

REPORTE BREVE N° 19

USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 16 de abril del 2020

REPORTE BREVE N° 19:

USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Coronavirus pertenece a la familia de virus coronaviridae, los cuales son virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, que presentan envoltura. En la actualidad se han identificado siete tipos de coronavirus que pueden infectar a humanos, de los cuales, SARS-CoV-2, perteneciente al género betacoronavirus (β -COV) y es el responsable de ocasionar COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), actualmente declarada pandemia (Dondurei et al. 2009; X. Zhao et al. 2020).

A la fecha no se cuenta con una terapia antiviral específica para la infección por SARS-CoV-2, lo cual ocasiona que de manera frecuente muchos de los pacientes infectados desarrollen daño pulmonar agudo y una respuesta infamatoria que puede ocasionar la muerte (Fu, Cheng, y Wu 2020). Existe evidencia que sugiere que el daño pulmonar agudo está asociada a la activación de las células inmunes circulantes, incluyendo células T y las citoquinas que estas producen y que, así, el estadio temprano de daño pulmonar estaría ocasionado por el sistema inmune (Lee, Rhim, y Kang 2020). Por lo tanto, existe la necesidad de evaluar diferentes terapias que puedan ayudar a reducir la respuesta inflamatoria iniciada por SARS-CoV-2.

Con respecto al uso de corticoides, las guías clínicas en el manejo de COVID-19 de la OMS y CDC no los recomienda. No obstante, los corticoides han sido ampliamente usados en otras infecciones respiratorias como SARS, MERS o influenza; y en la actualidad algunos médicos los siguen utilizando en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Así, el objetivo del presente reporte fue evaluar la evidencia con relación al uso de corticoides en el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda manual de guías de práctica clínica cuyo objetivo fuese el manejo y tratamiento de pacientes con COVID-19, realizadas por entidades de salud internacionales, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO por sus siglas en inglés) y los centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés). Además, se llevó a cabo una búsqueda sistemática rápida de la literatura con respecto al uso de corticoides¹ en el tratamiento de pacientes con COVID-19, para ello se ingresó a las principales bases de datos, a través de los motores de búsqueda de PubMed, Cochrane Library y Google Scholar. Asimismo, se amplió la búsqueda de manera manual revisando el listado de referencias bibliográficas de guías o estudios previamente identificados. Por último, debido a lo reciente de la enfermedad y a la necesidad de generación a tiempo real de nueva evidencia, se revisó en la base de datos de medRxiv para identificar artículos científicos que estuviesen en proceso de publicación. Asimismo, se revisó la página web www.clinicaltrials.gov y el *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* de la WHO, para poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

¹ También conocidos como corticosteroides.

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

RESULTADOS.

1. Guías de práctica clínica.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)-actualizada al 3 de abril del 2020².

De manera general, esta guía no emite recomendaciones con respecto al uso de corticoides en el tratamiento de COVID-19. No obstante, en el apartado de enfermedad severa, se concluye que se debe evitar el uso de corticoides a menos que este sea indicado para otras razones tales como exacerbación de la EPOC o debido a shock séptico.

Esta es una guía interina realizada por la CDC, que se va actualizando conforme surge nueva evidencia y está dirigida a clínicos para el cuidado de pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, virus que causa COVID-19.

En esta guía solo se hace mención a los corticoides en la sección de enfermedad severa. Así, se menciona que, si bien en China se ha reportado un amplio uso de corticoides en pacientes con enfermedad severa, el beneficio de su uso no puede basarse en evidencia proveniente de data observacional y estudios no controlados. Por otro lado, en esta guía también se menciona que, por el contrario, existe evidencia para enfermedad de MERS o influenza en donde los pacientes que recibieron corticoides tuvieron una mayor probabilidad de presentar replicación viral prolongada, recibir ventilación mecánica y mayor riesgo de muerte. Por lo tanto, en esta guía se concluye que se debe evitar el uso de corticoides a menos que éstos sean indicados para otras razones tales como exacerbación de la EPOC o debido a shock séptico.

World Health Organization (WHO)-Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected (interim Guidance)-actualizada al 13 de marzo del 2020³.

De manera general, esta guía no recomienda el uso rutinario de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 para el tratamiento de neumonía viral. No obstante, el uso de corticoides puede darse en estos pacientes cuando éstos estén indicados para otras condiciones médicas, tales como exacerbación de asma o EPOC o shock séptico.

Esta guía es la segunda versión de la guía originalmente adaptada de “*Clinical management of severe acute respiratory infection when MERS-CoV infection is suspected*”⁴ y está dirigida a clínicos encargados del cuidado de pacientes con infección respiratoria aguda severa cuando se sospecha de infección por SARS-

² Disponible en el enlace web: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

³ Disponible en el enlace web: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

⁴ Disponible en el enlace web: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/en/

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

CoV-2, con la finalidad de fortalecer el manejo clínico de estos pacientes y proveer una guía actualizada.

Con respecto a las intervenciones, esta guía las clasifica como: 1) “hacer”, en la cual se considera que la intervención es de beneficio (fuerte recomendación) o la intervención está declarada como mejor práctica; 2) “no hacer”, donde se conoce que la intervención causa daño y 3) “considerar”, donde la intervención puede ser de beneficio en algunos pacientes (recomendación condicional) o cuando se debe tener cuidado al momento de considerar la intervención.

Así, en el apartado 11 de esta guía se hace mención con respecto a corticoides en terapias adyuvantes para pacientes con COVID-19. Esta intervención está categorizada como “no hacer”, especificando que, fuera de un uso en ensayos clínicos, no debería darse corticoides sistemáticos de rutina para el tratamiento de la neumonía viral.

Esta recomendación se hace en base a tres observaciones principales:

- 1) Existen estudios (dos estudios observacionales (Arabi et al. 2018; Delaney et al. 2016), una revisión sistemática (Stockman, Bellamy, y Garner 2006), y una revisión Cochrane(Lansbury et al. 2019)) con respecto al uso de corticoides en pacientes con SARS, influenza y MERS donde no se observó beneficios en sobrevida, por el contrario, se observaron posibles daños. Así, debido a la falta de efectividad y al posible daño, se considera que el uso rutinario de corticoides debe ser evitado a menos que éstos estén indicados para otras condiciones médicas, tales como exacerbación de asma o EPOC o por shock séptico. Por último, se menciona que debe realizarse un análisis de riesgo-beneficio para cada paciente.
- 2) Existe una guía de práctica clínica actual, la cual, basada en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados, realiza una recomendación condicional de uso de corticoides para todos los pacientes que presentan sepsis, incluyendo shock séptico. Por lo tanto, los clínicos deben considerar el balance del uso de corticoides en pacientes con covid-19 que presenten sepsis, considerando la pequeña potencial reducción de la mortalidad y el retraso del aclaramiento viral de coronavirus en el tracto respiratorio, como se ha observado en pacientes con MERS. De ser prescrito el uso de corticoides, es necesario monitorizar y tratar posibles trastornos hormonales y metabólicos. Para pacientes embarazadas WHO recomienda el uso de corticoides prenatales en pacientes con riesgo de nacimiento pretermo entre la semana 24 y 34 de gestación cuando no hay evidencia clínica de infección de la madre y el cuidado del niño son adecuados. No obstante, se considera que de presentar COVID-19 moderado los beneficios de su uso de corticoides también podrían superar los daños, no obstante, esto debe evaluarse para cada paciente.
- 3) WHO está priorizando la evaluación de terapias y vacunas a través de ensayos clínicos, dentro de las cuales se considera la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de corticoides.

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

2. Revisiones sistemáticas y otras revisiones.

Cochrane iberoamérica- ¿Está justificado el uso de corticoesteroides en el manejo de pacientes con COVID-19?- Respuestas COVID-19, actualizado el 8 de abril del 2020⁵.

Cochrane Iberoamericano, dentro de su sección de recursos, cuenta con “Evidencias COVID-19”, un recurso que ofrece información de relevancia con respecto a COVID-19. Así, dentro de este se encuentran las “respuestas rápidas”, las cuales son, tal y como se describe: “revisiones rápidas de la literatura que permiten responder preguntas prioritarias, a nivel local o global, a partir de otros productos de transferencia del conocimiento existentes o cuando es necesario, de estudios primarios”.

Así, en este documento se hace una revisión rápida de la evidencia para poder contestar a la siguiente pregunta” ¿Está justificado el uso de corticosteroides en el manejo de pacientes con COVID-19?

En resumen, los autores de esta revisión presentan tres mensajes clave:

- 1) A la fecha no se dispone de estudios fiables que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los corticoides en pacientes con COVID-19.
- 2) Existen estudios con respecto al uso de corticoides realizados para otras infecciones vírales, tales como, SARS, MERS e influenza; cuyos resultados son contradictorios y en algunos casos proviene de estudios que están sujetos a múltiples sesgos. A pesar de estas limitaciones, la mayoría de dichos estudios destaca que el uso de corticoides presenta efectos no deseados para el paciente.
- 3) A pesar de la evidencia mencionada, algunas sociedades científicas han definido situaciones en las que se puede utilizar el tratamiento con corticoides para disminuir la respuesta inflamatoria descontrolada ocasionada por el virus SARS-CoV-2, no obstante, no existe unanimidad en las propuestas de uso mencionadas.

Metodología de la revisión rápida

Los autores realizaron una búsqueda en PubMed utilizando la siguiente estrategia: SARS CoV*[tiab] OR COVID 19[tiab] OR COVID19[tiab] OR coronavirus disease[ti] OR novel coronavirus[ti] OR novel 2019 coronavirus[ti] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[nm] OR "COVID-19"[nm]) AND (corticosteroid*[tiab] OR glucocorticosteroid*[tiab] OR steroid*[ti]). La búsqueda se ha completado con una consulta al Cochrane's COVID-19 Study Register y el listado de referencias de los estudios relevantes.

⁵ Disponible en el enlace web: <https://es.cochrane.org/es/%C2%BFest%C3%A1-justificado-el-uso-de-corticoesteroides-en-el-manejo-de-pacientes-con-covid-19>

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Resultados presentados

En esta revisión realizada por Cochrane Iberoamericano se rescata el estudio de (C. D. Russell, Millar, y Baillie 2020), el cual también ha sido identificado, incluido y descrito más adelante en el presente reporte breve. Brevemente, en este estudio, tal como lo mencionan en el documento Cochrane Iberoamericano, se recopiló evidencia con respecto al uso de corticoides en pacientes con afectación pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria aguda por otros coronavirus, como MERS o SARS; o por influenza. Los estudios incluidos en dicho artículo sugirieron a Russell, Milar y Baillie 2020, que el uso de corticoides no suponía un beneficio en pacientes con infección respiratoria ocasionada por MERS o SARS o por influenza y así dichos autores mencionan de manera general que, de igual manera, no existirían motivos para esperar que los pacientes infectados con SARs-CoV-2 se beneficien del uso de corticoides y que, por el contrario, éstos pueden ocasionar más daño que beneficio. Por lo tanto, concluyen que el tratamiento con corticoides, fuera de su uso en ensayos clínicos, no debería ser usando en el tratamiento de afectación pulmonar o shock ocasionado por SARS-CoV-2.

No obstante, como mencionan en el documento de Cochrane Iberoamericano, el artículo de Russell, Milar y Baillie 2020 fue criticado debido a las limitaciones de los estudios incluidos en su revisión, las cuales incluyen la falta de control de variables confusoras o la posibilidad de sesgo de selección de alguno de los artículos, así como sesgo de selección al momento de incluir los artículos en la revisión, puesto que no se incluyeron estudios donde se vieran resultados opuestos a los presentados en el artículo de Russell, Milar, y Baillie 2020. Así, los autores que critican dicho estudio mencionan otros artículos donde sí se observa beneficios en el uso de corticoides en pacientes con infección por SARS, influenza, y neumonía adquirida en la comunidad (Chen et al. 2006; Li et al. 2017)(Siemieniuk et al. 2015). Estos autores presentaron una carta al editor con respecto a la publicación de Russell, Milar, y Baillie 2020, la cual también fue identificada e incluida en la revisión rápida del presenta reporte breve, respectivamente.

Así, el artículo de Cochrane Iberoamericano menciona que “la ausencia de estudios en pacientes con COVID-19 no permite concluir con certeza el impacto del uso de corticosteroides y que es necesario esperar la publicación de los múltiples ensayos clínicos en marcha”. De hecho, en esta revisión de Cochrane iberoamericano, tal como se menciona en su metodología, se realizó una búsqueda en el registro de Cochrane de estudios COVID-19, en el cual identificaron seis ensayos clínicos sobre el uso de corticoides en pacientes con COVID-19. De estos seis ensayos mencionados, cinco también se habían identificado e incluido en la sección de ensayos clínicos del presente reporte breve. Adicionalmente, en esta revisión de Cochrane Iberoamericano se identificó el ensayo clínico *Prolonged Low Doses of Methylprednisolone for Patients With COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome* con ID NCT04323592, el cual no había sido previamente identificado en el presente reporte breve. Dicho ensayo fue registrado el 26 de marzo del 2020 y se encuentra en el periodo de reclutamiento.

Por último en este documento, Cochrane Iberoamericano menciona las recomendaciones propuestas por la Sociedad Científica China Torácica, la *American Thoracic Society* y la *Surviving Sepsis Campaign*, esto debido a que existen muchos clínicos, que pese a la evidencia contradictoria observada en otras infecciones respiratorias, consideran que los corticoides podrían atenuar la respuesta

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

inflamatoria descontrolada que el virus de COVID-19 ocasiona en algunos pacientes luego de la primera fase de la infección, en un periodo donde el tratamiento no inhiba la respuesta inmunológica.

Así, el documento de Cochrane Iberoamericano indica que la Sociedad Científica China, con respecto al uso de corticoides en COVID-19, menciona: i) la necesidad de valorar el balance riesgo-beneficio antes de ofrecer el tratamiento; ii) que su uso debe limitarse a pacientes que presenten hipoxemia o que usualmente utilizan corticoides para alguna enfermedad crónica de fondo, así como a pacientes adultos con confirmación por PCR de la infección, con evolución sintomática rápida durante 10 días y diagnóstico de neumonía por imágenes, con SPO₂ igual o menor a 93% o dificultad respiratoria; iii) que exista precaución en pacientes con ciertas afecciones, tales como diabetes o hipertensión, entre otras y iv) que el tratamiento debería darse en dosis bajas o moderadas (i.e., dosis de metilprednisolona entre 0,5 y 1 mg/kg al día o equivalente) con una duración máxima de siete días.

Es de notar que este es un resumen realizado por Cochrane Iberoamericano con respecto al conceso de expertos (J. P. Zhao et al. 2020) cuyo idioma original esta en chino. Para revisar el artículo original en chino se utilizó un traductor automatizado, en contraste a lo descrito por Cochrane Iberoamericano. Así, hay que tener cautela con la veracidad de la información descrita, pues no se cuenta con una traducción oficial.

Por otro lado, el documento de Cochrane Iberoamericano también indica que la *American Thoracic Society* (Wilson et al. 2020) no formula recomendaciones a favor ni en contra del uso de corticoides debido a que no se ha llegado a un consenso necesario ya que la evidencia identificada a la fecha es contradictoria.

Por último, en el documento de Cochrane Iberoamericano también se indica que la *Surviving Sepsis Campaign* (Alhazzani et al. 2020) para pacientes con COVID-19, i) se sugiere⁶ el uso de dosis bajas de corticoides en adultos con choque séptico refractario (i.e., hidrocortisona en dosis diarias de 200 mg administrada en infusión o en dosis intermitentes), siendo esta recomendación débil y con evidencia de baja calidad; ii) no se sugiere el uso rutinario de corticoides en pacientes adultos con COVID-19, en ventilación mecánica e insuficiencia respiratoria, sin síndrome de dificultad respiratoria aguda, esta recomendación es débil y con evidencia de baja calidad; por último, iii) se sugiere utilizar de manera rutinaria corticoesteroides sistémicos en adultos con COVID-19, en ventilación mecánica, con síndrome de dificultad respiratoria aguda, esta recomendación es débil y realizada con evidencia de baja calidad; es de notar que en esta última sugerencia existe desacuerdo por parte del panel de expertos puesto que si bien la mayoría está de acuerdo con esta sugerencia, debido a la muy baja calidad de la evidencia, algunos expertos prefirieron no realizar una recomendación hasta que se contara con evidencia de mayor calidad.

⁶ Recomendación débil

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting?(B. Russell et al. 2020)⁷.

Esta es una comunicación rápida cuyo objetivo fue recoger información disponible en artículos publicados con la finalidad de identificar evidencia con respecto a las declaraciones de que el uso de AINES y corticoides puede exacerbar los síntomas en pacientes con COVID-19.

En esta comunicación rápida los autores concluyen con respecto al uso de corticoides que existe cierta evidencia con respecto a un beneficio en su uso si estos son utilizados en la fase temprana aguda de la infección. No obstante, mencionan que esta evidencia no es específica para COVID-19. De hecho, mencionan que actualmente la OMS no recomienda el uso de corticoides en infecciones virales ya que en algunos casos puede producirse linfocitopenia o aumentar la respuesta pro-inflamatoria, lo cual empeoraría la condición del paciente. Finalmente, los autores mencionan que se debe tener cautela hasta que se cuente con mayor evidencia específica para COVID-19.

Así, los autores de esta comunicación realizaron una búsqueda de la literatura a través de Ovid MEDLINE con relación al uso de AINES o corticoides en COVID-19. Se identificaron 13 estudios, dentro de los cuales la mayoría fueron con relación a SARS-CoV del 2002 (SARS). Debido a que este estudio tuvo como objetivo evaluar el uso tanto de AINES como de corticoides y el objetivo del presente reporte breve es solo con relación al uso de corticoides. En comunicación rápida se describe solo la evidencia identificada con respecto al uso de éstos últimos. En general, con respecto al uso de corticoides se menciona que los autores identificaron desenlaces positivos en particular con referencia al virus SARS-CoV (SARS) donde se hizo un gran uso de los corticoides debido a su capacidad de modular la respuesta inflamatoria. Así, se menciona que en estudios realizados en humanos se observó que el uso de corticoides resultaba efectivo en la disminución del daño inmunopatológico. No obstante, Russel et al., 2020 menciona las preocupaciones en torno al posible rebote viral y a la asociación de su uso con eventos adversos, los cuales incluyeron síndrome de distrés respiratorio agudo. Es de notar que toda la evidencia detrás de lo descrito por B Russel et al., 2020 proviene de estudios realizados en SARS-CoV (SARS) no SARS-CoV-2 (virus que produce COVID-19) o son estudios pre-clínicos, previos al brote de SARS-CoV-2.

Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury(C. D. Russell, Millar, y Baillie 2020).

En este estudio los autores mencionan que no existe motivo para esperar que pacientes con infección por SARS-CoV-2⁸ se beneficien del uso de corticoides, por el contrario, los autores consideran que es más probable que el uso de éstos ocasione daño. Por lo tanto, los autores concluyen que, fuera de su uso en ensayos clínicos, los corticoides no se deberían de usar en el tratamiento de pacientes con afección pulmonar o shock a causa de infección por SARS-CoV-2.

⁷ Es de notar que este autor es B. Russel, diferente al autor de C. D. Russel Millar, y Baillie 2020.

⁸ Inicialmente llamado 2019-nCoV

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Este artículo tuvo como objetivo discutir los desenlaces clínicos del uso de corticoides en brotes de coronavirus o similares, esto con la finalidad de entender la evidencia detrás del riesgo o del beneficio del uso de corticoides en pacientes con COVID-19, ya que a la fecha la guía interina de manejo clínico para infección respiratoria severa aguda cuando hay sospecha de SARS-Cov-2, realizada por la OMS (la cual se describe en la sección de guías de práctica clínica del presente reporte breve) realiza una recomendación en contra del uso de corticoides para pacientes con COVID-19, a menos que sea indicados por otro motivo. Esta recomendación en contra se hace a pesar de que los corticoides fueron ampliamente usados en otros brotes de coronavirus como SARS y MERS, y siguen siendo utilizados actualmente para COVID-19. Así, este artículo incluyó evidencia con respecto al uso de corticoides en SARS, MERS, e influenza.

Evidencia considerada

Con respecto a MERS, se incluyó un estudio observacional retrospectivo (Arabi et al. 2018), en cual describen que de un total de 309 pacientes adultos con enfermedad crítica por MERS, el 49% recibió corticoides (mediana de dosis de hidrocortisona 300mg/día y equivalentes para metilprednisolona, dexametasona y prednisolona). En dichos pacientes hubo una mayor probabilidad de que se requiriera ventilación mecánica, vasopresores y terapia de reemplazo renal. Luego de ajustar por sesgo de indicación y tiempo inmortal los autores concluyeron que no había diferencias en mortalidad a los 90 días, pero que sí había asociación con un retraso en el aclaramiento viral en las secreciones del tracto respiratorio. Sin embargo, se menciona que la validez interna de este estudio se vio disminuida debido a la misma naturaleza de su diseño, que no permite ajustar o balancear posibles confusores no medidos.

Con respecto a SARS, se incluyó una revisión sistemática con meta-análisis (Stockman, Bellamy, y Garner 2006) con respecto al tratamiento de pacientes con SARS. En este estudio se incluyeron 15 artículos que evaluaron el uso de corticoides en pacientes, de los cuales 13 fueron considerados inconclusos, dado que no fueron informativos con respecto a la toma de decisión sobre la eficacia del tratamiento, por distintos motivos, entre los cuales se incluye que no hubiera grupo control, que los resultados no fueran reportados de manera adecuada, que el régimen de tratamiento no fuera consistente, etc. De dichos estudios, en un estudio no aleatorizado ni controlado se observó una mejora luego de una semana de tratamiento con corticoides. Por último, dos estudios mostraron posible daño debido al reporte de algún evento adverso al tratamiento (lo que es consistente con los eventos adversos reportados previamente con el uso de corticoides en otras condiciones). Adicionalmente, se evaluaron 14 reportes en la literatura china de los cuales 12 fueron considerados inconclusos y 2 presentaron posible daño. Finalmente, con respecto a pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, se encontraron tres ensayos clínicos que evaluaron el uso de corticoides en la mortalidad. En dos de esos tres estudios, el uso de altas dosis de metilprednisolona no fue efectivo para síndrome de distrés respiratorio agudo temprano y solo en un ensayo clínico aleatorizado, donde se usó un régimen de dosis bajas de metilprednisolona, reducido luego de dos semanas, se observó posible evidencia de mejora del síndrome. Es de notar que este detalle no se presenta en el artículo de C. D. Russell, Millar, y Baillie 2020. Esta información se obtuvo del estudio original previamente

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

citado. En el artículo de C. D. Russell, Millar, y Baillie 2020 solo se menciona que cuatro estudios proveyeron de data concluyente y todos indicaron daño.

Con respecto a influenza, se incluyó una revisión sistemática con meta-análisis con respecto al efecto de corticoides en la mortalidad de pacientes con neumonía por influenza (Ni et al. 2019). Los autores de dicho estudio concluyen que, en pacientes con neumonía, ocasionada por influenza, el uso de corticoides se asoció con una alta mortalidad, lo mismo se reporta en el estudio de C. D. Russell, Millar, y Baillie 2020.

Finalmente, en el estudio de C. D. Russell, Millar y Baillie 2020 se menciona el posible beneficio en el uso corticoides para el tratamiento de shock severo, no obstante, solo cuando éste es consecuencia de un aumento en la presión intratorácica durante ventilación invasiva y no a causa de vasoplejía, por lo tanto, en el contexto de infección respiratoria es poco probable que el uso de corticoides sea de benéfico.

On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia (Shang et al. 2020).

Esta carta se escribió en respuesta a la publicación de C. D. Russell, Millar y Baillie 2020. Así en este documento, a diferencia de lo mencionado por el artículo de C. D. Russell, Millar y Baillie, los autores citan estudios donde sí se ha visto beneficio en el uso de corticoides para otras infecciones respiratorias.

Esta es una carta al editor donde se presenta una respuesta al artículo publicado por C. D. Russell, Millar, y Baillie 2020, por parte de clínicos de China, los cuales tienen una perspectiva diferente. En esta carta se mencionan las limitaciones de los estudios incluidos en su artículo, los cuales al ser en su gran mayoría estudios observacionales estarían sujetos a sesgos de selección y a posibles variables confusoras, lo cual podría estar contribuyendo a encontrar un aumento en la mortalidad de los pacientes que utilizan corticoides. De igual modo cuestionan la interpretación realizada a la revisión sistemática que evaluó los diferentes tratamientos en pacientes con SARS (Stockman, Bellamy, y Garner 2006), la cual de hecho también es cuestionada en el presente reporte breve, puesto que a la hora de corroborar la información con el artículo original de Stockman, Bellamy y Garner 2006, se observa que esta no es consistente con lo reportado por C. D. Russell, Millar y Baillie 2020.

Además, en esta carta se mencionan estudios donde sí se observa beneficio en el uso de corticoides a bajas dosis (Chen et al. 2006; Li et al. 2017; Siemieniuk et al. 2015). Por ejemplo, mencionan una cohorte de 401 pacientes con SARS donde se ha observado reducción en la mortalidad y disminución en el tiempo de estadía en el hospital en pacientes con enfermedad crítica que recibieron corticoides, sin que éstos ocasionaran infecciones secundarias o complicaciones. Asimismo, mencionan una cohorte de 2141 pacientes con neumonía por influenza A de 407 hospitales de China, donde se observó una reducción de mortalidad en pacientes con un índice de oxígeno por debajo de 300 mm Hg. Asimismo, citan una revisión sistemática con respecto a neumonía adquirida en la comunidad, donde se sugiere que el uso de corticoides podría disminuir el riesgo de mortalidad y la necesidad de uso de ventilación mecánica.

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Finalmente, los autores de esta carta concuerdan que existen limitaciones con respecto a la evidencia disponible a la fecha y por lo tanto, el uso de corticoides es controversial. Asimismo, reconocen los posibles riesgos asociados a altas dosis de corticoides para el tratamiento de pacientes con neumonía por SARs-CoV-2. Sin embargo, consideran que, en pacientes en estado crítico, una gran inflamación y daño a los pulmones mediado por citoquinas puede causar una neumonía rápidamente progresiva. Así, en esta carta hacen mención al consenso de expertos de la Sociedad China del Tórax, el cual fue descrito en el documento de Cochrane Iberoamericano, donde se establecen recomendaciones sobre a qué pacientes y a qué situaciones se debe limitar el uso de corticoides en COVID-19. De igual manera, concluyen que hay necesidad de que se realicen ensayos clínicos aleatorizados debido a las limitaciones y contradicciones de la evidencia actualmente disponible, así como debido a la falta de evidencia sólida con respecto al uso de corticoides de manera específica para pacientes con COVID-19. No obstante, los autores recomiendan el uso de cursos cortos de bajas a moderadas dosis de corticoides usados de manera prudente en pacientes en estado crítico.

3. Ensayos clínicos.

No se han identificado artículos publicados donde se reporten los resultados del uso de corticoides en pacientes con COVID-19 provenientes de ensayos clínicos. No obstante, en el registro de [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) y [ICTRP](https://www.ictrp.org) se registran a la fecha los siguientes ensayos clínicos con respecto al uso de corticoides en pacientes con COVID-19 (ninguno presenta resultados):

- **ID: NCT04329650**- *Efficacy and Safety of Siltuximab vs. Corticosteroids (methylprednisolone) in Hospitalized Patients With COVID19 Pneumonia.*

Estudio registrado el 31 de marzo del 2020, aún no se empieza el reclutamiento.

- **ID: NCT04331054** - *Protective Role of Inhaled Steroids for Covid-19 Infection.*

Estudio registrado el 29 de marzo del 2020, aún no se empieza el reclutamiento.

- **ID: ChiCTR2000030481** - *The clinical value of corticosteroid therapy timing in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a prospective randomized controlled trial.*

Estudio registrado el 03 de marzo del 2020, en reclutamiento.

- **ID: NCT04273321**- *Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19.*

Tratamiento con metilprednisolona, estudio registrado el 15 de febrero del 2020, en reclutamiento.

- **ID: ChiCTR2000029656** - *A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of low-dose corticosteroids in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19).*

Tratamiento con metilprednisolona, registrado el 09 de febrero del 2020, aún no empieza el reclutamiento.

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- **ID: NCT04327401** - *COVID-19-associated ARDS Treated With dexamethasone: an Open-label, Randomized, Controlled Trial: CODEX (Alliance Covid-19 Brasil III).*

Estudio registrado el 31 de marzo del 2020, aún no inicial el reclutamiento.

- **ID: NCT04325061** - *Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients With ARDS Caused by COVID-19.*

Estudio registrado el 27 de marzo del 2020, ya inicio el reclutamiento.

- **ID: NCT02735707** - *Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community- Acquired Pneumonia.*

Tratamiento con hidrocortisona, error en fecha de registro, ya inició reclutamiento.

- **ID: NCT04343729** - *Efficacy and Safety of Injectable Methylprednisolone Sodium Succinate in the Treatment of Patients With Signs of Severe Acute Respiratory Syndrome Under the New Coronavirus (SARS-CoV2): a Phase IIb, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial.*

Estudio registrado el 13 de abril del 2020, aún no empieza reclutamiento.

4. Estudios observacionales.

Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Zha et al. 2020, 19).

En este estudio no se encuentran diferencias en desenlaces clínicos de relevancia entre pacientes que recibieron corticoides y los que no. Solo se observó que los pacientes con hepatitis crónica B tuvieron una media de tiempo de aclaramiento viral mayor en comparación a los que no presentaron dicha comorbilidad.

El objetivo de este estudio observacional fue evaluar la eficacia del tratamiento con corticosteroides en pacientes con enfermedad por COVID-19 en los dos hospitales de la provincia de Anhui, China, diseñados específicamente para el cuidado de pacientes con COVID-19. Se incluyó un total de 31 pacientes con COVID-19 confirmado por RT-PCR admitidos en los hospitales entre el periodo del 24 de enero al 24 de febrero de 2020. El desenlace primario fue el tiempo de aclaramiento viral, confirmado mediante pruebas secuenciales de RT-PCR; se definió aclaramiento cuando al menos dos pruebas consecutivas fueron negativas. Por otro lado, los desenlaces secundarios incluyeron tiempo de recuperación clínica, definido por los clínicos valorando resultados de laboratorio, manifestaciones clínicas y resultados radiológicos; y tiempo de estadía en el hospital. Se consideró en el grupo de uso de corticoides si el paciente al menos recibió una dosis de corticoides durante su estadía en el hospital.

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

La mediana de edad de los pacientes fue de 39 años (RIQ: 32-54), el 64% fueron hombres. Con respecto a las comorbilidades, siete pacientes tenían hipertensión, dos hepatitis B, uno tenía diabetes, uno tenía enfermedad coronaria y dos tenían historia de ser fumadores. Al momento de admisión todos los pacientes fueron clasificados con enfermedad sintomática moderada, solo cuatro presentaron disnea y uno presentó síndrome de distrés respiratorio agudo. Por otro lado, 29 de 31 pacientes al momento de admisión tenían neumonía según imagenología, 20 de ellos con compromiso bilateral.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con lopinavir/ritonavir e interferón alfa por inhalación, adicional a ello cinco pacientes recibieron umifenovir y 14 pacientes recibieron moxifloxacino en monoterapia como medida profiláctica. Con respecto a los corticoides, 11 de los 31 pacientes con COVID-19 recibieron tratamiento con corticoides (40mg de metilprednisolona una o dos veces al día) este tratamiento se administró dentro de las 24 primeras horas de admisión y luego por una mediana de 5 días (RIQ: 4.5-5). Se observaron algunas diferencias entre las características de los pacientes que recibieron corticoides en comparación con los que no. Así, los pacientes que recibieron corticoides presentaron una mayor temperatura corporal al momento de admisión, reportaron de manera más frecuente síntomas clínicos, incluidos mialgia, fatiga y tos, y además presentaron una mediana de los niveles de proteína C reactiva mayor y una mediana menor en el conteo de linfocitos. Por último, todos los pacientes que recibieron corticoides presentaban compromiso bilateral según imagenología.

La mediana de tiempo de aclaramiento viral para el total de pacientes (n=31) fue de 14 días (RIQ: 12-16, rango de 7-26 días), la mediana de duración de síntomas fue de 7 días (RIQ: 5-10). No se observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a dichas variables. La única diferencia que se observó fue de un análisis no pre-especificado con respecto al subgrupo de pacientes que tenían hepatitis B crónica, en quienes se observó un aclaramiento viral más prolongado en comparación de los que no presentaban dicha comorbilidad.

Se realizó un modelo de COX asumiendo riesgos proporcionales, en el cual no se observó diferencias entre el grupo que recibió corticoides y el que no con respecto a ninguna de las variables de interés: tiempo de eliminación del virus (cociente de riesgos [HR], 1.26; IC 95%, 0.58–2.74; valor p=0.55), duración de la estancia hospitalaria (HR, 0.77; IC 95%, 0.33–1.78; valor p=0.54), duración de los síntomas (HR, 0,86; IC 95%, 0,40–1,83; valor p=0.70).

Tal como lo mencionan los mismos autores de este estudio, existen varias limitaciones que disminuyen la validez de los resultados, tales como el pequeño tamaño muestral, el diseño observacional en el cual existen confusores que no puede ser controlados. Por último, este estudio solo incluyó pacientes con enfermedad moderada, de los cuales solo un paciente presentó el síndrome de distrés respiratorio, con lo cual no es posible generalizar estos resultados a la población de pacientes con COVID-19 que presenta síndrome de distrés respiratorio agudo.

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China⁹

Este estudio aún no ha sido publicado, por lo tanto, hay que tener cautela con los resultados reportados puestos ya que éstos podrían aun ser modificados.

Los autores de este estudio concluyen que la aplicación temprana, a bajas dosis y a corto plazo de corticosteroides en pacientes con neumonía grave por COVID-19, se asocia a una mejora más rápida de los síntomas clínicos y la resolución de imágenes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de los corticosteroides en el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19. Este estudio fue retrospectivo, incluyendo un total de 46 pacientes hospitalizados con neumonía grave ocasionada por COVID-19 (según diagnóstico por RT-PCR) en el Hospital Wuhan, los cuales fueron admitidos durante el periodo del 20 de enero al 25 de febrero del 2020. Se clasificaron como caso severo de neumonía si el paciente presentaba alguno de los siguientes criterios: i) distrés respiratorio con una tasa de respiración de igual o más a 30 respiraciones por minuto ii) saturación media de oxígeno de 93% o menos durante reposo; iii) presión parcial de oxígeno en sangre arterial entre concentración de oxígeno menos o igual a 300mm Hg de 1mmHg o 0.133kPa; iv) tener otras condiciones como ser mayor de 60 años, complicaciones de hipertensión diabetes, enfermedad coronaria, cáncer, síndrome cardiopulmonar, enfermedad pulmonar estructural o estar inmunosuprimido.

Los 46 pacientes recibieron terapia de oxígeno, terapia antiviral, inmunopotenciadores, terapia anti-bacterial, soporte nutricional y de alivio para la tos y eliminación de flema. Adicional a ello, 26 recibieron una dosis muy baja de corticoides (i.e., metilprednisolona de 1-2mg/kg/día por 5 a 7 días vía intravenosa). La dosis y la duración del uso de corticoides fue específica según las manifestaciones clínicas de cada paciente. No se observaron diferencias en edad, sexo, comorbilidades, parámetros clínicos o de laboratorio entre los pacientes que recibieron corticoides y los que no. Del total de muertes observadas (n=3), dos ocurrieron en el grupo que recibió corticoides y uno en el grupo que no recibió corticoides. Por otro lado, del total de pacientes que ingresó con fiebre (n=27) 15 estuvieron en el grupo que recibió corticoides. Así, se observó que el promedio de días requeridos para no presentar fiebre fue significativamente más corto en los pacientes que recibieron corticoides (2.06 ± 0.28 vs. 4.39 ± 0.70 ; valor $P=0.010$). La mediana de SpO2 en reposo fue similar entre ambos grupos (todos recibieron terapia con oxígeno). Sin embargo, se observó que los pacientes que no recibieron corticoides tuvieron un intervalo significativamente más largo de uso de oxígeno (8.2 días; RIQ 7.0-10.3 en comparación a 13.5 días; RIQ 10.3-16; valor $p<0.001$). Finalmente, con respecto al TC de tórax, la resolución de imágenes fue significativamente mejor en pacientes con administración de corticoides al día 7 y al día 14.

Existen múltiples limitaciones en este estudio, tal como lo mencionan los mismos autores, debido principalmente al diseño de este, el cual resta validez interna y

⁹ Disponible en el enlace web: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

externa a los resultados. Además, no se evaluaron desenlaces a mediano y largo plazo, ni se continuó con el seguimiento una vez dado de alta a los pacientes.

Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19¹⁰.

Este estudio aún no ha sido publicado, por lo tanto, hay que tener cautela con los resultados reportados puestos que estos podrían aun ser modificados.

No se ha encontrado diferencias en la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 que usaron dosis bajas de corticoides, con lo cual los autores sugieren que se podría hacer un uso prudente de los mismos cuando este sea necesario. No obstante, sí se observó un efecto de dosis-respuesta, en donde al aumentar la dosis de corticoides también se aumentó la probabilidad de muerte, por lo tanto, los autores mencionan estar en contra del abuso de éstos.

Este fue un estudio con dos partes, la primera una cohorte retrospectiva y la segunda un caso control pareado.

Se incluyó a pacientes con COVID-19 confirmados admitidos desde el 25 de enero hasta el 25 de febrero del 2020 en un hospital de Wuhan, China. Los pacientes seleccionados debían tener historia clínica completa, al menos 20 años de edad, enfermedad crítica y haber sido tratados con agentes antivirales. Se definió enfermedad crítica, como aquellos pacientes que fueron admitidos a cuidados intensivos y requerían de ventilación mecánica o que presentaran síndrome de distrés respiratorio o sepsis con disfunción aguda de algún órgano. Así, se seleccionó un total de 244, en los cuales se evaluó mortalidad al día 28 desde admisión, según uso de corticoides o no.

De los 244 pacientes elegibles, la mediana de edad fue de 62 años (RIQ: 50-71) y 52% fueron hombres, todos los pacientes habían recibido terapia antiviral y el 62% (n= 151) recibió además corticoides (todos los tipos de corticoides recibidos se midieron con relación a la dosis equivalente de hidrocortisona de 100-800mg/día). La mediana de duración de tratamiento con corticoides fue de 8 días (RIQ:4-12). De las características basales medidas, se observó una mayor proporción de pacientes con disfunción multiorgánica en el grupo que recibió corticoides. Se realizó un análisis de múltiples variables ajustado por variables asociadas a mortalidad y usando puntajes de propensión, en el cual se vio que no hubo diferencias en mortalidad entre el grupo que recibió corticoides y el que no (OR ajustado 1.01; IC95%: -1.92, 2.01). Asimismo, también se realizó un análisis de múltiples variables por subgrupo según disnea (36% de los 244) y por síndrome de distrés respiratorio agudo (36% de 244), y no se vio diferencias en la mortalidad (valor para ambos subgrupos fue mayor a 0.3).

Adicionalmente, se realizó un estudio de caso-control pareado, en el cual se incluyeron 31 pares de 62 pacientes que hubieran recibido o no corticoides. Estos fueron pareados utilizando puntajes de propensión, logrando balancear las características basales. La mortalidad al día 28 desde hospitalización fue de 39% para los pacientes caso y 16% para los pacientes control, esta diferencia no fue

¹⁰ Disponible en el enlace web: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056390>

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

estadísticamente significativa (valor $p = 0.09$). Igualmente, tampoco se observaron diferencias en la probabilidad de supervivencia estratificada por uso o no de corticoides (valor $p = 0.17$). No obstante, sí se observó que dosis elevadas de corticoides estuvieron asociadas a un mayor riesgo de mortalidad (valor $p = 0.003$). Así, ajustando por duración de administración de corticoides, se observó un efecto de dosis respuesta, donde por cada incremento en 10 miligramos de la dosis de corticoide hubo un aumento de 4% en el riesgo de mortalidad (HR ajustado: 1.04; IC95%; 1.01-1.07).

Existen varias limitaciones con respecto a este estudio, siendo la principal el hecho mismo de la naturaleza del estudio observacional, que, si bien permite ajustar por variables confusoras, como se trata de hacer en este estudio, no permite ajustar por variables confusoras no medidas, esta limitación también es reconocida por los autores del estudio. Por último, también se menciona que el uso de corticoides no se diferenció según si este era utilizado debido a una enfermedad subyacente o como tratamiento por COVID-19.

ANÁLISIS.

- Las principales guías de práctica clínica, sobre el manejo de pacientes con COVID-19, de la OMS y la CDC, hacen recomendaciones en contra del uso de corticoides o mencionan evitar su uso, respectivamente; a menos que éstos estén indicados en otras condiciones médicas las cuales incluyen la exacerbación de la EPOC, asma o debido a shock séptico. Esto debido a que a la fecha no existe evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que haya evaluado la eficacia y seguridad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19 y que además existe evidencia, en otras infecciones como SARS, MERS o influenza, donde su uso se ha asociado con daño y retraso en el aclaramiento viral.
- Por otro lado, Cochrane Iberoamericano realizó una revisión rápida con la finalidad de responder a si el uso de corticoides estaba justificado en el manejo de pacientes con COVID-19. En esta revisión se concluye en línea con lo descrito en las guías, que a la fecha no hay estudios fiables que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los corticoides en el tratamiento de pacientes con COVID-19 y que a esto se le suma que existe evidencia proveniente de otras infecciones donde existen resultados contradictorios con respecto al uso de corticoides, donde en la mayoría a pesar de sus limitaciones metodológicas, se observa que el uso de corticoides estuvo asociado a efectos no deseados. No obstante, en esta revisión se hace mención a un consenso de expertos realizado en China (Zhao et al. 2020) y al documento de *Surviving Sepsis Campaign* (Alhazzani et al. 2020), donde, por el contrario, recomiendan el uso de corticoides, limitando su uso a dosis bajas o moderadas por periodos cortos en pacientes con COVID-19 que presentan ciertas manifestaciones clínicas o tengan alguna enfermedad crónica de fondo donde usualmente se haga uso de corticoides; o en adultos con choque séptico refractario, respectivamente.
- Con respecto a los artículos publicados, uno de los más citados (incluido también en la revisión de Cochrane Iberoamericano), fue el de C. D. Russell, Millar y Baillie 2020; este artículo concluye que, según lo observado en otras infecciones respiratorias con otros coronavirus e influenza, no existe motivo para esperar que

REPORTE BREVE N° 19: USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

pacientes con infección por SARS-CoV-2 se beneficien del uso de corticoides, por el contrario, los autores consideran que es más probable que el uso de éstos ocasionen daño y que por lo tanto no deberían ser utilizados en pacientes con afección pulmonar o shock a causa de infección por SARS-CoV-2. No obstante, existe una carta al editor donde se cuestiona las interpretaciones y se observan las conclusiones brindadas, presentando resultados de estudios en donde, por el contrario, sí se han observado beneficios en el uso de corticoides a dosis bajas. En dicha carta también se hace mención al documento de consenso de expertos realizado en China (Zhao et al. 2020).

- Con respecto a ensayos clínicos, como se menciona previamente, a la fecha no existen resultados provenientes de estos, no obstante, se han identificado 10 ensayos clínicos que están en fase de reclutamiento o a punto de iniciarlo. Se queda a la espera de los resultados de dichos ensayos clínicos.
- Con respecto a estudios observacionales, de manera resumida se ha visto que el uso de corticoides en bajas dosis y a corto plazo podría ser de beneficio en pacientes con neumonía severa o críticos. No obstante, en un estudio se vio que, si bien no había diferencias en la mortalidad, al aumentar la dosis de corticoides, el riesgo de muerte también aumentaba. Lo encontrado en estos estudios va en línea con lo mencionado en la comunicación rápida de B. Russell et al. 2020,¹¹ donde se concluyen que existe cierta evidencia con respecto a un beneficio en el uso de corticoides si estos son utilizados en la fase temprana y aguda de la infección, lo que también va en línea con la teoría descrita en la sección de introducción del presente reporte breve.
- No obstante, tal como bien se menciona de manera homogénea en todos los documentos incluidos en el presente reporte breve, a la fecha no existe evidencia específica para pacientes con COVID-19 con respecto al uso de corticoides proveniente de ensayos clínicos aleatorizados que permita concluir de manera sólida con respecto a la eficacia y seguridad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19. De hecho, la evidencia que existe a la fecha presenta resultados contradictorios y proviene solo de estudios observaciones retrospectivos que presentan varias limitaciones metodológicas, la gran mayoría de estas limitaciones propias de la naturaleza del estudio; o proviene de extrapolaciones de resultados de estudios hechos en otras infecciones respiratorias por parte de otros tipos coronavirus como SARS, MERS o del virus de la gripe.

CONCLUSIONES.

A la fecha, la evidencia proveniente de estudios observaciones es contradictoria y presenta una serie de limitaciones. Adicionalmente, tampoco se dispone de resultados de ECAs sobre la efectividad o eficacia y seguridad del uso de corticoides para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Por ello, no es posible llegar a conclusiones sobre su efecto para pacientes con esta enfermedad. La comunidad científica médica está a la espera de los resultados de los ECAs que actualmente vienen realizándose en varios países del mundo. Estos resultados permitirán determinar de manera fiable la utilidad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19. No obstante, a la fecha no

¹¹Es de notar que este autor es B. Russel, diferente al autor de C. D. Russel Millar, y Baillie 2020.

REPORTE BREVE N° 19:

USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

se cuenta con dicha evidencia y sumado a ello existe preocupación por los potenciales daños asociados al uso de corticoides, lo que no permite tener claridad respecto al balance riesgo beneficio del uso de los mismos en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Así, debido a la limitada evidencia disponible a la fecha (13 de abril 2020), no se cuentan con argumentos técnicos para realizar una recomendación a favor del uso de corticoides en el manejo de pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Alhazzani, Waleed, Morten Hylander Møller, Yaseen M. Arabi, Mark Loeb, Michelle Ng Gong, Eddy Fan, Simon Oczkowski, et al. 2020. «Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». *Intensive Care Medicine*, marzo. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
- Arabi, Yaseen M., Yasser Mandourah, Fahad Al-Hameed, Anees A. Sindi, Ghaleb A. Almekhlafi, Mohamed A. Hussein, Jesna Jose, et al. 2018. «Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.» *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 197 (6): 757-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>.
- Chen, Rong-Chang, Xiao-Ping Tang, Shou-Yong Tan, Bi-Ling Liang, Zhuo-Yue Wan, Ji-Qian Fang, y Nanshan Zhong. 2006. «Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with Glucocorticoids: The Guangzhou Experience». *Chest* 129 (6): 1441-52. <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>.
- Delaney, Jesse W., Ruxandra Pinto, Jennifer Long, François Lamontagne, Neill K. Adhikari, Anand Kumar, John C. Marshall, et al. 2016. «The Influence of Corticosteroid Treatment on the Outcome of Influenza A(H1N1pdm09)-Related Critical Illness». *Critical Care (London, England)* 20 (marzo): 75. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1230-8>.
- Dondurei, E. A., L. V. Osidak, E. G. Golovacheva, A. K. Golovanova, I. V. Amosova, y L. N. Gladchenko. 2009. «Acute Viral Infections with Combined Involvement of the Respiratory and Gastrointestinal Tracts in Children. Therapy with Interferon». *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 148 (2). <https://doi.org/10.1007/s10517-009-0700-2>.
- Fu, Yajing, Yuanxiong Cheng, y Yuntao Wu. 2020. «Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools.» *Virologica Sinica*, marzo. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
- Lansbury, Louise, Chamira Rodrigo, Jo Leonardi-Bee, Jonathan Nguyen-Van-Tam, y Wei Shen Lim. 2019. «Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD010406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010406.pub3>.
- Lee, Kyung-Yil, Jung-Woo Rhim, y Jin-Han Kang. 2020. «Early Preemptive Immune Modulators (Corticosteroids) for Severe Pneumonia Patients Infected with SARS-CoV-2.» *Clinical and Experimental Pediatrics*, abril. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00290>.
- Li, Hui, Shi-Gui Yang, Li Gu, Yao Zhang, Xi-Xin Yan, Zong-An Liang, Wei Zhang, et al. 2017. «Effect of Low-to-Moderate-Dose Corticosteroids on Mortality of Hospitalized Adolescents and Adults with Influenza A(H1N1)Pdm09 Viral Pneumonia». *Influenza and Other Respiratory Viruses* 11 (4): 345-54. <https://doi.org/10.1111/irv.12456>.

REPORTE BREVE N° 19:

USO DE CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19.

- Ni, Yue-Nan, Guo Chen, Jiankui Sun, Bin-Miao Liang, y Zong-An Liang. 2019. «The Effect of Corticosteroids on Mortality of Patients with Influenza Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Critical Care (London, England)* 23 (1): 99. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8>.
- Russell, Beth, Charlotte Moss, Anne Rigg, y Mieke Van Hemelrijck. 2020. «COVID-19 and Treatment with NSAIDs and Corticosteroids: Should We Be Limiting Their Use in the Clinical Setting?» *Ecancermedicalscience* 14: 1023. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023>.
- Russell, Clark D., Jonathan E. Millar, y J. Kenneth Baillie. 2020. «Clinical Evidence Does Not Support Corticosteroid Treatment for 2019-NCov Lung Injury.» *Lancet (London, England)* 395 (10223): 473-75.
- Shang, Lianhan, Jianping Zhao, Yi Hu, Ronghui Du, y Bin Cao. 2020. «On the Use of Corticosteroids for 2019-NCov Pneumonia.» *Lancet (London, England)* 395 (10225): 683-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5).
- Siemieniuk, Reed A. C., Maureen O. Meade, Pablo Alonso-Coello, Matthias Briel, Nathan Evaniew, Manya Prasad, Paul E. Alexander, et al. 2015. «Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Annals of Internal Medicine* 163 (7): 519-28. <https://doi.org/10.7326/M15-0715>.
- Stockman, Lauren J., Richard Bellamy, y Paul Garner. 2006. «SARS: Systematic Review of Treatment Effects». *PLoS Medicine* 3 (9): e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>.
- Wilson, Kevin C, Sanjay H Chotirmall, Chunxue Bai, y Jordi Rello. 2020. «COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. From an American Thoracic Society-led International Task Force», 12.
- Zha, Lei, Shirong Li, Lingling Pan, Boris Tefsen, Yeshan Li, Neil French, Liyun Chen, Gang Yang, y Elmer V. Villanueva. 2020. «Corticosteroid Treatment of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).» *The Medical Journal of Australia*, abril. <https://doi.org/10.5694/mja2.50577>.
- Zhao, J. P., Y. Hu, R. H. Du, Z. S. Chen, Y. Jin, M. Zhou, J. Zhang, J. M. Qu, y B. Cao. 2020. «[Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia].» *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 43 (3): 183-84. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>.
- Zhao, Xianxian, Bili Zhang, Pan Li, Chaoqun Ma, Jiawei Gu, Pan Hou, Zhifu Guo, Hong Wu, y Yuan Bai. 2020. «Incidence, Clinical Characteristics and Prognostic Factor of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis». Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.