



Original

Efectividad de los glucocorticoides en pacientes hospitalizados por neumonía grave por SARS-CoV-2

José Francisco Pascual Pareja^{a,b,*}, Rebeca García-Caballero^a, Llanos Soler Rangel^{a,b}, Miguel Angel Vázquez-Ronda^{a,b}, Silvia Roa Franco^a, Gema Navarro Jiménez^a, Miguel Angel Moreno Palanco^{a,b}, Patricia González-Ruano^{a,b}, Ramiro López-Menchaca^a, Pilar Ruíz-Seco^{a,b}, Bárbara Pagán Muñoz^a, Alejandro Gómez Gómez^a, Beatriz Pérez-Monte^a, Rebeca Fuerte Martínez^a, Jose Luis Valle López^a, Arturo Muñoz Blanco^a, Isabel Rábago Lorite^a, Patricia Martínez Martín^a, Gonzalo Serralta San Martín^{a,b} y Jorge Francisco Gómez-Cerezo^{a,b}, en nombre del grupo de trabajo HUIS-COVID-19[◇]

^a Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^b Universidad Europea de Madrid Villaviciosa de Odón, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de julio de 2020

Aceptado el 23 de noviembre de 2020

On-line el 5 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Corticoides

Enfermedad por coronavirus 2019

(COVID-19)

Síndrome agudo respiratorio severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

Índice de propensión

R E S U M E N

Introducción: Se han comunicado varios trabajos donde se ha demostrado un efecto beneficioso de los glucocorticoides como tratamiento de la tormenta de citocinas que se asocia a los cuadros graves por SARS-CoV-2, planteándose diferentes pautas de glucocorticoides.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluye pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y compara el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o fallecimiento durante la hospitalización en 3 grupos de pacientes: sin tratamiento con glucocorticoides, uso de dosis diarias de glucocorticoides equivalentes menores a 250 mg de prednisona y dosis diarias equivalentes mayores o iguales a 250 mg de prednisona. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, utilizando el índice de propensión como covariante.

Resultados: De los 259 pacientes incorporados al estudio 67 (25,9%) tuvieron una evolución desfavorable, falleciendo o precisando ingreso en UCI. Los análisis comparativos entre diferentes tratamientos con glucocorticoides, y la asociación con ingreso en UCI o fallecimiento fueron: tratamiento con glucocorticoides (cualquier dosis) versus sin tratamiento con glucocorticoides (OR: 0,71 [0,30-1,66]), tratamiento con glucocorticoides (≥ 250 mg de prednisona al día) versus sin tratamiento con glucocorticoides (OR: 0,35 [0,11-1,08]) y tratamiento con glucocorticoides (≥ 250 mg de prednisona al día) versus pacientes con dosis de glucocorticoides < 250 mg de prednisona o sin tratamiento con glucocorticoides (OR: 0,30 [0,10-0,88]).

Conclusión: Los resultados de este estudio muestran que los paciente con neumonía grave por SARS-CoV-2 tratados con pulsos con glucocorticoides con dosis equivalentes de prednisona mayor o igual de 250 mg tienen una evolución más favorable (menos mortalidad e ingreso en UCI).

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effectiveness of glucocorticoids in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 pneumonia

A B S T R A C T

Introduction: Several studies have reported the beneficial effect of glucocorticoids in the treatment of cytokine storm that occurs in patients with severe COVID-19. Various glucocorticoids regimens have been proposed.

Methods: Retrospective observational study that includes patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and compares admission to an Intensive Care Unit (ICU) or death during hospitalization in three groups

Keywords:

Corticosteroids

Coronavirus infection disease 2019

(COVID-19)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josefrancisco.pascual@salud.madrid.org (J.F. Pascual Pareja).

◇ El resto de miembros del Grupo de Trabajo HUIS-COVID-19 (incluidos los autores principales del manuscrito) se relacionan en el [anexo 1](#), al final del artículo.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.004>

0025-7753/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
Propensity index

of patients: no glucocorticoids treatment, use of glucocorticoids doses equivalent to less than 250 mg of prednisone daily and use of equivalent doses greater than or equal to 250 mg of prednisone daily. Multivariate analysis was performed using logistic regression, using the propensity index as a covariant. **Results:** Of the 259 patients enrolled in the study, 67 (25.9%) had an unfavorable evolution, dying or requiring ICU admission. Comparative analyzes between different glucocorticoids treatments and the association with ICU admission or death were: glucocorticoids treatment (any dose) versus no glucocorticoids treatment (OR: 0.71 [0.30-1.66]), treatment with glucocorticoids (≥ 250 mg prednisone daily) versus no glucocorticoids treatment (OR: 0.35 [0.11-1.08]) and glucocorticoids treatment (≥ 250 mg prednisone daily) versus patients with glucocorticoids doses < 250 mg prednisone daily or without glucocorticoids treatment (OR: 0.30 [0.10-0.88]).

Conclusion: The results of this study show that patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia treated with glucocorticoids pulses with equivalent doses of prednisone greater than or equal to 250 mg have a more favorable evolution (less mortality and less admission to ICU).

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Alrededor de un 80% de los pacientes con *coronavirus infection disease 2019* (COVID-19) tienen síntomas leves, pero el resto pueden tener una afectación más severa con desarrollo de neumonía intersticial que puede complicarse con un síndrome de distrés respiratorio agudo, requiriendo ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) hasta en un 5% de los casos^{1,2}.

Se han definido 2 fases en la patogenia de la enfermedad que se superponen, y de duración no bien definida^{3,4}. La primera, en la que predomina el daño directo por el virus, y la segunda debida a la respuesta inflamatoria del huésped. Muchos de los pacientes con COVID-19 severa presentan una excesiva respuesta inflamatoria ocasionada por una liberación incontrolada de citocinas proinflamatorias, definida como tormenta de citocinas, que causan un daño alveolar difuso³⁻⁶.

Ante la ausencia de un tratamiento antiviral eficaz, actualmente las únicas armas disponibles que tenemos son el tratamiento de soporte y el tratamiento inmunomodulador, con el objetivo de controlar esta tormenta inflamatoria.

El tratamiento con glucocorticoides ha sido un tema controvertido en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Por un lado, se estima que pueda inhibir el daño tisular al disminuir la respuesta inflamatoria, pero por otro lado, se teme que frene la inmunidad celular, pudiendo disminuir el aclaramiento viral y empeorar la evolución⁷.

Se han comunicado varios trabajos, incluido un ensayo clínico, donde se ha demostrado un efecto beneficioso de los glucocorticoides en la evolución de los pacientes con COVID-19⁸⁻¹⁴, aunque no todos los estudios han encontrado ese mismo beneficio^{15,16}. Las dosis de glucocorticoides empleadas han sido muy variadas, y algunos autores apuestan por las dosis altas en bolos (prednisona > 250 mg) por tener más efecto sobre la vía de acción denominada no genómica^{13,17}.

El objetivo del presente estudio fue examinar la evolución de los pacientes ingresados con neumonía grave por SARS-CoV-2 en nuestro hospital al inicio de la pandemia, donde se utilizaron diversas pautas de tratamiento con glucocorticoides, y determinar la asociación del uso de glucocorticoides con el ingreso en UCI o fallecimiento.

Metodología

Diseño del estudio y pacientes

Estudio observacional y retrospectivo que examina la eficacia del tratamiento con glucocorticoides en pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 75 años con neumonía grave por

SARS-CoV-2 en planta de hospitalización convencional en el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) de San Sebastián de los Reyes (Madrid), con fecha de ingreso desde el 28 de febrero de 2020 hasta el 9 de abril de 2020.

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se confirmó por amplificación genómica mediante reacción en cadena de la polimerasa de muestra de nasofaringe.

La neumonía grave se definió por la presencia de:

- Consolidaciones en más de 2 campos en la radiografía de tórax a la llegada a urgencias, o empeoramiento radiológico con aparición de nuevos infiltrados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario.
- Saturación de oxígeno con aire ambiente $< 93\%$ o un cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno (SAFI) equivalente < 443 en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario.

Se excluyeron los pacientes con estancia en planta de hospitalización de menos de 48 horas, con tratamiento previo con inmunosupresores o glucocorticoides, con comorbilidad asociada, que tenían un papel más relevante que la infección por SARS-CoV-2 y que motivaron realmente el ingreso hospitalario, y pacientes con otras enfermedades que podían actuar como factor de confusión, como la leucemia linfática crónica, en las que no era valorable la linfopenia como marcador pronóstico.

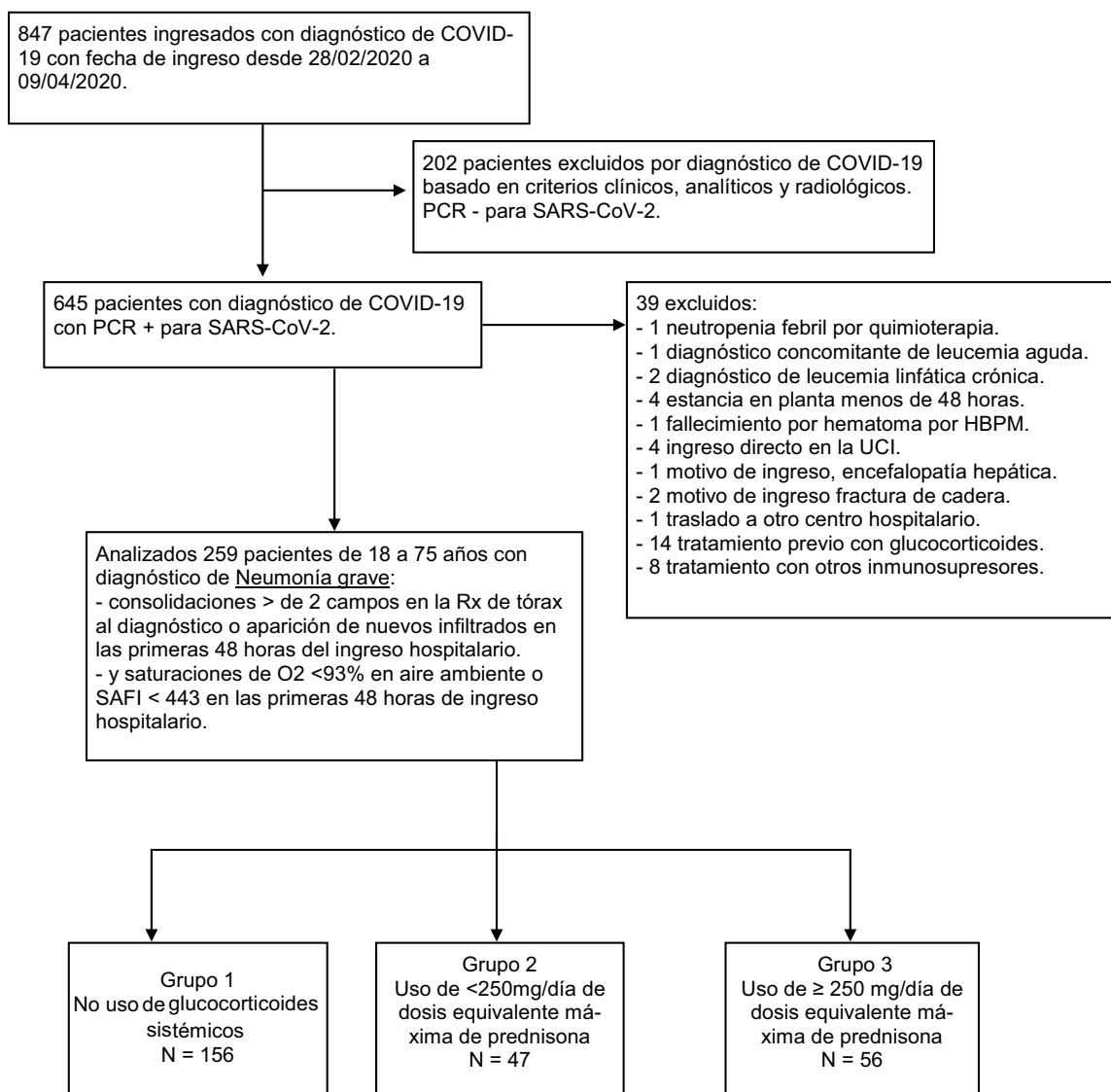
Exposición a glucocorticoides y definición de evento final

El estudio comparó pacientes que recibieron tratamiento estándar frente a pacientes que recibieron tratamiento estándar más glucocorticoides, y su asociación con el desarrollo de un evento final desfavorable.

Se definió como evento final desfavorable el fallecimiento o el ingreso en la UCI durante la hospitalización. Como evento final favorable se definió el alta hospitalaria sin haber ingresado en UCI.

Se consideró como exposición a glucocorticoides el uso de cualquier dosis de metilprednisolona o dexametasona durante el ingreso. Se definieron 2 grupos de exposición a glucocorticoides. Un grupo de pacientes que recibió dosis equivalentes máximas diarias de prednisona menores de 250 mg y otro grupo que recibió dosis equivalente máximas diarias de prednisona mayores o iguales a 250 mg. Las dosis diarias equivalentes mayores o iguales a 250 mg de prednisona se administraron en forma de bolos intravenosos de dexametasona de 40 mg, o de metilprednisolona de 250 o 500 mg durante un tiempo de 3 a 5 días.

La decisión de iniciar o no tratamiento con glucocorticoides dependía del equipo médico que atendía a cada paciente, de manera



SAFI: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. PCR: amplificación genómica mediante reacción en cadena de la polimerasa; Rx: Radiografía.

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos y excluidos en el estudio.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; PCR: amplificación genómica mediante reacción en cadena de la polimerasa; Rx: radiografía; SAFI: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno; UCI: unidad de cuidados intensivos.

individualizada. Se informaba a los pacientes de su uso fuera de ficha técnica, y estos daban su consentimiento de forma verbal, quedando así reflejado en la historia electrónica.

Como tratamiento estándar se consideraron las medidas de soporte con aporte de oxigenoterapia y la combinación de otros fármacos como lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumab y anakinra, acorde con una guía local, dinámica, orientativa y consensuada del hospital, que fue actualizada en función de las publicaciones que fueron surgiendo durante el periodo de inclusión. Tocilizumab y anakinra se administraron según criterio del equipo médico responsable del paciente; para administrar tocilizumab los valores de interleucina 6 debían ser mayores de 40 pg/ml.

Método de trabajo y variables

Los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se seleccionaban de una base de datos (HUIS-COVID) que se creó para registrar los datos clínicos de los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Las variables analizadas fueron: características demográficas (edad, sexo y raza), antecedentes médicos previos, medicación previa al ingreso, fecha de inicio de los síntomas, fecha de ingreso hospitalario, fecha del evento final, cociente de saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno (SAFI) a la llegada a urgencias y a las 48 horas, datos analíticos a la llegada a urgencias y a las 48 horas (porcentaje de linfocitos, proteína C reactiva [PCR],

lactato deshidrogenasa [LDH] y dímero D), hallazgos radiológicos a la llegada a urgencias y a las 48 horas y tratamientos durante el ingreso.

Análisis estadístico

Con fines descriptivos las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencia absoluta y porcentaje, las variables cuantitativas como medianas e intervalos intercuartílicos (ICC).

En primer lugar se realizó un análisis univariante de las variables registradas en los diferentes grupos de exposición a glucocorticoides. Las variables cualitativas se analizaron utilizando la prueba de Chi cuadrado y las variables cuantitativas el test de U-Mann-Whitney. Las variables que en el análisis univariante demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) se utilizaron mediante regresión logística para calcular el índice de propensión de recibir tratamiento con glucocorticoides (cualquier dosis) y dosis equivalentes de prednisona superiores o iguales a 250 mg.

Posteriormente, se realizó un análisis univariante para describir las variables que se asociaban con el desarrollo de un evento desfavorable. Finalmente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para estudiar la asociación del uso de glucocorticoides (cualquier dosis) y el empleo de dosis equivalentes de prednisona superiores o iguales a 250 mg con el desarrollo de un evento desfavorable. El análisis multivariante se ajustó a las variables que habían demostrado asociación en el análisis univariante. Se repitió el mismo análisis incorporando los índices de propensión con el uso de glucocorticoides (cualquier dosis) o del grupo de exposición a dosis equivalente de prednisona ≥ 250 mg. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 19.0.

Aspectos éticos

El comité de investigación del hospital aprobó el desarrollo del estudio. El estudio cumple las normas y estándares éticos de investigación reflejados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y en el Convenio de Oviedo, relativo a los derechos humanos y la biomedicina. Todos los datos fueron tratados con la máxima confidencialidad, de acuerdo con la legislación vigente.

Resultados

De los 847 pacientes que ingresaron en nuestro hospital del 28 de febrero al 9 de abril de 2020 con diagnóstico de infección por coronavirus (fig. 1), inicialmente se excluyeron 202 pacientes en los que el diagnóstico fue basado en criterios clínicos, analíticos y radiológicos.

De los 645 pacientes en los que se confirmó el diagnóstico de SARS-CoV-2 con estudio de amplificación genómica mediante reacción en cadena de la polimerasa de muestra de nasofaringe, se excluyeron 39 pacientes: uno por ingreso, coincidiendo con neutropenia febril por quimioterapia, otro por diagnóstico concomitante de leucemia aguda, 2 con diagnóstico de leucemia linfática crónica, 4 por estancia en planta menos de 48 horas, un fallecimiento por hematoma secundario a tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), 4 ingresos directos en la UCI, un ingreso por encefalopatía hepática como causa fundamental, 2 por ingreso de fractura de cadera, otro por traslado a otro centro, 14 por uso previo con glucocorticoides y 8 por uso de otros tratamientos inmunosupresores.

Se incluyeron finalmente 259 pacientes de 18 a 75 años con diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2, de los cuales 156 no recibieron tratamiento con glucocorticoides (grupo 1), 47 recibieron dosis de glucocorticoides máximas diarias equivalentes

menores de 250 mg de prednisona (grupo 2) y 56 dosis de glucocorticoides máximas diarias equivalentes mayores o iguales a 250 mg de prednisona (grupo 3). Las características de los pacientes estratificados en los diferentes grupos se detallan en la tabla 1. Los pacientes que recibieron glucocorticoides tenían más edad, siendo el grupo 3 los de mayor edad. No había diferencias en cuanto a sexo y raza en los diferentes grupos. La comorbilidad fue muy similar, variando únicamente el porcentaje de asmáticos, que fue mayor en el grupo 2.

Los pacientes del grupo 2 y 3 tenían un SAFI y porcentajes de linfocitos más bajos respecto al grupo 1, siendo los valores de LDH, PCR y dímero D más elevados. No había diferencias significativas de los valores de estas variables entre los pacientes del grupo 2 y 3. Hubo diferencias en cuanto a los diversos tratamientos empleados durante el ingreso en cada uno de los grupos, siendo estadísticamente significativas en los tratamientos con HBPM, azitromicina, tocilizumab, interferón beta-1B y anakinra, y en la utilización de ventilación mecánica no invasiva (tabla 1). En cuanto al tratamiento con glucocorticoides fue más prolongado en los pacientes del grupo 2. La mediana e ICC del tiempo total de tratamiento con glucocorticoides en el grupo 3 fue de 3 (3-6) días. Un total de 21 pacientes (37,5%) del grupo 3 recibieron otras pautas de glucocorticoides aparte de los bolos de glucocorticoides. La mediana e ICC de dosis equivalente de prednisona máxima diaria administrada en el grupo 3 fue de 312,5 mg (312,5-312,5), frente a 133,8 mg (100-133,8) del grupo 2 (tabla 1).

De los 259 pacientes incorporados al estudio, 67 (25,9%) tuvieron una evolución definida como desfavorable. Estos tenían un SAFI y porcentajes de linfocitos más bajos y valores más elevados de dímero D, LDH y PCR (tabla 2). Además, estos pacientes recibieron más tratamiento con lopinavir-ritonavir, interferón beta 1-B y tocilizumab que los pacientes con evolución favorable. Por otro lado, los pacientes con evolución desfavorable tenían pautada HBPM con menos frecuencia.

En cuanto al uso de glucocorticoides y la asociación con una evolución desfavorable, el análisis crudo no encontró diferencias significativas entre el uso de dosis altas de glucocorticoides y el no recibir glucocorticoides, aunque sí hubo diferencias significativas respecto al grupo de pacientes tratados con dosis más bajas de glucocorticoides, presentando este último grupo una evolución desfavorable hasta del 42,6% (tabla 1).

En el análisis multivariante (tabla 3) se demostró un efecto beneficioso del uso de dosis altas de glucocorticoides (grupo 3) respecto a los pacientes no tratados con glucocorticoides y a los pacientes tratados con dosis más bajas de corticoides (grupo 2). Esta asociación fue estadísticamente significativa, aunque se perdió la significación estadística cuando se comparaba únicamente con el grupo que no había recibido tratamiento con corticoides, y se ajustaba con el índice de propensión como covariante.

El análisis multivariante no incluyó 6 pacientes por no tener valores de LDH. Eran 6 pacientes que no habían recibido glucocorticoides y que habían tenido una evolución favorable. Tampoco se incluyó la variable del dímero D, pues no estaba recogida en 14 pacientes. Había una correlación entre los valores de dímero D y el porcentaje de linfocitos (índice de correlación de Pearson de $-0,130$, con una $p = 0,042$) y los valores de PCR (índice de correlación de Pearson de $0,200$, con una $p = 0,002$).

Discusión

Los resultados de este estudio orientan a que los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 tratados con pulsos de glucocorticoides, con dosis equivalentes de prednisona mayor o igual a 250 mg, tienen una evolución más favorable que los pacientes tratados con dosis más bajas de glucocorticoides, o que los que no

Tabla 1
Características de los pacientes

	Grupo 1 No uso de glucocorticoides sistémicos n = 156	Grupo 2 Uso de <250 mg/día de dosis equivalente máxima de prednisona n = 47	Grupo 3 Uso de ≥ 250 mg/día de dosis equivalente máxima de prednisona n = 56	p*	p**
Edad-mediana (ICC)	60 (50-68,8)	61 (52-70)	65 (56,3-71)	0,034	0,01
Sexo femenino, n (%)	47 (30,1)	17 (36,2)	16 (28,6)	0,671	0,827
Raza, n (%)				0,406	0,714
Caucásica	130 (83,3)	34 (72,3)	44 (78,6)		
Latinoamericano	21 (13,5)	12 (25,5)	10 (17,9)		
Otras	5 (3,2)	1 (2,1)	2 (3,6)		
Diagnósticos previos, n (%)					
Hipertensión arterial	68 (43,6)	25 (53,2)	25 (44,6)	0,505	0,892
Diabetes	28 (17,9)	6 (12,8)	13 (23,2)	0,389	0,392
Obesidad	26 (16,7)	8 (17)	12 (21,4)	0,718	0,425
Enfermedad cardiovascular	16 (10,3)	2 (4,3)	4 (7,1)	0,398	0,494
EPOC/asma	15 (9,6)	10 (21,3)	4 (7,1)	0,047	0,578
Síndrome de hipoventilación	19 (12,2)	4 (8,5)	9 (16,1)	0,507	0,461
Neoplasia sólida y/o hematológica	7 (4,5)	1 (2,1)	2 (3,6)	0,757	0,771
Tratamientos Previos, n (%)					
Estatinas	40 (25,6)	15 (31,9)	20 (35,7)	0,320	0,151
IECA/ARA2	58 (37,2)	20 (42,6)	22 (39,3)	0,797	0,780
Días desde el inicio de síntomas hasta hospitalización-mediana (ICC)	7 (5-9,3)	6 (5-7)	6,5 (4-8)	0,168	0,288
Días desde el inicio de síntomas hasta tratamiento con glucocorticoides-mediana (ICC)		11 (8-13)	10 (7,3-15)	0,637	
Dosis equivalente de prednisona (mg) máxima diaria administrada-mediana (ICC)		133,8 (100-133,8)	312,5 (312,5-312,5)	<0,001	
Días totales o tiempo en días de tratamiento con glucocorticoides-mediana (ICC)		5 (3,8-8,3)	3 (3-6)	0,008	
SAFI ^a -mediana (ICC)	310 (219-373,1)	280 (107-342)	284 (186,5-341,3)	0,131	0,094
Análisis de laboratorio mediana (ICC)					
Porcentaje de linfocitos ^a recuentoLactato deshidrogenasa ^b U/l	11,1 (8,3-16,6)	9 (6,2-12,9)	10,1 (6,6-14,5)	0,015	0,081
Proteína C reactiva ^b (mg/l)	343,5 (282-420)	467 (341-533)	420 (320,8-555,3)	<0,001	0,002
Dímero D ^b (ng/ml)	116,9 (69,2-182,2)	171 (106,8-245)	141,7 (88,8-241,3)	0,003	0,031
Dímero D ^b (ng/ml)	780 (475-1.550)	1035 (610-1757,5)	960 (592,5-1745)	0,173	0,119
Tratamiento durante el ingreso, n (%)					
Hidroxicloroquina/cloroquina					
Azitromicina	153 (98,1)	47 (100)	54 (96,4)	0,423	0,486
Lopinavir/ritonavir	91 (58,3)	37 (78,7)	43 (76,8)	0,006	0,014
Interferón beta-1B	28 (17,8)	9 (19,1)	8 (14,3)	0,774	0,531
Tocilizumab	5 (3,2)	6 (12,8)	1 (1,8)	0,012	0,583
Anakinra	20 (12,8)	19 (40,4)	21 (37,5)	<0,001	0,004
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	0	0	3 (5,4)	0,004	<0,001
Ventilación mecánica no invasiva	81 (51,9)	29 (61,7)	49 (87,5)	<0,001	<0,001
Ventilación mecánica no invasiva	8 (5,1)	7 (14,9)	14 (25)	<0,001	<0,001
Eventos finales n (%)					
Favorable: alta hospitalaria	120 (76,9)	27 (57,4)	45 (80,4)	0,014	0,596
Desfavorable: intubación o fallecimiento	36 (23,1)	20 (42,6)	11 (19,6)		
Días de hospitalización hasta evento final-mediana (ICC)	8 (6-10)	12 (6-17)	12,5 (8-17,8)	<0,001	<0,001
Diagnostico de enfermedad tromboembólica venosa, n (%)	6 (3,8)	6 (12,8)	11 (19,6)	0,001	<0,001
Eventos desfavorables en paciente sin HBPM, n (%)	20/75 (26,7)	14/18 (77,8)	2/7 (28,6)	<0,001	0,913
Eventos desfavorables en paciente con HBPM, n (%)	16/81 (19,8)	6/29 (20,7)	9/49 (18,4)	0,966	0,846

ICC: intervalo intercuantílico; enfermedad cardiovascular: fibrilación auricular crónica y/o cardiopatías isquémica y/o insuficiencia cardiaca; SAFI: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno.

* Comparación entre los grupos 1,2 y 3.

** Comparación entre los grupos 1 y 3.

^a Valor más bajo en las primeras 48 horas.

^b Valor más alto en las primeras 48 horas.

recibieron tratamiento con glucocorticoides (tabla 3). Esta evolución favorable no se objetivaba en el análisis crudo, pero sí cuando se ajustaba a otras variables como las asociadas a más gravedad como edad, SAFI, porcentaje de linfocitos, dímero D, LDH y PCR. En la misma línea que los resultados de nuestro estudio están los reportados por Calleja et al.¹³, que analizaron la evolución de los pacientes tratados con dosis altas de glucocorticoides (> 250 mg de

metilprednisolona) asociados o no a tocilizumab, encontrando una tendencia a la disminución de los fallecimientos y de la intubación cuando asociaban ambos fármacos.

Esta evolución favorable no la hemos encontrado con dosis de glucocorticoides más bajas, como se ha evidenciado en otros trabajos. Recientemente se han comunicado los resultados del ensayo clínico RECOVERY¹⁴, que comparaba el tratamiento con dosis de

Tabla 2
Factores asociados con evolución desfavorable (ingreso en UCI o fallecimiento)

	Alta hospitalaria n = 192 (74,1%)	Evolución desfavorable Intubación o muerte n = 67 (25,9%)	p
Edad-mediana (ICC)	60 (50-69)	65 (56-70)	0,043
Sexo femenino, n (%)	60 (31,3)	20 (29,9)	0,831
Raza, n (%)			0,552
Caucásica	155 (80,7)	53 (79,1)	
Latinoamericano	30 (15,6)	13 (19,4)	
Otras	7 (3,6)	1 (1,5)	
Diagnósticos previos, n (%)			
Hipertensión arterial	83 (43,2)	35 (52,2)	0,202
Diabetes	35 (18,2)	12 (17,9)	0,954
Obesidad	30 (15,6)	16 (23,9)	0,128
Enfermedad cardiovascular	16 (8,3)	6 (9)	0,875
EPOC/asma	21 (10,9)	8 (11,9)	0,823
Síndrome de hipoventilación	22 (11,5)	10 (14,9)	0,458
Neoplasia sólida y/o hematológica	8 (4,2)	2 (3)	0,666
Tratamientos previos, n (%)			
Estatinas	57 (29,7)	18 (26,9)	0,661
IECA/ARA2	70 (36,5)	30 (44,8)	0,229
Días desde el inicio de síntomas hasta hospitalización-mediana (ICC)	7 (5-8)	6,5 (4,8-8)	0,270
Días desde el inicio de síntomas hasta tratamiento con glucocorticoides-mediana (ICC)	11 (7,3-15)	11 (9-15)	0,464
SAFI peor en las primeras 48 horas-mediana (ICC)	316,1 (257,3-373)	190 (95-303,2)	<0,001
Análisis de laboratorio mediana (ICC)			
Porcentaje de linfocitos ^a recuento	11,3 (8,5-16,4)	8,3 (5,1-11,4)	<0,001
Lactato deshidrogenasa ^b U/l	348 (284,8-438,8)	478 (349-571)	<0,001
Proteína C reactiva ^b (mg/l)	114,1 (69-171,8)	196 (139-253)	<0,001
Dimero D ^b (ng/ml)	770 (480-1315)	1170 (815-2260)	<0,001
Tratamiento durante el ingreso, n (%)			
Hidroxicloroquina/cloroquina	188 (97,9)	66 (98,5)	0,762
Azitromicina	127 (66,1)	44 (65,7)	0,944
Lopinavir/ritonavir	24 (12,5)	21 (31,3)	<0,001
Interferón beta-1B	6 (3,1)	6 (9)	0,051
Tocilizumab	29 (15,1)	31 (46,3)	<0,001
Anakinra	2 (1)	1 (1,5)	0,766
Heparina de bajo peso molecular/Ventilación mecánica no invasiva	128 (66,7)	31 (46,3)	0,003
	22 (11,5)	7 (10,4)	0,821

Enfermedad cardiovascular: fibrilación auricular crónica y/o cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardiaca; ICC: intervalo intercuantílico; SAFI: cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno.

^a Valor más bajo en las primeras 48 horas.

^b Valor más alto en las primeras 48 horas.

Tabla 3
Análisis comparativos entre diferentes tratamientos con o sin glucocorticoides y la asociación con eventos desfavorables (ingreso en UCI o fallecimiento)

Tipo de análisis	Número de eventos desfavorables por número de pacientes	Análisis crudo OR (IC 95%)	Análisis multivariante* OR (IC 95%)	Análisis multivariante ajustado por índice de propensión** OR (IC 95%)
1	Tratamiento con glucocorticoides (cualquier dosis) versus sin tratamiento con glucocorticoides 31/103 (30,1%) 36/156 (23,1%)	1,44 (0,82-2,52) p = 0,207	0,69 (0,30-1,59) p = 0,380	0,71 (0,30-1,66) p = 0,432
2	Tratamiento con glucocorticoides \geq 250 mg prednisona al día versus sin tratamiento con glucocorticoides	11/56 (19,6%) 36/156 (23,1%)	0,82 (0,38-1,74) p = 0,596	0,31 (0,10-0,97) p = 0,044
3	Tratamiento con glucocorticoides (\geq 250 mg prednisona al día) versus resto de pacientes ^a	11/56 (19,6%) 56/203 (27,6%)	0,64 (0,31-1,33) p = 0,229	0,30 (0,11-0,87) p = 0,026

* Ajustado a la edad cociente entre saturación de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno (SAFI) peor en las primeras 48 horas, porcentaje de linfocitos más bajo en las primeras 48 horas, PCR más alta en las primeras 48 horas, LDH más alta en las primeras 48 horas, tratamiento con lopinavir/ritonavir, tratamiento con tocilizumab y tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

** Análisis multivariante ajustado a las mismas variables descritas anteriormente más el índice de propensión de cada pauta de glucocorticoides especificada en cada tipo de análisis. El análisis para calcular el índice de propensión incluía las variables: edad, SAFI más bajo en las primeras 48 horas, porcentaje más bajo de linfocitos en las primeras 48 horas, valores más altos de PCR en las primeras 48 horas, valores más altos de LDH en las primeras 48 horas, tratamiento con azitromicina, tratamiento con interferón beta 1B (excepto en el análisis 2), tratamiento con tocilizumab, tratamiento con anakinra, tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, uso de ventilación no invasiva y antecedentes de asma (excepto en el análisis 2).

^a El resto de pacientes serían los que han recibido dosis de corticoides < 250 mg de prednisona al día y los que no han recibido tratamiento con corticoides.

dexametasona de 6 mg al día, durante 10 días, frente al tratamiento estándar, y donde encontraron una disminución de la mortalidad a los 28 días (21,5% vs. 25%), siendo esta más evidente en los pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (29% vs. 40,7%).

Una posible explicación de la ausencia de beneficio del uso de glucocorticoides con dosis más bajas en nuestro estudio podría ser por las características de estos pacientes, pues este grupo tenía menor porcentaje de uso de HBPM (tabla 1), especialmente teniendo en cuenta que hasta casi un 78% de los pacientes sin HBPM en este grupo tuvieron una evolución desfavorable (tabla 1). Este hecho pudiera significar un papel importante de la enfermedad tromboembólica no diagnosticada ni tratada como causa de evolución desfavorable en este grupo^{18–22}. En este sentido cabe preguntarse si el utilizar dosis más bajas de glucocorticoides pudiera tener un menor efecto antiinflamatorio y, por tanto, favorecer más el desarrollo de enfermedad tromboembólica, sobre todo en este grupo de pacientes que tenían marcadores peores de severidad (SAFI y porcentaje de linfocitos más bajos y valores más altos de dímero D, PCR y LDH). Una hipótesis sería que las dosis de prednisona menores de 250 mg no activarían plenamente la vía de acción de los glucocorticoides denominada no genómica¹⁷, actuando solo sobre la vía genómica, pudiendo disminuir su efecto sobre la tormenta de citocinas. Por otro lado, se debe tener en cuenta que el mecanismo de acción por vía no genómica es más rápido y podría tener otros efectos, como la inhibición de la agregación plaquetaria²³, que pudieran influir en la evolución de los pacientes con neumonía severa por SARS-CoV-2.

El grupo 1 (pacientes no tratados con glucocorticoides) presentaba el porcentaje más bajo de tratamiento con HBPM, si bien se trataba de pacientes menos graves (SAFI y porcentaje de linfocitos más altos y valores más bajos de dímero D, PCR y LDH). Probablemente en este grupo tenga menos relevancia la ausencia de tratamiento con HBPM, ya que un 26,7% de los pacientes sin tratamiento con HBPM en este grupo tuvo una evolución desfavorable, frente a un 77,8% del grupo 2 y un 28,6% del grupo 3 (tabla 1). El hecho de que se incorporen en el estudio los primeros pacientes atendidos por COVID-19 en nuestro hospital pudiera explicar el porcentaje alto de pacientes sin tratamiento con HBPM, ya que en ese momento no estaba protocolizado el tratamiento con HBPM en estos pacientes.

Por otro lado, destacar que los pacientes tratados con glucocorticoides en nuestro estudio tenían una mayor estancia hospitalaria respecto a los pacientes no tratados con ellos, resultado que difiere de otras publicaciones, que demostraron beneficios con dichos fármacos. Este hecho lo interpretamos como un marcador de mayor gravedad de estos pacientes, al igual que el valor más bajo de SAFI y porcentaje de linfocitos o valores más altos de dímero D, LDH y PCR, incluso el mayor uso de ventilación mecánica no invasiva en estos pacientes. Una hipótesis sería que, al no estar protocolizado el uso de glucocorticoides, los pacientes más graves recibieron tratamiento con glucocorticoides, incluso más tarde de lo que muchos autores recomiendan. Fadel et al. demostraron reducción de la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con glucocorticoides cuando se les administraban de una manera precoz⁸.

Las limitaciones de nuestro trabajo, aparte de tratarse de un estudio unicéntrico, son las inherentes a los estudios de cohortes retrospectivos, al comparar grupos no totalmente homogéneos. Para intentar minimizar estos sesgos el modelo se ajustó a los índices de propensión de recibir tratamiento con glucocorticoides. Como hemos comentado previamente los pacientes que se trataron con glucocorticoides tenían marcadores de mayor gravedad. El ajuste se realizó utilizando el índice de propensión como covariable en el modelo de regresión logística para el desarrollo de eventos desfavorables. No utilizamos otros métodos como el emparejamiento o la estratificación por el tamaño de muestra pequeño de nuestro estudio. No obstante, hay que tener en cuenta la limitación

fundamental que tiene el ajuste mediante el índice de propensión, y es que solo ajusta a las variables registradas. En este sentido, hay variables no registradas en nuestros datos que pudieron influir a la hora de pautar o no glucocorticoides, como son la evolución de la disnea durante el ingreso o del SAFI o la radiografía de tórax después de las 48 horas de ingreso, u otras variables muy difíciles de registrar, como la valoración subjetiva del médico.

Este estudio orienta a un efecto beneficioso de los glucocorticoides a dosis equivalentes de prednisona > 250 mg en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2, pero son necesarios más ensayos clínicos que estudien el efecto de los glucocorticoides en estos pacientes, y determinen tanto la dosis idónea de glucocorticoides como el momento de inicio más adecuado. A día de la redacción de este estudio hay en marcha muchos ensayos clínicos que valoran el efecto de otros inmunomoduladores en los pacientes con COVID-19 severa, pero no hay que olvidar que estos fármacos son más caros que los glucocorticoides, e incluso pudieran tener problemas de abastecimiento en el caso de que aumentara la demanda en otras oleadas de la pandemia actual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado directamente o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Anexo 1. Miembros del Grupo de Trabajo HUIS-COVID-19

D. Arranz, R. Beltrán, R. Cadenas, C. Casanova, J.A. de Boer, R. del Valle, G. García, B. Iglesias, A. Lung, O. Madridano, M. Martín, M. Merino, M. Moral, S. Muñoz, M. Neira, B. Núñez, I. Perales, A. Pérez, M. Reche, T. Reinoso, J.M. Rizo, C. Sánchez, M. Sereno y T. Valbuena.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:405–7.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529–39.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420–2.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393.
- Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N. A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:8–23.
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al., Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2114–20.
- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:57.
- 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>, 16:ciaa768.
- Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:971–8.
- Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sancho-López A, Mills-Sánchez P, Centeno-Soto GA, et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01168-20>, e01168-20.
- 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;155:159–61.
14. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al., RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. NEJMoa2021436. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
 15. Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan China: A retrospective cohort study [Internet]. medRxiv. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.11.20097709>.
 16. 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.
 17. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3408–17.
 18. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:298–301.
 19. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost*. 2020;120:1230–2.
 20. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7.
 21. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: Vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*. 2020;30367–74. S1473-3099.
 22. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: A two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1135–40.
 23. Liverani E, Banerjee S, Roberts W, Naseem KM, Perretti M. Prednisolone exerts exquisite inhibitory properties on platelet functions. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:1364–73.