroides en dosis bajas versus ninguna terapia en pacientes adultos con shock séptico, e informó que no hay diferencias en mortalidad a corto plazo (RR = 0,98, IC95%: 0,89 - 1,08, P:0.71), mortalidad a largo plazo (RR = 0,96; IC95%: 0,90 - 1,02, P: 0.18) o eventos adversos graves (RR 1,66; IC95%: 1.03 - 2.70, p = 0.04, I²= 78%)⁷.

En un estudio observacional retrospectivo de 309 pacientes críticamente enfermos con MERS, 151 recibieron corticoesteroides. Los corticoesteroides se iniciaron en una mediana de 3.0 días (cuartil 1 [Q1] -Q3, 1.0-7.0) desde la admisión a la UCI. Los pacientes que recibieron corticoesteroides fueron más propensos a recibir ventilación invasiva (141 de 151 [93.4%] frente a 121 de 158 [76.6%]; p <0.0001) y tuvieron una mortalidad bruta mayor

de 90 días (112 de 151 [74.2%] vs 91 de 158 [57.6%]; $p = 0.002$). La terapia con corticoesteroides no presentó significancia estadística con la mortalidad a los 90 días (OR ajustado, 0,75; intervalo de confianza del 95%, 0,52-1,07; $p = 0,12$), pero se asoció con un retraso en la eliminación del ARN del coronavirus MERS (razón de riesgo ajustada, 0.35; IC 95%, 0.17-0.72; $P = 0.005$)⁸.

En el manejo de SARS, un metaanálisis incluyó cuatro estudios que proporcionaron datos concluyentes. El primero, un estudio de casos y controles con pacientes con SARS ($n = 15$) y sin SARS ($n = 30$); en el que todos recibieron corticoesteroides, pero los enfermos recibieron una dosis acumulativa mayor que los que no presentaron la enfermedad (10975 mg de hidrocortisona equivalente frente a 6780 mg; $p = 0 \cdot 017$). El segundo fue un ensayo controlado aleatorio de 16 pacientes con SARS que no se encontraban críticamente enfermos; nueve pacientes se les administró hidrocortisona (una media de $4 \cdot 8$ días [IC 95% $4 \cdot 1-5 \cdot 5$] al inicio de la fiebre) presentaron mayor viremia en la semana 2 y 3 después de la infección que los que fueron administrados solución salina al 0,9% como control. Los dos estudios restantes reportaron diabetes y necrosis avascular como complicaciones asociadas con la administración de corticoesteroides⁹.

Corticoides en COVID-19:

Un metaanálisis¹⁰ que incluyó 5270 pacientes con cualquier infección grave por coronavirus, incluido SARS-CoV-2, incluyó 15 estudios y demostró: que los pacientes críticos tenían más probabilidades de requerir terapia con corticosteroides (RR = 1.56, IC95%: 1.28 – 1.90, $p < 0.001$). Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides se asoció con una mayor mortalidad (RR = 2.11, IC95%: 1.13-3.94, $P = 0.019$), mayor duración de la estadía (diferencia de medias = 6.31, IC95%: 5.26–7.37, $P < 0.001$), una tasa más alta de infección bacteriana (RR = 2.08, IC 95%: = 1.54–2.81, $P < 0.001$) e hipopotasemia (RR = 2.21, IC 95%: 1.07–4.55, $P = 0.032$). El uso de corticoides no se asoció a hiperglucemia (RR = 1.37, IC 95%: =0.68–2.76, $P = 0.376$) ni con hipocalcemia (RR = 1.35, IC 95%: 0.77–2.37, $P = 0.302$).

Otra revisión rápida de 22 estudios observacionales y un ensayo clínico (13,815 pacientes) concluyó: que el uso de corticoides reduce los días de fiebre,

pero no hay diferencia en la mortalidad, estancia hospitalaria o mejoría de inflamación pulmonar. Este estudio alerta del riesgo de coinfecciones por el uso de dosis altas de corticosteroides; no se recomienda el uso rutinario¹¹.

Un estudio de cohorte retrospectivo incluyó 201 pacientes con neumonía confirmada por COVID-19, ingresados en el Hospital Wuhan Jinyintan en China entre el 25 de diciembre de 2019 y el 26 de enero de 2020. Entre los pacientes con SDRA, de los que recibieron tratamiento con metilprednisolona, murieron 23 de 50 (46.0%) pacientes, mientras que de los que no recibieron tratamiento con metilprednisolona, murieron 21 de 34 (61.8%). La administración de metilprednisolona parece haber reducido el riesgo de muerte en pacientes con SDRA (HR, 0.38; IC 95%, 0.20-0.72; $P = .003$)¹².

En un estudio realizado en febrero del 2020, con pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2, incluyó 26 pacientes a los que se les administró metilprednisolona con una dosis de 1-2 mg / kg / día durante 5-7 días. Se observó que los días de disminución de la fiebre, mejoría de saturación de oxígeno, requerimientos de oxigenoterapia y mejoría de los parámetros tomográficos fueron mejores en los pacientes que recibieron corticoides. Se trata de un estudio prospectivo de baja calidad metodológica y validez externa¹³.

Una revisión sistemática¹⁴ de 31 estudios, concluye que no se recomienda usar rutinariamente glucocorticoides en pacientes con COVID-19, pero sugiere que la metilprednisolona podría disminuir la mortalidad en los pacientes más críticos hasta en 62%, basados en un estudio retrospectivo de 137 pacientes de Hubei¹⁵.

La OMS, en la guía manejo clínico de COVID-19, no recomienda administrar rutinariamente corticosteroides endovenosos para el tratamiento de la neumonía viral en un campo diferente a los ensayos clínicos; menciona que dada la falta de efectividad y el posible daño, los corticosteroides de rutina debe evitarse a menos que estén indicados por otra razón¹⁶.

Las recomendaciones de la Society of Critical Care Medicine (SCCM)¹⁷ sugieren el uso de corticoides en:

- Adultos con COVID-19 y shock refractario (dosis bajas de hidrocortisona endovenosa 200 mg por día) – recomendación débil,

evidencia de muy baja calidad.

• Adultos con ventilación mecánica y COVID-19 e insuficiencia respiratoria - sin SDRA (uso de corticoides sistémicos) - Recomendación débil, evidencia de baja calidad.

• Adultos con ventilación mecánica, COVID-19 y con SDRA (uso de corticoides sistémicos sobre no utilizarlos) - Recomendación débil, evidencia de baja calidad.

Se encontraron 40 registros de ensayos clínicos en ClinicalTrial.gov, que incluyen el uso de corticoides solos o en combinación para COVID-19. Veinte y siete todavía están reclutando pacientes y no han incluido resultado parciales todavía. Diez han terminado de incluir pacientes, solo 3 han sido completados. Existe variabilidad en los corticoides empleados como intervención y en las medidas de resultado.

CONCLUSIONES

El uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 es controversial, los resultados aún son heterogéneos en los diferentes estudios, existe variaciones en el tipo y dosis de corticoides administrados para COVID-19 en la literatura revisada y se han reportado efectos adversos a corto y largo plazo derivados del uso de corticoides, sobre todo en dosis altas.

Los beneficios del uso de corticoides en COVID-19 no han superado los riesgos de su administración, sobre todo en mortalidad e infecciones secundarias.

En pacientes con SARS-Cov y MERS-Cov, parece existir una reducción del clearance viral, pero se ha visto una alta tasa de complicaciones y empeoramiento del cuadro ocasionalmente, no hay evidencia que vincule a disminución del aclaramiento viral en pacientes con COVID-19, y es poco probable que tenga un mayor impacto negativo que la propia "tormenta de citoquinas".

Actualmente la Sociedad Americana de enfermedades Infecciosas solo lo recomienda el uso de corticosteroides a través de un ensayo clínico debido a la falta de evidencia de los mecanismos patogénicos de COVID-19.

Las recomendaciones de las sociedades científicas en relación con la administración de corticosteroides en COVID-19, son débiles y condicionales para ciertos pacientes. Podría considerarse en shock séptico refractario o no, pero no rutinariamente.

REFERENCIAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
2. Ministerio de Sanidad Gobierno de España. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información científica - técnica. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>. Published 2020. Consultado junio 12, 2020.
3. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* mayo 2020. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009
4. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
5. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0111. doi:10.1097/CCE.000000000000111
6. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683–684. doi:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
7. Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1003–1016. doi:10.1007/s00134-018-5197-6
8. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757–767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC

ELABORACIÓN

9. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2

10. 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. *J Infect*. 2020;81(1):e13–e20. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.062

11. Lu S, Zhou Q, Huang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. enero 2020:2020.04.17.20064469. doi:10.1101/2020.04.17.20064469

12. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. marzo 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

13. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*. enero 2020: 2020.03.06.20032342. doi:10.1101/2020.03.06.20032342

14. Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med*. 2020;7. doi:10.3389/fmed.2020.00170

15. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025–1031. doi:10.1097/CM9.0000000000000744

16. Organización Mundial de la Salud (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control / WASH. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>. Published 2020. Consultado marzo 30, 2020.

17. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020; 46(5):854–887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5

Dra. Mayra Alejandra Méndez Delgado, Dra. Gilma Valeria Miranda Padilla, Dr. Santiago Evelio Nole Rivilla, estudiantes del posgrado de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

REVISIÓN

Dr. Felipe Moreno-Piedrahita. Especialista en Medicina Familiar y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Dra. Ruth Jimbo. Especialista en Medicina Familiar y Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud.

CONTACTO

Santiago Evelio Nole Rivilla
SENOLE@puce.edu.ec
0995488304