



Original

Asociación entre el tratamiento esteroideo a dosis alta, la función respiratoria y el tiempo hasta el alta en pacientes con COVID-19: Estudio de cohortes



Alejandro Rodríguez-Molinero^{a,*}, Carlos Pérez-López^b, César Gálvez-Barrón^a, Antonio Miñarro^c, Ezequiel A. Rodríguez Gullello^a, Isabel Collado Pérez^a, Núria Milà Ràfols^a, Ernesto E. Mónaco^a, Antonio Hidalgo García^a, Gemma Añaños Carrasco^a y Antonio Chamero Pastilla^a, en representación del grupo de investigadores para la COVID-19 del Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf (CSAPG)[◇]

^a Àrea de Recerca, Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf, Sant Pere de Ribes, Barcelona, España

^b Technical Research Centre for Dependency Care and Autonomous Living (CETpD), Universitat Politècnica de Catalunya, Vilanova i la Geltrú, Barcelona, España

^c Departament de Genètica, Microbiologia i Estadística, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de junio de 2020

Aceptado el 3 de agosto de 2020

On-line el 25 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Glucocorticoides
Metilprednisolona
Dexametasona
COVID-19
SARS-CoV-2
Coronavirus

R E S U M E N

Objetivo: Analizar si existe asociación entre el uso de glucocorticoides a dosis altas y la evolución de la SAFI (saturación/fracción inspirada de oxígeno) o el tiempo hasta el alta, en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Métodos: Estudio observacional sobre una cohorte de 418 pacientes ingresados en 3 hospitales comarcas de Cataluña (España). Como resultados primarios se estudiaron la evolución de la SAFI en las primeras 48 h de tratamiento y el tiempo hasta el alta. Los resultados se compararon entre pacientes tratados y no tratados con glucocorticoides (metilprednisolona 1-2 mg/kg/día o dexametasona 20-40 mg/día), mediante el análisis de subcohortes emparejadas por múltiples factores clínicos y pronósticos, así como mediante modelos multivariantes de Cox, ajustados por diversos factores pronósticos. El uso simultáneo de diferentes tratamientos para la COVID-19 fue tenido en cuenta, tanto en el emparejamiento de subcohortes como en la regresión de Cox.

Resultados: Hubo 187 pacientes con glucocorticoides; de ellos, 25 pacientes pudieron ser emparejados con un número equivalente de pacientes control. En las subcohortes emparejadas, no se apreció diferencia en el tiempo hasta el alta (log-rank: $p=0,291$), ni en el cambio en la SAFI a las 48 h desde la basal (glucocorticoides: $-0,04$; controles: $+0,37$; $p=0,095$). Los modelos multivariantes mediante regresión de Cox mostraron un tiempo hasta el alta significativamente más largo en pacientes tratados con glucocorticoides (hazard ratio: 7,26; IC 95%: 3,30-15,95).

Conclusiones: No hemos encontrado mejoría en la función respiratoria o tiempo hasta el alta, asociado al uso de glucocorticoides a dosis altas.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study

A B S T R A C T

Keywords:

Glucocorticoids
Methylprednisolone
Dexamethasone
COVID-19

Objective: To analyze whether there is an association between the use glucocorticoids at high doses, and the evolution of saturation/fraction of inspired oxygen (SAFI) or time to discharge, in patients hospitalized with COVID-19.

Methods: This was an observational study on a cohort of 418 patients admitted to three regional hospitals in Catalonia, Spain. As primary outcomes, we studied the evolution of SAFI in the first 48 hours of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguez.molinero@gmail.com (A. Rodríguez-Molinero).

◇ Los nombres de los componentes del grupo de investigadores para la COVID-19 del Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf (CSAPG) están relacionados en el anexo.

SARS-CoV-2
Coronavirus

treatment and the time to discharge. The results were compared between patients treated and untreated with glucocorticoids (methylprednisolone 1-2 mg/kg/day o dexamethasone 20-40 mg/day) through sub-cohort analyses matched for multiple clinical and prognostic factors, as well as through Cox multivariate models adjusted for prognostic factors. The simultaneous use of different treatments for COVID-19 was taken into account, both in sub-cohorts matching and in Cox regression.

Results: There were 187 patients treated with glucocorticoids; of these, 25 patients could be matched with an equivalent number of control patients. In the analysis of these matched sub-cohorts, no significant difference was observed in time to discharge (log-rank: $p=0.291$) or the increment in SAFI at 48 hours of treatment (glucocorticoides: -0.04 ; controls: $+0.37$; $p=0.095$). Multivariate models using Cox regression showed a significantly longer time to discharge in patients treated with glucocorticoids (hazard ratio: 7.26; 95% IC: 3.30-15.95).

Conclusions: We have not found improvement in respiratory function or time until discharge, associated with the use of glucocorticoids at high doses.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

En diciembre de 2019 se reportó en Wuhan (China) un brote epidémico asociado a un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) con manifestaciones clínicas principalmente respiratorias¹. La extensión del brote alcanzó tal magnitud, que la OMS declaró el estado de pandemia el 12 de marzo del 2020². Aunque las tasas de mortalidad en los afectados (alrededor del 2% entre los pacientes atendidos médicamente)³ parecen estar sobreestimadas debido al infradiagnóstico de las personas afectadas con síntomas leves, la extensión de la pandemia ocasiona que la búsqueda de tratamientos efectivos constituya una máxima prioridad en el momento actual.

Diversos agentes farmacológicos se han propuesto como tratamiento potencial en base a consideraciones teóricas, estudios in vitro, o ensayos clínicos realizados en afecciones por otros virus relacionados. Sin embargo, la evidencia actual no ha confirmado la presencia o ausencia de beneficio de estos tratamientos e incluso se alerta de sus probables riesgos o efectos adversos asociados a su uso^{4,5}.

Los glucocorticoides se han considerado como tratamiento potencial, en base a la experiencia de su uso en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)^{6,7}, la infección por influenza⁸ y las infecciones por otros coronavirus similares como el *severe acute respiratory syndrome* (SARS-CoV) o el *Middle East respiratory syndrome* (MERS-CoV)⁹⁻¹³, aun cuando en estas patologías no se ha demostrado un claro beneficio a partir de su uso. Se ha propuesto su potente acción antiinflamatoria como base de su efecto benéfico, especialmente en el estado hiperinflamatorio («tormenta de citoquinas») asociado a la COVID-19^{14,15}. Sin embargo, los resultados de los estudios observacionales disponibles hasta el momento son dispares, y difíciles de interpretar, ya que la mayoría de estudios que tienen un grupo comparativo, no han realizado un emparejamiento de pacientes en función de características clínicas y pronósticas relevantes y tampoco han ajustado suficientemente sus análisis por dichas características¹⁶⁻¹⁹.

Los estudios observacionales con metodología más robusta han usado el *Propensity Score* como técnica de emparejamiento^{20,21}, pero esta técnica no sirve para emparejar grupos en función de variables que cambian con el tiempo, como por ejemplo, la introducción progresiva de múltiples fármacos contra la COVID-19, que tan frecuente ha sido en los pacientes hospitalizados durante la ola epidémica.

Por otro lado, de los diversos ensayos clínicos que están en marcha, solo se han publicado hasta el momento resultados preliminares del ensayo clínico RECOVERY²². Según estos resultados, el uso de dexametasona a dosis bajas (6 mg/día) se asocia con una mejoría en la supervivencia de los pacientes más graves. Sin embargo, quedan muchas preguntas por responder sobre el uso de

glucocorticoides en esta enfermedad, y mientras no haya más resultados de los ensayos clínicos, los estudios observacionales siguen siendo una fuente de evidencia no despreciable.

En este estudio nos propusimos analizar el efecto del tratamiento con esteroides a dosis altas (1-2 mg/kg/día de metilprednisolona o 20-40 mg/día de dexametasona) en cohortes de pacientes tratados y no tratados con esteroides, fuertemente emparejadas por factores pronósticos y clínicos.

Metodología

Este estudio observacional se llevó a cabo sobre una cohorte de 418 pacientes ingresados en los hospitales del Consorci Sanitari de l'Alt Penedès y Garraf (CSAPG), que son 3 hospitales de ámbito comarcal, que en total disponen de 275 camas de agudos y atienden a una población de referencia de 247.357 habitantes de las comarcas del Alt Penedès y Garraf, en Cataluña (España). Esta cohorte fue diseñada para poder estudiar la eficacia de los diferentes fármacos usados en la COVID-19, permitiendo el estudio mediante emparejamiento de casos.

Se recogieron datos de todos los pacientes con cuadro clínico compatible con enfermedad COVID-19, desde el 12 de marzo hasta el 2 de mayo de 2020, desde el momento del ingreso hasta el alta, o hasta un máximo de 30 días de ingreso. Se excluyeron los pacientes sin afectación pulmonar y aquellos con PCR negativa para SARS-CoV-2 en muestra obtenida por frotis nasal.

Los datos fueron recogidos de la historia clínica electrónica por el grupo de investigadores para la COVID-19 del CSAPG. Los datos recogidos incluyeron datos sociodemográficos, enfermedades previas, tratamientos crónicos, síntomas de presentación de la enfermedad, las constantes vitales y la evolución clínica cada día del ingreso, incluyendo la necesidad de oxigenoterapia, la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y el sistema de administración de oxígeno (gafas nasales, mascarilla venturi, mascarilla reservorio, ventilación mecánica invasiva o no invasiva). Se registraron todos los tratamientos usados durante el ingreso, y todos los análisis y radiografías de tórax practicados. Los investigadores encargados de recoger los datos, lo hicieron en un formulario estructurado creado en Open Clínica® (Copyright© OpenClinica LLC and collaborators, Waltham, MA, EE.UU.), siguiendo un procedimiento común, en el que fueron previamente entrenados. Se establecieron controles de calidad durante el proceso de recogida de datos y los errores detectados fueron subsanados, reentrenando además a los investigadores responsables cuando fue preciso.

Como variable de exposición se consideró el tratamiento con glucocorticoides. Según el protocolo hospitalario, los glucocorticoides estaban indicados en neumonía moderada o grave en dos posibles pautas: a) metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día,

3-5 días; b) bolo de dexametasona de 20-40 mg/día 3-5 días. A efectos de este estudio, se consideró a un paciente expuesto a glucocorticoides si había recibido 3 dosis de cualquiera de los 2 fármacos, y no expuesto si no había recibido dosis alguna.

Las variables resultado principales para los análisis de eficacia fueron: el tiempo hasta el alta y la SAFI [saturación (%) / FiO₂ (%)] a las 48 h del inicio del tratamiento. Como variables secundarias se analizaron la SAFI a las 72 h y a las 96 h del inicio del tratamiento y la mortalidad.

En el análisis estadístico se usó una doble estrategia: 1) análisis de subcohortes emparejadas por factores de confusión y 2) análisis de subcohortes no emparejadas, ajustado por factores de confusión.

Como parte de la primera estrategia, se formó una subcohorte de pacientes tratados con glucocorticoides y una subcohorte emparejada de pacientes no tratados con glucocorticoides (ratio de emparejamiento 1:1). Los pacientes fueron emparejados por los siguientes marcadores pronósticos, que fueron identificados en análisis bivariados y modelos multivariantes realizados como paso inicial: sexo, edad, obesidad, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). El momento de inicio del seguimiento para los pacientes tratados con los fármacos a estudio fue el día que tomaron la primera dosis del fármaco. Como momento de inicio del seguimiento de cada uno de los controles se seleccionó aquel día del ingreso en el que la SAFI, las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura), la afectación radiológica y la PCR fueron similares a las del paciente con el que se emparejaron. Para ello, se tomó como referencia la PCR del análisis del día de inicio del seguimiento del paciente que recibió el tratamiento a estudio, o en su defecto, del día previo al inicio del tratamiento. Así mismo, se consideró la afectación radiológica del día de inicio del tratamiento, o de cualquier momento anterior, hasta un máximo de 2 días antes del inicio del tratamiento. En ningún momento se emparejaron los pacientes, en función de datos posteriores al inicio del tratamiento esteroideo, o al inicio del tiempo de seguimiento, en el caso de los controles. Se imputaron datos perdidos respecto a la afectación radiológica de la siguiente manera: se supuso que la afectación radiológica de los días intermedios entre 2 radiografías iguales era la misma que la de dichas radiografías (p. ej, si un paciente tenía una radiografía con 3 cuadrantes afectados el día 1 y otra con 3 cuadrantes afectados el día 6, se supuso que todos los días intermedios seguía teniendo 3 cuadrantes afectados). Esta interpolación se permitió hasta un máximo de 6 días de separación entre radiografías. No se imputaron datos perdidos en otras variables. Los pacientes que recibieron el tratamiento a estudio y sus controles fueron emparejados solamente si habían recibido por igual otros tratamientos para la COVID-19 incluyendo: hidroxiclo-roquina, lopinavir/ritonavir, interferón y azitromicina. Se toleró un margen de 3 días de desfase en el inicio de los otros tratamientos, entre los pacientes a estudio y sus controles. En análisis previos independientes, no se demostró que el uso de tocilizumab se encontrara asociado a los resultados principales del estudio en nuestra muestra, por lo que se permitió que las subcohortes de comparación no estuvieran emparejadas por este fármaco.

Para el emparejamiento se realizó un primer paso mediante algoritmos de computación de fuerza bruta, que identificaban todos los posibles controles existentes en la base de datos, para cada uno de los pacientes que recibieron el tratamiento a estudio. En este primer paso se escogieron controles que tuvieran el mismo sexo y estado de obesidad («sí» vs. «no», según el antecedente recogido en la historia clínica), la misma afectación radiológica (número de cuadrantes afectados en radiografía anteroposterior: de 0 hasta 4) y una diferencia de edad no superior a 15 años. Se permitió que el control tuviera una SAFI desde 1,1 puntos más baja hasta 2 puntos más alta que el paciente tratado y una PCR desde 6 mg/dL más baja hasta

4 mg/dL más alta que el paciente tratado. El emparejamiento se refinó después, escogiendo entre los potenciales controles previamente identificados el más similar en cuanto a SAFI, presión arterial, frecuencia cardiaca y PCR, utilizando el *Propensity Score*.

Se verificó el éxito del emparejamiento mediante comparación de medias o porcentajes entre grupos. Se descartó una diferente tendencia en la evolución de los pacientes (mejoría en un grupo y empeoramiento en otro), comprobando que la diferencia entre la SAFI del día 1 de análisis, y el día previo a entrar en el análisis, fuera similar. En las subcohortes emparejadas se estudió la SAFI a las 48, 72 y 96 h, mediante la t de Student para muestras independientes y el tiempo hasta el alta mediante el log-rank test. En los análisis de la SAFI se excluyó a los pacientes con sedación paliativa, pues en ellos la SAFI no está relacionada con la gravedad de la enfermedad. En los análisis de tiempo hasta el alta, se excluyó a los fallecidos.

En el análisis de subcohortes no emparejadas (segunda estrategia de análisis), se analizó el efecto de los glucocorticoides en una subcohorte en la que todos los pacientes habían sido tratados con hidroxiclo-roquina y lopinavir/ritonavir, de la que se excluyó a los pacientes tratados con azitromicina u otros fármacos con distribución desigual entre el subgrupo expuesto a glucocorticoides y el subgrupo no expuesto a glucocorticoides. En el análisis de esta subcohorte se incluyó el total del tiempo de hospitalización desde el día uno del ingreso, y se consideró a los pacientes expuestos a glucocorticoides, si los habían tenido en cualquier momento del ingreso (al menos 3 dosis). Se estudió el tiempo hasta el alta (excluyendo a los fallecidos), y la mortalidad, mediante modelos de regresión de Cox, ajustados por las siguientes covariables, que fueron seleccionadas tanto por su asociación estadística con el resultado como por su relevancia clínica en opinión de los investigadores: sexo, edad, obesidad, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica, SAHS, saturación basal en urgencias, PCR en urgencias y cuadrantes afectados en la radiografía de urgencias. La afectación radiológica se introdujo en el modelo de forma discreta, con 5 valores (de 0 a 4 cuadrantes afectados), la edad, la PCR y la saturación se introdujeron en el modelo lineal como variables numéricas, mientras que el resto de factores se trataron de forma dicotómica (presencia vs. ausencia del factor).

Para el análisis estadístico se usaron R software, versión 3.6.1 (R Project for Statistical Computing) y IBM SPSS statistics, versión 26.

El comité de ética de investigación del Hospital Universitario de Bellvitge revisó el estudio y aceptó la exención del consentimiento informado del paciente por tratarse de un estudio observacional y ambispectivo, basado en la revisión de datos clínicos, y con datos personales de los pacientes anonimizados para su publicación (ref. PR252/20).

Resultados

De 464 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de COVID-19 y afectación pulmonar, ingresados entre el 12 de marzo y 2 de mayo de 2020, 46 fueron excluidos por presentar PCR para SARS-CoV-2 negativa. De los 418 pacientes incluidos en los análisis, 238 (56,9%) eran hombres y 180 (43,1%) mujeres; la edad media de la muestra fue de 65,4 años (DE 16,6 años) y la mediana de seguimiento fue de 9,5 días (RIQ 7 días).

En total, 164 (39,2%) pacientes recibieron tratamiento con metilprednisolona y 23 (5%) pacientes recibieron dexametasona. Los pacientes que durante el ingreso recibieron tratamiento doble con hidroxiclo-roquina y lopinavir/ritonavir fueron 346 (82,8%). En los primeros 30 días de ingreso fallecieron 79 pacientes (18,9%).

Las características de las subcohortes emparejadas se muestran en la [tabla 1](#) y las características de la subcohorte no emparejada se muestran en la [tabla 2](#). La [tabla 3](#) muestra el cambio promedio en

Tabla 1
Características basales de los pacientes tratados con glucocorticoides y sus controles emparejados

	Subcohortes emparejadas (total pacientes) ^a			Subcohortes emparejadas (pacientes supervivientes) ^a		
	Glucocorticoides (n = 25)	Control (n = 25)	p	Glucocorticoides (n = 20)	Control (n = 20)	p
Edad (años)	69,84	68,76	0,796	67,70	68,10	0,932
Hombres (n)	20	20	1,000	16	15	1,000
Obesidad (n)	1	1	1,000	1	1	1,000
ICC (n)	0	0	-	0	0	-
IRC (n)	6	6	1,000	4	5	1,000
SAHS (n)	2	3	0,637	0	2	0,487
Saturación (%)	94,8	95,0	0,788	94,8	94,8	0,971
PA sistólica (mmHg)	127,5	125,5	0,636	126,7	123,5	0,488
PA diastól. (mmHg)	73,9	71,8	0,512	74,1	71,4	0,384
FC (lpm)	75,0	77,1	0,370	73,9	76,7	0,321
Temperatura (°C)	36,4	36,6	0,214	36,4	36,6	0,351
SAFI ^b	3,1	3,2	0,673	3,1	3,2	0,649
Tendencia SAFI ^c	0,1	0,0	0,386	0,1	0,1	0,495
Afectación radiografía ^d	2,3	2,3	0,987	2,4	2,3	0,466
PCR (mg/dL)	10,3	10,3	0,946	10,7	10,5	0,938
Urea	44,8 (n = 15)	42,0 (n = 17)	0,744	45,3 (n = 11)	42,2 (n = 12)	0,644
Hidroxycloquina (n)	23	23	1,000	19	18	1,000
Lop/Rit (n)	21	21	1,000	18	18	1,000
Interferón (n)	2	2	1,000	1	1	1,000
Tocilizumab (n)	6	2	0,247	5	2	0,407
Azitromicina (n)	18	20	0,742	13	17	0,273

FC: frecuencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRC: insuficiencia renal crónica; Lop/Rit: lopinavir-ritonavir; PA: presión arterial; PCR: proteína C reactiva; SAFI: saturación (%) / fracción inspirada de O₂ (%); SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

^a Se usó el total de pacientes emparejados en los cálculos sobre la función pulmonar en las siguientes 96 h. Se usaron los pacientes supervivientes, para los cálculos relacionados con el tiempo hasta el alta.

^b Valor máximo de 4,76, correspondiente a saturación del 100% con FiO₂ del 21%.

^c Cambio en la SAFI con respecto al día previo al inicio del periodo de seguimiento.

^d Número de cuadrantes afectados en una radiografía de tórax anteroposterior. Rango: 0-4 (0: sin afectación; 4: afectación de lóbulos superiores e inferiores de ambos pulmones).

Tabla 2
Características basales de las subcohortes de pacientes tratados con hidroxycloquina/lopinavir-ritonavir y pacientes con tratamiento adicional con glucocorticoides

	HCL/LOP (n = 63)	HCL/LOP/COR (n = 63)	p
Edad (años)	57,2	63,7	0,015
Hombres (n)	35 (52,2%)	46 (68,7%)	0,052
Obesidad (n)	12 (17,6%)	13 (19,4%)	0,793
ICC (n)	3 (4,4%)	4 (6,0%)	0,718
IRC (n)	4 (5,9%)	9 (13,4%)	0,137
SAHS (n)	5 (7,4%)	7 (10,4%)	0,528
Saturación basal (%)	93,7	91,1	0,037
Afectación radiografía ^a	2,13	2,13	0,962
PCR (mg/dL)	99,4	150,2	0,035
Urea	33,2 (n = 38)	43,9 (n = 47)	0,026
Hidroxycloquina	63 (100%)	63 (100%)	-
Lopinavir-Ritonavir	63 (100%)	63 (100%)	-
Interferón	12 (17,6%)	22 (32,8%)	0,042
Tocilizumab	7 (10,3%)	25 (37,3%)	<0,001
Glucocorticoides	0	76 (100%)	-
Azitromicina	0	0	-

HCL: hidroxycloquina; COR: glucocorticoides; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRC: insuficiencia renal crónica; LOP: lopinavir-ritonavir; PCR: proteína C reactiva; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

^a Número de cuadrantes afectados en una radiografía de tórax anteroposterior. Rango: 0-4 (0: sin afectación; 4: afectación de lóbulos superiores e inferiores de ambos pulmones).

la saturación, la FiO₂ y la SAFI respecto a la basal a las 48, 72 y 96 h tras el tratamiento en las subcohortes emparejadas.

En las cohortes emparejadas, el tiempo promedio hasta el alta de los pacientes que no fallecieron fue de 10,3 días (IC 95%: 6,9-13,7 días) en el caso de los pacientes tratados con glucocorticoides, y de 7,5 días (IC 95%: 5,1-9,9 días) en el caso de los pacientes control. En la cohorte no emparejada este tiempo fue de 12,0 días (IC 95%: 10,0-16,0 días) para los pacientes tratados con glucocorticoides y de 7,0 días para los no tratados con glucocorticoides (IC 95%: 6,0-8,0). La [figura 1](#) muestra curvas comparativas de Kaplan-Meier, no

Tabla 3
Incremento en parámetros de función respiratoria, con respecto al primer día de seguimiento, en pacientes tratados con glucocorticoides y controles emparejados

	Glucocorticoides	Control	p
<i>Incremento saturación</i>			
48 h	0,20 (n = 25)	0,65 (n = 25)	0,507
72 h	0,67 (n = 21)	0,46 (n = 21)	0,813
96 h	0,64 (n = 20)	0,52 (n = 20)	0,904
<i>Incremento FiO₂</i>			
48 h	3,67 (n = 25)	-2,87 (n = 25)	0,149
72 h	2,65 (n = 24)	-0,98 (n = 21)	0,587
96 h	2,90 (n = 20)	-2,98 (n = 20)	0,403
<i>Incremento SAFI</i>			
48 h	-0,04 (n = 25)	0,37 (n = 25)	0,095
72 h	0,01 (n = 20)	0,28 (n = 21)	0,351
96 h	0,13 (n = 20)	0,43 (n = 17)	0,359

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SAFI: saturación/fracción inspirada de oxígeno.

ajustadas, y log-rank test, para el tiempo hasta el alta, en las subcohortes estudiadas. Los modelos multivariantes de regresión de Cox mostraron que el tratamiento con glucocorticoides se asoció a un mayor tiempo de ingreso, una vez ajustado el modelo por el resto de confusores contemplados (hazard ratio 7,26; IC 95%: 3,30-15,95).

Se registraron 6 muertes (8,1%) en la subcohorte de control no emparejada (pacientes tratados con hidroxycloquina y lopinavir/ritonavir), y murieron 10 personas (13,2%) entre los pacientes que recibieron tratamiento adicional con glucocorticoides. Hemos considerado este número de eventos insuficiente para sacar conclusiones.

Discusión

Nuestro estudio no ha mostrado beneficio asociado al uso de glucocorticoides a dosis alta en cuanto a la función respiratoria (SAFI) o el tiempo hasta el alta, apreciándose incluso un incremento de

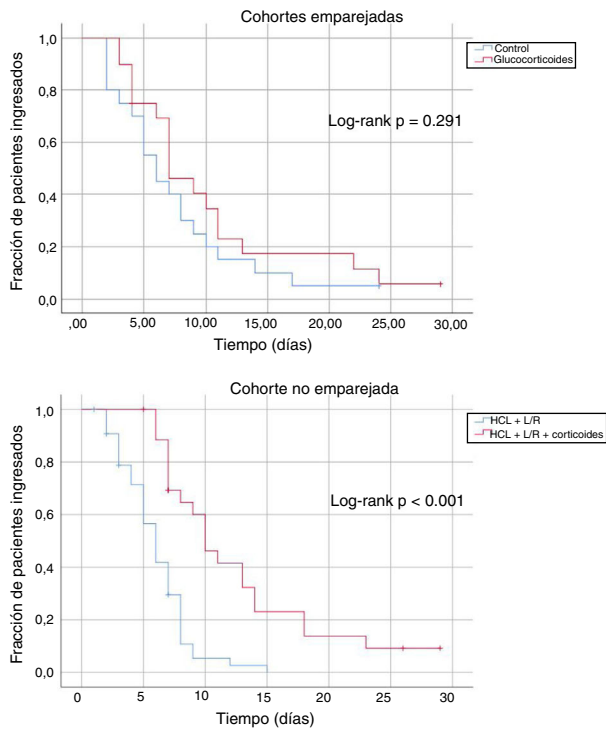


Figura 1. Curvas comparativas de Kaplan-Meier y log-rank test de las diferentes subcohortes de pacientes estudiadas. HCL: hidroxicloroquina; L/R: lopinavir-ritonavir.

la estancia hospitalaria en el grupo tratado con glucocorticoides en los análisis de la subcohorte no emparejada.

Nuestros resultados coinciden con los reportados por Lu et al.²⁰ y también con los de Yuan et al.²¹, que en muestras de tamaño similar y con grupos comparativos ajustados (*Propensity Score*) tampoco encontraron beneficio en el uso de corticosteroides. Lu et al. encontraron un exceso de mortalidad en pacientes críticos con el incremento de dosis de esteroides (4% por cada incremento de 10 mg de hidrocortisona), mientras que los resultados de Yuan et al. muestran un efecto negativo en la recuperación del daño pulmonar en pacientes sin neumonía grave.

Por el contrario, Chroboczek et al.²³, en un estudio ajustado por factores de confusión relevantes, encontraron que la terapia esteroidea disminuía el riesgo de intubación. Desafortunadamente, en la publicación no se reporta el tipo y pauta de terapia corticoide analizada. En la misma línea, un pequeño estudio publicado previamente en esta revista por Callejas et al. muestra una ventaja significativa en cuanto a supervivencia de grupos de pacientes tratados con glucocorticoides en comparación con un grupo de pacientes control tratados con tocilizumab²⁴. Hay que decir que el tamaño muestral y el número de eventos de este estudio fueron escasos (el grupo control tenía 9 pacientes), razón por la que suponemos no realizaron ajuste por variables confusoras, lo que dificulta la generalización e interpretación de los resultados.

Recientemente se han publicado resultados preliminares del ensayo clínico RECOVERY²². Este ensayo analiza el uso de dexametasona a dosis baja (6 mg/día) en la supervivencia de pacientes con COVID-19. Según estos datos preliminares, el tratamiento con 6 mg diarios de dexametasona estaría asociado a una mayor supervivencia, especialmente en pacientes críticos. Nosotros no hemos podido analizar la mortalidad en nuestro estudio, debido al escaso número de eventos en nuestra muestra, sin embargo, parece que el resultado positivo del ensayo RECOVERY es discordante con nuestros resultados, en los que no se observa beneficio en el uso de glucocorticoides en cuanto a función pulmonar o tiempo hasta el alta. Al

margen de la diferencia en los parámetros primarios de evaluación (*endpoints*), una serie de factores pueden explicar esta discrepancia. El corticoide mayoritariamente usado en nuestro ensayo fue metilprednisolona (78% en la subcohorte emparejada y 98% en la subcohorte no emparejada) y, más importante, los glucocorticoides en nuestra cohorte no fueron usados a dosis baja, sino a dosis alta (dosis 3 a 6 veces más alta en el caso de la dexametasona y dosis equivalente a 2,2 veces más alta en el caso de la metilprednisolona). Tal y como señalan los propios autores en la publicación de los resultados del ensayo RECOVERY, cabe la posibilidad de que el uso de dosis altas de glucocorticoides sea más perjudicial que beneficioso, y por tanto pueda estar relacionado con complicaciones que puedan, por ejemplo, prolongar el ingreso, como por otra parte apuntaba el estudio observacional de Lu et al.²⁰. Por último, los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento en el ensayo RECOVERY fueron los pacientes críticos intubados, siendo más modesto el beneficio en pacientes con oxigenoterapia, e inexistente en pacientes leves. Nuestras subcohortes emparejadas solo incluyeron una pareja de pacientes intubados, siendo el resto de pacientes más leves (como se puede apreciar en la SAFI promedio de ambos grupos), por lo que puede haber sido difícil observar en ellos un beneficio²².

Aunque dado el carácter observacional de nuestro estudio no puede descartarse la existencia de confusión residual, principalmente debida a la tendencia a administrar glucocorticoides a pacientes de mayor riesgo o más graves, el exhaustivo método de emparejamiento utilizado y la comprobación de la comparabilidad de los grupos nos hace suponer que dicha confusión fue poco probable o de poca magnitud. Por otro lado, la pérdida de pacientes tras el emparejamiento puede conducir al desequilibrio entre grupos, respecto a las características inicialmente emparejadas, y por tanto a la aparición de confusión residual. En nuestro estudio, esto no afecta a los resultados primarios (SAFI a las 48 h y tiempo hasta el alta), pues no hay pérdida de pacientes tras el emparejamiento; sin embargo, puede afectar a los resultados secundarios, pues los datos de la SAFI son incompletos a partir de las 72 h de seguimiento.

Además de por su diseño observacional, nuestro estudio está limitado por su escaso tamaño muestral, que imprime problemas de poder estadístico, especialmente en el caso de algunos de los resultados de mayor interés, como es la mortalidad, que no ha podido ser estudiada en esta muestra. Por otro lado, el uso de datos secundarios, obtenidos de la historia clínica, hace temer sesgos de información. Sin embargo, dado que las variables principales son parámetros cuantitativos, poco influidos por el observador o su pericia en la medición, y dado que estos parámetros se recogen habitualmente en la práctica clínica y en la gestión hospitalaria, consideramos poco probable la existencia de un sesgo relevante de este tipo. En todo caso, el tamaño muestral y la naturaleza observacional de nuestro estudio hacen necesaria la espera de resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, en los que se hayan utilizado dosis altas de glucocorticoides, para confirmar los nuestros.

En conclusión, en este estudio observacional no hemos encontrado evidencia de un beneficio clínico del uso de glucocorticoides a dosis altas en pacientes hospitalizados por COVID-19. El uso de glucocorticoides a dosis altas podría alargar el tiempo de ingreso en estos pacientes.

Financiación

Este estudio está financiado por el Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Anexo. Grupo de investigadores para la COVID-19 del Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf (CSAPG)

Alberti Casas, Anna PhD, MD; Avalos Garcia, Jose L MD; Borrego Ruiz, Manel BS, Campo Pisa, Pedro L; Capielo Fornerino, Ana M. MD; Dapena, María Dolores; MD; Fenollosa Artes, Andreu MD; Gris Ambros, Clara MD; Hernandez Martinez, Lourdes MD; López, Gabriela F.; Martín Puig, Mireia MD; Martínez, Sergi MD; Macho Pérez, Oscar MD; Molina Hinojosa, José C. MD; Peramiqel Fonollosa, Laura MD; Pisani Zambrano, Italo G. MD; Rives, Juan P. MD; Robles, Maria Teresa MD; Sabria Bach, Enric MD; Sanchez Rodriguez, Yris M. MD; Segura Martín, Maria del Mar RN; Tremosa Llorba, Gemma MD; Ventosa Gili, Ester MD; Venturini Cabanellas, Florencia I. MD; Vidal Meler, Natàlia RN.

Bibliografía

- Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020 [Internet]. [consultado 20 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2690.
- Tu Y-F, Chien C-S, Yarmishyn AA, Lin Y-Y, Luo Y-H, Lin Y-T, et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2657.
- Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41:363–82.
- Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD004477.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267–76.
- Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD010406.
- Hui DS. Epidemic and emerging coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome). *Clin Chest Med*. 2017;38:71–86.
- Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, Hui DSC, Wong JKT, Joynt GM, et al. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology*. 2005;235:168–75.
- Sung JY, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PKS, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax*. 2004;59:414–20.
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31:304–9.
- Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med*. 2014;160:389–97.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4.
- Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier MC, de Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine*. 2020;87:191–3.
- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, 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*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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*. 2020;180:1–11.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70:41–55.
- Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212:416–20. <http://dx.doi.org/10.5694/mja2.50577>.
- Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:241.
- Yuan M, Xu X, Xia D, Tao Z, Yin W, Tan W, et al. Effects of corticosteroid treatment for non-severe COVID-19 pneumonia: A Propensity Score-based analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *Shock*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000001574>.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, Challan-Belval T, Amar B, Boisson T, et al. Corticosteroids in patients with COVID-19: what about the control group? *Clin Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa768>.
- Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2020 Aug 8;155:159–61.