



MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
SALUD INTERNACIONAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“PULSOS DE GLUCOCORTICOIDES EN LA
NEUMONÍA MODERADA-GRAVE POR SARS-
COV-2”**

AUTORA:

ANA MARTÍN CASCÓN

TUTOR ACADÉMICO:

ENRIQUE BERNAL MORELL

CURSO ACADÉMICO 2020 – 2021

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
2. Justificación.....	6
3. Objetivos.....	7
4. Hipótesis.....	8
5. Material y Métodos.....	9
• 5.1. Diseño.....	9
• 5.2. Población y ámbito de estudio.....	9
• 5.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	9
• 5.4. Tamaño muestral.....	9
• 5.5. Variables.....	10
• 5.6. Fuente y recogida de datos.....	11
• 5.7. Análisis de datos.....	11
• 5.8. Limitaciones del estudio.....	12
6. Aspectos éticos y legales.....	13
7. Resultados.....	14
8. Discusión.....	21
9. Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Anexos.....	28

RESUMEN

Introducción: El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2) es el microorganismo causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), que ha ocasionado un importante reto a la hora de identificar opciones terapéuticas efectivas. La evidencia disponible indica que la "tormenta de citocinas" mantiene una respuesta inflamatoria sistémica aberrante que desencadena la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo. Dados los altos niveles de citocinas inducidas por el SARS-CoV-2, el tratamiento para reducir el daño pulmonar relacionado con la inflamación es fundamental. En este contexto, los glucocorticoides sistémicos se han afianzado como un pilar primordial en el tratamiento de la neumonía moderada-grave producida por el SARS-CoV-2. En este estudio se propone analizar la eficacia de administrar pulsos de dexametasona 20 mg durante 5 días frente a pulsos de metilprednisolona 250 mg durante 3 días comparando la mortalidad y el riesgo de ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en ambos grupos.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo, con componente analítico, realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía y en el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, en el periodo comprendido desde septiembre de 2020 hasta enero de 2021, y en el que se incluyeron 209 pacientes de entre 18 y 80 años con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2 que habían recibido pulsos de glucocorticoides (dexametasona 20 mg o metilprednisolona 250 mg).

Resultados: No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la mortalidad a los 28 días (Log-Rank; $p = 0,931$) ni en cuanto al riesgo de ingresar en UCI a los 21 días (Log-Rank; $p = 0,687$). Los pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona tuvieron estancias medias hospitalarias más cortas ($p < 0,001$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que los pulsos de metilprednisolona podrían acortar la duración de la enfermedad y reducir la estancia hospitalaria en los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada-grave en comparación con los pulsos de dexametasona.

Palabras clave: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, glucocorticoides, pulsos, dexametasona, metilprednisolona, mortalidad, UCI.

ABSTRACT

Introduction: The severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) is the microorganism that causes the coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has caused an important challenge when identifying effective therapeutic options. Available evidence indicates that the "cytokine storm" maintains an aberrant systemic inflammatory response that triggers the onset of acute respiratory distress syndrome. Given the high levels of cytokines induced by SARS-CoV-2, treatment to reduce inflammation-related lung damage is critical. In this context, systemic glucocorticoids have established themselves as a fundamental pillar in the treatment of moderate-severe pneumonia caused by SARS-CoV-2. This study proposes to analyze the efficacy of administering pulses of dexamethasone 20 mg for 5 days versus pulses of methylprednisolone 250 mg for 3 days, comparing mortality and the risk of admission to the Intensive Care Unit (ICU) in both groups.

Material and methods: This is a retrospective observational cohort study, with an analytical component, carried out at the Reina Sofia University Hospital and at the Morales Meseguer University Hospital in Murcia, in the period from September 2020 to January 2021, which included 209 patients between 18 and 80 years old with moderate-severe pneumonia due to SARS-CoV-2 who had received glucocorticoid pulses (dexamethasone 20 mg or methylprednisolone 250 mg).

Results: There were no significant differences between the two treatment groups in terms of mortality at 28 days (Log-Rank; $p = 0,931$) or in terms of the risk of admission to the ICU at 21 days (Log-Rank; $p = 0,687$). Patients who received pulses of methylprednisolone had shorter mean hospital stays ($p < 0,001$).

Conclusions: Our results suggest that methylprednisolone pulses could shorten disease duration and reduce hospital stay in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19 compared to dexamethasone pulses.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, glucocorticoids, pulses, dexamethasone, methylprednisolone, mortality, ICU.

1. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son virus ARN implicados en gran variedad de enfermedades que afectan a seres humanos y animales, en general, con cuadros respiratorios o gastrointestinales. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2, abreviado como SARS-CoV-2 (del inglés *Severe Acute Respiratory Síndrome Coronavirus*), es el microorganismo causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), identificado por primera vez en Wuhan, ciudad de la provincia china de Hubei, a raíz de una serie de casos de neumonía grave registrados en noviembre de 2019 [1].

Se ha establecido que el virus se propaga de persona a persona por aerosoles generados al hablar o respirar y, más raramente, mediante fómites por contacto con superficies contaminadas. Hasta el momento, se han registrado más de 214 millones de contagios a nivel mundial, con más de 4 millones de fallecidos. En España, en concreto, se han registrado más de 4.8 millones de casos con unos 83.000 fallecidos, cifra que continúa en ascenso [2-3]. Esta rápida propagación al resto de países ha ocasionado una emergencia sanitaria y un importante reto para la medicina moderna a la hora de identificar opciones terapéuticas efectivas para su tratamiento y prevención.

Todavía quedan muchas cuestiones sin resolver respecto a su patogenia, especialmente las razones que subyacen tras su curso clínico extremadamente variable, que engloba desde formas asintomáticas hasta manifestaciones tan graves como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). No obstante, en el transcurso de la COVID-19 se han establecido tres fases diferenciadas [4]:

- La primera fase se produce con la inoculación y el inicio de los síntomas leves, comúnmente; malestar general, fiebre, tos seca, diarrea, cefalea o alteraciones del gusto y el olfato. Durante este tiempo el virus se replica y establece residencia en el huésped, afectando en mayor medida al aparato respiratorio. Las principales alteraciones analíticas son la linfopenia, el aumento de PCR, Dímero D y LDH. En esta etapa la terapia se basa en el alivio sintomático.
- Una segunda fase, que comienza en torno al séptimo día de contagio, y en la que el proceso clave es el inicio de la respuesta inflamatoria por parte del sistema inmune, fundamentalmente a nivel pulmonar, lo que se asocia con disnea e hipoxemia (relación

entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno o PaO₂/FiO₂ menor a 300 mmHg). Las alteraciones analíticas típicas son el aumento de las transaminasas y la linfopenia creciente. Radiológicamente toman relevancia los infiltrados pulmonares bilaterales.

- Por último, una tercera fase denominada hiperinflamatoria, que abarca las manifestaciones más graves, ya que en ella se genera una respuesta inmune desmesurada. Sólo una minoría de los infectados llega hasta esta etapa, donde destacan la insuficiencia respiratoria, la sepsis/shock, el fallo cardiaco o el síndrome hemofagocítico, entre otros. Es en este periodo donde se produce una elevación de los marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial o coagulación (LDH, Ferritina, PCR, IL-6, Dímero D).

La clasificación de la COVID-19 en diferentes estadios ha permitido establecer estrategias terapéuticas en cada uno de ellos, siempre con el objetivo de evitar la fase hiperinflamatoria, relacionada con una elevada mortalidad y una morbilidad importante en aquellos que sobreviven. La evidencia disponible indica que la llamada "tormenta de citocinas", una sobreproducción incontrolada de marcadores solubles de inflamación que mantienen una respuesta inflamatoria sistémica aberrante es uno de los principales responsables de la aparición de SDRA [5].

Entre ellos, IL-6 e IL-10 pueden usarse como predictores para el diagnóstico rápido de aquellos pacientes con mayor riesgo de deterioro. Dados los altos niveles de citocinas inducidas por el SARS-CoV-2, el tratamiento para reducir el daño pulmonar relacionado con la inflamación es fundamental [6-8].

En este contexto, muchos han sido los fármacos que se han empleado empíricamente para combatir esta amenaza, la mayoría sin éxito. De entre ellos, los glucocorticoides sistémicos se han afianzado como el pilar primordial en el tratamiento de la neumonía moderada-grave producida por el SARS-CoV-2, más económicos y accesibles que otros fármacos inmunosupresores.

Cada vez son más los estudios publicados donde parece evidente su beneficio en este perfil de pacientes, basándose en sus distintos efectos inmunosupresores, ya que inducen la inhibición de la síntesis de proteínas como IL-1, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y ciclooxigenasa-2 inducible, entre otras [9].

Si bien es cierto, todavía existen dudas acerca del esquema terapéutico más adecuado. Uno de los más extendidos es el uso de dexametasona en dosis de 6 mg/día intravenosa u oral, durante 7-10 días, que se sustenta en los resultados del estudio RECOVERY, en el que se demostró su eficacia en pacientes con requerimientos de oxígeno (en aquellos con síntomas leves podría ser perjudicial) ^[10].

En los últimos meses han ido surgiendo más trabajos cuyo objetivo es probar el aumento de las tasas de supervivencia con dosis altas de glucocorticoides, fundamentalmente pulsos de metilprednisolona y dexametasona, en pacientes con riesgo de desarrollar una respuesta hiperinflamatoria. Desafortunadamente, la calidad de la evidencia sobre la terapia de pulsos de glucocorticoides en la COVID-19 es hasta ahora deficiente ^[11-13].

En este estudio se propone comparar la eficacia de administrar pulsos de dexametasona 20 mg durante 5 días frente a pulsos de metilprednisolona 250 mg durante 3 días.



2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Los glucocorticoides son importantes agentes terapéuticos con efecto antiinflamatorio e inmunosupresor potente y rápido, utilizados frecuentemente como base del tratamiento agudo en numerosas enfermedades de base inflamatoria. Sus efectos farmacológicos se producen por dos vías de acción diferentes; la genómica o clásica, y la no genómica, menos conocida.

Los efectos adversos están mediados fundamentalmente por la vía genómica, que se activa al 100% cuando administramos dosis de prednisona superiores a 30 mg/día (1 mg de prednisona equivale a 0.8 mg de metilprednisolona y a 0.1 mg de dexametasona).

En contraposición, la vía no genómica comienza a activarse a partir de 100 mg/día, con efecto máximo entre 250-500 mg/día y produce una acción antiinflamatoria mucho más intensa y rápida ^[14-16].

En base a lo anterior, podemos extraer las siguientes conclusiones:

- A partir de 30 mg/día de prednisona se produce una elevada toxicidad sin aumento significativo de su efecto antiinflamatorio.
- Los pulsos por encima de 100 mg/día de prednisona, administrados en un corto periodo de tiempo (3-5 días), aportan mayor eficacia y menor toxicidad, lo que podría marcar la diferencia en el tratamiento de la respuesta inflamatoria desencadenada por el SARS-CoV-2.

La falta de estudios de calidad en este ámbito justifica la necesidad de llevar a cabo una investigación más exhaustiva, con el objetivo final de aumentar la supervivencia, aportar mayor seguridad a los pacientes y reducir el riesgo de efectos adversos.

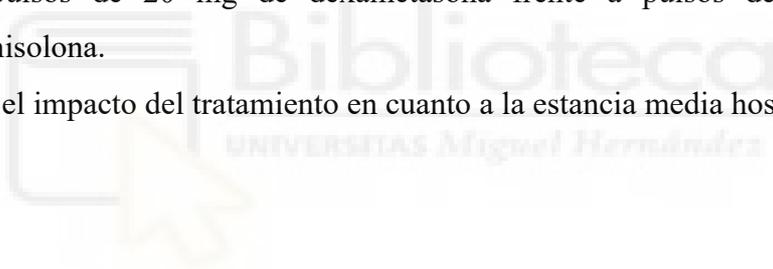
3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- El objetivo principal del estudio es analizar si existen diferencias significativas en la mortalidad al emplear pulsos de 20 mg de dexametasona frente a pulsos de 250 mg de metilprednisolona en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar las características clínicas y analíticas de los pacientes que han desarrollado una neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2 y han recibido pulsos de corticoides.
- Analizar si existen diferencias significativas en el riesgo de admisión en UCI al emplear pulsos de 20 mg de dexametasona frente a pulsos de 250 mg de metilprednisolona.
- Comparar el impacto del tratamiento en cuanto a la estancia media hospitalaria.



4. HIPÓTESIS

Al administrar pulsos de glucocorticoides se produce una mayor rapidez en el control de la respuesta inflamatoria provocada por el SARS-CoV-2, con menor toxicidad, que al utilizar la terapia estándar con 6 mg de dexametasona. Dado que 20 mg de dexametasona equivalen a 106.7 mg de metilprednisolona es esperable que al administrar pulsos de 250 mg de metilprednisolona la terapia resulte más eficaz.



5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, de cohortes retrospectivo, con componente analítico.

5.2. POBLACIÓN Y ÁMBITO DE ESTUDIO

La población diana del presente estudio son pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y menores de 80 años, ingresados por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario Reina Sofía y en el Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión. Estos son clasificados en dos grupos: aquellos que reciben pulsos de dexametasona, frente a los que reciben pulsos de metilprednisolona. Los pacientes son seguidos desde el inicio de la terapia hasta su alta de hospitalización o su deceso. El periodo del estudio comprende desde septiembre de 2020 hasta enero de 2021.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión: Sujetos adultos (mayores de 18 años y menores de 80 años), con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR o test antigénico, sin enfermedad grave que pueda condicionar la muerte en un corto espacio de tiempo (ej. Cáncer metastásico) y que precisen oxigenoterapia por saturaciones basales $\leq 94\%$ (neumonía moderada o grave).

Criterios de exclusión: Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes que no requieran oxigenoterapia, cuya gravedad corresponda a una puntuación en la escala WHO <3 , que se encuentren en tratamiento con corticoides o inmunosupresores previamente por otros motivos o en tratamiento paliativo.

5.4. TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado con el programa G-Power 3.1. Para un poder del 80%, un riesgo alfa del 5%, una proporción de recuperados o no ingresados en la UCI del 90% en un grupo y del 75% en el otro grupo, se estima que se precisarán 100 pacientes por rama para detectar diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

z tests - Proportions: Difference between two independent proportions

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input: Tail (s) = Two

Proportion p2 = 0,9

Proportion p1 = 0,75

α err prob = 0,05

Power (1- β err prob) = 0,8

Allocation ratio N2/N1= 1

Output: Critical z = 1,9599640

Sample size group 1 = 100

Sample size group 2 = 100

Total sample size = 200

Actual power = 0,8018306.

5.5. VARIABLES

Variables dependientes:

- Mortalidad en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2.
- Ingreso en UCI en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2.
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes con neumonía moderada-grave por SARS-CoV-2.

Variables independientes:

- Pulsos de 20 mg de dexametasona (DXM).
- Pulsos de 250 mg de metilprednisolona (MTP).

En el diseño del estudio se incluyeron, además, las siguientes variables:

- Sexo
- Edad
- Comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad cerebrovascular, EPOC/asma, neoplasia activa).

- Saturación arterial de oxígeno en relación con la fracción inspirada de oxígeno previo a la administración de pulsos (SAFI).
- Variables analíticas generales: Dímero D, ferritina, proteína C reactiva.
- Tratamiento con Tocilizumab o Remdesivir.
- Días de estancia hospitalaria.

5.6. FUENTE Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos referentes a la administración de los pulsos de corticoides (dexametasona o metilprednisolona) fueron obtenidos de una base de datos diseñada a tal efecto. Una vez seleccionados los pacientes, el resto de datos fueron obtenidos a través de la historia clínica, mediante el programa informático incorporado en ambos centros hospitalarios (Selene®), donde quedan registradas las variables demográficas, antecedentes personales, diagnósticos, pruebas complementarias y tratamientos recibidos. Posteriormente, fueron incorporados a una hoja de Excel para ser analizados.

5.7. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos han sido informatizados de forma anónima y analizados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics®.

Las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Para analizar la relación entre variables categóricas se utiliza la prueba de Chi-cuadrado o la prueba de Fisher, según proceda. Para establecer asociación entre variables categóricas y variables cuantitativas con distribución normal se utiliza la prueba de la T de Student, o la prueba de la U de Mann-Whitney si la distribución no es normal. Para determinar la distribución normal de las variables cuantitativas se utiliza la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el estudio de la supervivencia se utiliza el método de Kaplan-Meier en el análisis estadístico y la prueba del log-rank para evaluar si existen diferencias entre los grupos.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar las variables asociadas con la variable dependiente estancia media > de 7 días.

Se consideró como significativo un valor de p inferior a 0,05.

5.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio reside en su naturaleza observacional, por la que el tipo de tratamiento no es asignado de manera aleatoria, lo que puede dar lugar a un sesgo de confusión por falta de comparabilidad entre los grupos. Para evitar este problema se ha utilizado la técnica estadística de pareamiento por puntaje de propensión (*Propensity Score Matching*), con el fin de conseguir grupos homogéneos con distribuciones lo más similares posibles en sus características basales. De esta forma, lo que obtenemos es una muestra constituida por dos grupos perfectamente comparables cuya única diferencia es el tratamiento en estudio, equiparándose esta situación a un ensayo clínico aleatorizado controlado.

Este estudio está diseñado para detectar diferencias entre los dos grupos de tratamiento de 25 puntos. Diferencias inferiores no serían tenidas en cuenta.



6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El presente estudio ha sido realizado bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios.

La investigación se ha regido según la normativa vigente que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal facilitados por los pacientes y su tratamiento automatizado, de acuerdo con la legislación sobre protección de datos de carácter personal, y en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, en junio de 1964 y en enmiendas posteriores, Seúl, en octubre de 2008), el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (en Oviedo el 4 de abril de 1997) y según las recomendaciones de las leyes y reglamentos vigentes en España (Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre. Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero. Ley 3/2009 de 11 de mayo, de los derechos y deberes de los usuarios del Sistema Sanitario de la Región de Murcia).

Este trabajo puede ser calificado como observacional y retrospectivo. El investigador se ha limitado a medir las variables que definen el estudio, no existiendo en ningún momento intervención por parte del mismo y, por lo tanto, no se ha expuesto a los pacientes a ningún riesgo. Lo que se pretende es despejar incógnitas y aportar mejoras en el tratamiento de la neumonía producida por el SARS-CoV-2.

7. RESULTADOS

Se analizaron un total de 209 pacientes, el 62,2% hombres y el 37,8% mujeres, de los cuales 102 (48,80%) recibieron pulsos de DXM frente a 107 (51,19%) que recibieron MTP.

La media de edad fue de 56,05 años (DE 12,41) en el grupo de DXM frente a 58,33 años (DE 11,64) en el de MTP.

El 55% de los pacientes presentaron comorbilidades, las más comunes la hipertensión arterial con 38,5% y la dislipemia con 33,2%.

En cuanto a la SAFI previa a los pulsos, el 23,9% manifestaron valores iguales o inferiores a 200 mmHg.

El 14,4% de los enfermos recibieron tratamiento con Tocilizumab y el 15,4% con Remdesivir.

Precisaron VMNI el 14,8%, el 13,9% fueron ingresados en UCI y el 5,7% fallecieron.

El 50,2% de los ingresados presentaron una estancia media de entre 7 a 14 días.

Tabla 1. Distribución de los pacientes en función del tratamiento recibido.

	Total	DXM	MTP	<i>p</i>
Hombres	130 (62,2%)	65 (63,7%)	65 (60,7%)	0,657
Comorbilidad	115 (55%)	55 (53,9%)	60 (56,1%)	0,754
HTA	80 (38,5%)	36 (35,3%)	44 (41,5%)	0,357
DM	43 (20,6%)	21 (20,6%)	22 (20,6%)	0,996
DLP	69 (33,2%)	30 (29,4%)	39 (36,8%)	0,258
ECV	14 (6,7%)	4 (3,9%)	10 (9,3%)	0,117
EPOC/Asma	22 (10,6%)	11 (10,8%)	11 (10,4%)	0,924

Neoplasia activa	7 (3,4%)	1 (1,0%)	6 (5,7%)	0,067
SAFI \leq 200	50 (23,9%)	20 (19,6%)	30 (28%)	0,153
Tocilizumab	30 (14,4%)	23 (22,5%)	7 (6,5%)	0,001
Remdesivir	32 (15,4%)	19 (18,8%)	13 (12,1%)	0,183
VMNI	31 (14,8%)	15 (14,7%)	16 (15,0%)	0,960
UCI	29 (13,9%)	13 (12,7%)	16 (15,0%)	0,644
Éxitus	12 (5,7%)	6 (5,9%)	6 (5,6%)	0,932
\leq 7 días de estancia	64 (30,9%)	18 (17,8%)	46 (43,3%)	<0,001
7 a 14 días de estancia	104 (50,2%)	57 (56,4%)	47 (44,3%)	
> 14 días de estancia	39 (18,8%)	26 (25,7%)	13 (12,3%)	

Como se puede observar en la tabla 1, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento en relación con el sexo, las comorbilidades, la SAFI, la necesidad de VMNI, de ingreso en UCI o la mortalidad. Sólo son significativas la asociación con el Tocilizumab, de manera que los pacientes tratados con DXM recibieron más Tocilizumab que los tratados con MTP (22,5% frente a 6,5%), y con la estancia hospitalaria.

Tabla 2. Comparativa de edad, parámetros analíticos y días transcurridos hasta el desenlace en función del tratamiento recibido.

	Pulsos	N	Media	Desviación estándar	<i>p</i>
Edad	DXM	102	56,05	12,41	0,173
	MTP	107	58,33	11,64	
Dímero D	DXM	99	1618,19	6046,18	0,442
	MTP	107	2162,99	3968,10	
Ferritina	DXM	101	791,92	658,90	0,009
	MTP	107	1064,91	820,45	
Proteína C reactiva	DXM	102	8,13	6,10	<0,001
	MTP	107	14,64	7,61	
SAFI previa a los pulsos	DXM	102	317,01	96,18	<0,001
	MTP	107	256,73	81,12	
Días de estancia hospitalaria	DXM	101	12,20	4,76	<0,001
	MTP	106	9,57	4,97	
Días desde ingreso hasta éxitus	DXM	6	9,33	4,80	0,668
	MTP	6	10,83	6,79	
Días desde ingreso hasta UCI	DXM	13	3,84	2,54	0,137
	MTP	16	5,81	4,00	
Días desde inicio de síntomas hasta ingreso	DXM	102	7,26	3,24	0,568
	MTP	106	6,99	3,64	
Días desde inicio de síntomas hasta inicio de corticoides	DXM	106	9,97	3,31	<0,001
	MTP	102	8,16	3,54	

Entre los pacientes que recibieron pulsos de glucocorticoides se observa que no existen diferencias significativas en cuanto a la edad, los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta su hospitalización, los días transcurridos desde su ingreso hasta la admisión en UCI o hasta su fallecimiento.

A nivel analítico existen diferencias en cuanto a los niveles de ferritina, más elevados en el grupo de la MTP (1064,91 frente a 791,92), y en los niveles de PCR, también más elevados en este grupo (14,64 frente a 8,13). El dímero D no muestra diferencias.

También es significativo que la SAFI previa a los pulsos está más disminuida en el grupo de MTP (256,73 frente a 317,01).

Finalmente, se aprecia que la estancia hospitalaria es menor en el segundo grupo que en los tratados con DXM (12,20 frente 9,57) y que en el grupo de MTP se inician antes los corticoides tras la manifestación de los síntomas (diferencia de 1,81 días).

Tabla 3. Características de los pacientes en función de la estancia hospitalaria a los 7 días.

	Total (n = 209)	Estancia ≤ 7 d (n = 64)	Estancia > 7 d (n = 143)	p
Hombres	130 (62,2%)	44 (68,8%)	85 (59,4%)	0,262
Edad media	57,22 (DE 12,05)	53,77 (DE 12,90)	58,57 (DE 11,37)	0,008
Comorbilidades	115 (55%)	28 (43,8%)	85 (59,4%)	0,052
ECV	14 (6,7%)	2 (3,1%)	12 (8,4%)	0,273
EPOC/Asma	22 (10,6%)	6 (9,5%)	15 (10,5%)	1,000
DLP	69 (33,2%)	17 (27,0%)	50 (35,0%)	0,334
HTA	80 (38,5%)	20 (31,7%)	58 (40,6%)	0,296

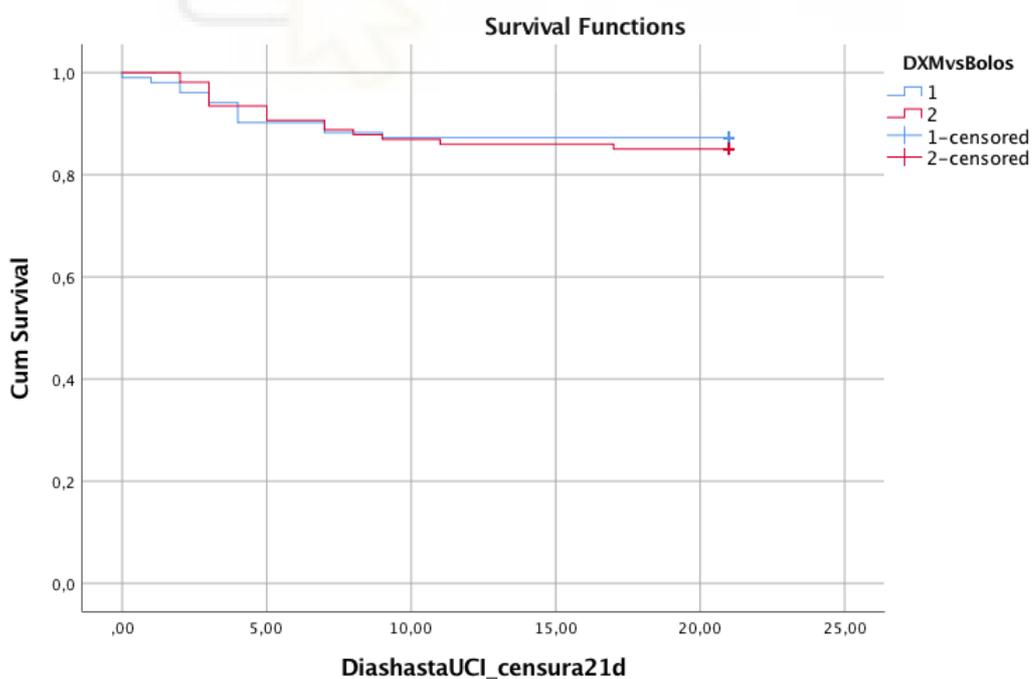
DM	43 (20,6%)	7 (10,9%)	35 (24,5%)	0,040
Neoplasia activa	7 (3,4%)	2 (3,2%)	5 (3,6%)	1,000
Dímero D	1901,17 (DE 5068,72)	1169,19 (DE 1028,89)	2235,23 (DE 6065,01)	0,168
Ferritina	932,35 (DE 757,06)	912,25 (DE 748,12)	946,90 (DE 766,46)	0,763
Proteína C reactiva	11,46 (DE 7,63)	13,78 (DE 7,77)	10,35 (DE 7,22)	0,002
SAFI previa a los pulsos	286,16 (DE 93,59)	300,59 (DE 78,98)	280,69 (DE 98,74)	0,157
MTP	107 (51,2%)	46 (71,9%)	60 (42,0%)	< 0,001
UCI	29 (13,9%)	1 (1,6%)	27 (18,9%)	0,002
VMNI	28 (13,4%)	3 (4,7%)	25 (17,5%)	0,023
Éxitus	12 (5,7%)	6 (9,4%)	5 (3,5%)	0,159
Tocilizumab	30 (14,4%)	4 (6,2%)	25 (17,5%)	0,053
Remdesivir	32 (15,4%)	10 (15,6%)	22 (15,5%)	1,000
SAFI ≤ 200	50 (23,9%)	9 (14,1%)	40 (28,0%)	0,046

Tabla 4. Variables asociadas de forma independiente a una estancia media prolongada (> 7 días) en el análisis multivariante.

	OR	IC 95%	p
Ingreso en UCI	16,12	2,09 - 125	0,008
Edad	1,04	1,01 – 1,07	0,005
Pulsos de DXM	4,70	2,36 – 9,57	< 0,001

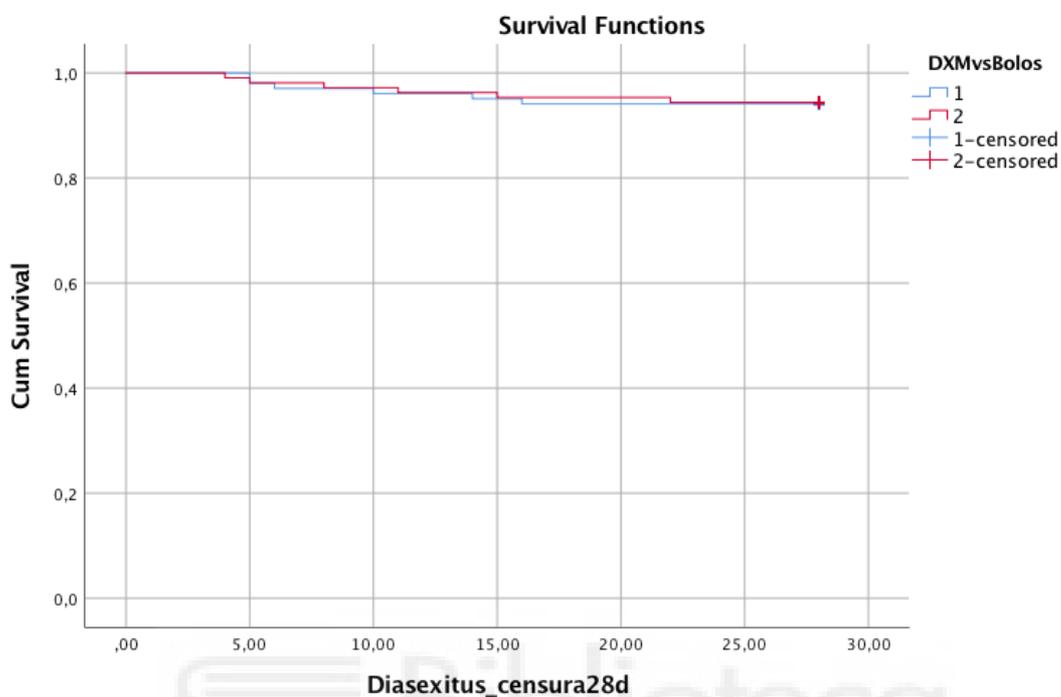
El ingreso en la UCI, la edad y el recibir pulsos de DXM se asocian a una mayor estancia hospitalaria.

Figura 1. Supervivencia de ingreso en UCI según el grupo de tratamiento



Se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier para comparar el riesgo de ingreso en UCI a los 21 días entre los dos grupos de tratamiento, no existiendo diferencias significativas con la prueba de Log-Rank ($p = 0,687$).

Figura 2. Supervivencia a los 28 días según el grupo de tratamiento



Al realizar el análisis utilizando la mortalidad a los 28 días como variable objetivo entre los dos grupos de tratamiento tampoco se obtuvieron diferencias significativas con la prueba de Log-Rank ($p = 0,931$).

8. DISCUSIÓN

En 2019 el nuevo coronavirus, conocido como SARS-CoV-2, ha desencadenado una pandemia mundial que ha supuesto un antes y un después en el ámbito de la investigación y de las enfermedades infecciosas. Desde entonces, numerosos trabajos han pretendido resolver las incógnitas que la COVID-19 aún nos plantea.

En un primer momento, los estudios iniciales no mostraron datos favorables para el uso de glucocorticoides, por lo que fueron prohibidos en las recomendaciones de las autoridades sanitarias. No obstante, el conocimiento progresivo de la fisiopatología del virus y, en concreto, de la fase pulmonar e hiperinflamatoria que puede tener lugar durante la segunda semana de enfermedad y que condiciona de forma clara el pronóstico del paciente (es la principal causa de ingreso en UCI, de soporte respiratorio mecánico y de mortalidad) llevó a replantearse sus posibles beneficios en este perfil de enfermos.

En este contexto, la publicación del estudio RECOVERY supuso un hito en el curso de la enfermedad, pues se demostró el beneficio de tratar con dosis bajas de dexametasona de 6 mg/día a pacientes que precisan oxigenoterapia, especialmente a partir de la semana desde el inicio de los síntomas ^[10]. Sin embargo, el efecto de dosis más altas de glucocorticoides y la duración óptima del tratamiento sigue siendo un misterio. Conocer si existe un aumento en la tasa de supervivencia con dosis altas de glucocorticoides supondría un cambio importante en la terapéutica de la COVID-19, pues a través de la vía no genómica se maximizaría su actividad antiinflamatoria produciendo menor toxicidad y efectos adversos que con dosis por debajo de 100 mg/día.

En el presente estudio se analizó una cohorte de 209 pacientes, 62,2% hombres y el 37,8% mujeres con una media de edad de 56,05 años en el grupo de DXM y de 58,33 años en el de MTP, de entre los que el 55% padecían comorbilidades, las más comunes la hipertensión arterial (38,5%) y la dislipemia (33,2%). El 50,2% de los ingresados presentaron una estancia media de entre 7 a 14 días, hasta un 14,8% precisaron VMNI, el 13,9% fueron ingresados en la UCI y el 5,7% fallecieron.

En diciembre de 2020 Edalatifard et al. publicaron el primer ensayo clínico controlado aleatorizado, simple ciego, en una cohorte de pacientes en Irán hospitalizados con

diagnóstico de neumonía grave por SARS-CoV-2 en fase pulmonar temprana. Se analizaron 68 pacientes, de los cuales la mitad recibieron pulsos de MTP 250 mg/día durante 3 días frente a la otra mitad que recibió sólo tratamiento sintomático estándar [17]. El objetivo principal fue el momento de la mejoría clínica o la muerte. Se observó que la administración de pulsos de MTP al comienzo de la fase pulmonar temprana disminuyó notablemente la tasa de mortalidad (5,9% frente a 42,9%; $p < 0,001$) y mejoró la afectación pulmonar, la saturación de oxígeno y los marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19. El 94,1% de los pacientes del grupo de MTP se había recuperado con una duración media de 11,8 días, mientras que sólo el 57,1% de los pacientes del grupo de terapia estándar se habían recuperado en una mediana de duración de 16,4 días. En cuanto a las características basales de los pacientes, la distribución por sexos y la edad media fue similar a la de nuestro estudio, con un 62,9% de hombres y 37,1% de mujeres, con edad media de 58,5 años. También presentaban comorbilidades similares, aunque la más prevalente en esta cohorte no fue la hipertensión arterial (32,3%) sino la diabetes (35,5%). Analíticamente presentaron valores de Dímero D de 2573,5 en el grupo de MTP frente a 1391,3 en el grupo estándar y de ferritina de 807,9 frente a 676,5, que tampoco difieren mucho de nuestros pacientes tratados con MTP. En base a los resultados, se puede afirmar que este estudio apoyaría los pulsos de MTP de 250 mg durante 3 días como agente terapéutico eficaz para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave en la fase pulmonar.

Otros estudios publicados hasta ahora son fundamentalmente observacionales. Entre ellos, destaca el estudio publicado en septiembre de 2020 por Ruiz-Irastorza et al. llevado a cabo en el Hospital Universitario de Cruces (Bilbao), donde se administraron dosis de MPT de entre 125 mg a 250 mg durante 3 días en pacientes con parámetros inflamatorios alterados (linfopenia, trombocitopenia, aumento de ferritina, dímero D y proteína C reactiva) y deterioro clínico, particularmente aquellos con insuficiencia respiratoria y valores decrecientes de la SAFI [18]. Este estudio también respaldaría la utilidad de los pulsos de glucocorticoides en la neumonía COVID-19 en pacientes con evidencia analítica de inflamación y compromiso respiratorio progresivo, como terapia de pulso de ciclo corto (125 a 250 mg/día de metilprednisolona durante 3 días) durante la segunda semana después del inicio de los síntomas.

Un segundo estudio observacional realizado en Madrid comparó 396 pacientes ingresados por COVID-19 tratados con glucocorticoides frente a 67 no tratados. El tratamiento administrado fueron dosis de MTP de 1 mg/kg/día o en pulsos de 2 a 4 días, hasta 500 mg/día, mostrando una reducción significativa de la mortalidad entre los usuarios de glucocorticoides, siendo las diferencias significativas sólo en el subgrupo clasificado como enfermedad moderada-grave [19].

Pese a que los trabajos mencionados hasta ahora muestran resultados prometedores para la terapia con pulsos de MTP, ninguno compara este tratamiento con dosis altas de DXM. Un estudio publicado en enero de 2021 por López Zúñiga et al. en Jaen con 318 pacientes analizó el aumento de supervivencia en pacientes con COVID-19 y riesgo de respuesta hiperinflamatoria utilizando dosis altas de metilprednisolona o dexametasona, demostrándose también una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad [20]. No obstante, no hicieron distinción entre el tipo de glucocorticoide recibido, analizándose ambos de forma conjunta.

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, en nuestro estudio no existieron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad y al riesgo de ingresar en UCI en los pacientes tratados con 20 mg de DXM frente a los tratados con 250 mg de MTP. No obstante, los pacientes que recibieron pulsos de MTP tuvieron una estancia hospitalaria más reducida que se podría explicar por una mejoría clínica más rápida dado que la tasa de éxitos fue similar en ambos grupos (5.9% en el grupo de DXM frente a 5.6% en el de MPT) y no es esperable que se deba a un fallecimiento precoz. Por tanto, podrían acortar la duración de la enfermedad dando lugar a altas más precoces evitando el colapso en los hospitales.

Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos que amplíen nuestro conocimiento en la utilización de dosis altas de glucocorticoides y esclarezcan las dosis y la duración óptimas de la terapia.

9. CONCLUSIONES

1. La probabilidad de ingresar en la UCI y la mortalidad fueron similares entre los pacientes tratados con pulsos de MTP y DXM.
2. Los pacientes que recibieron pulsos de MTP tuvieron estancias medias hospitalarias más reducidas y, por tanto, podrían acortar la duración de la enfermedad en comparación con los pulsos de DXM.
3. Los pacientes que recibieron pulsos de MTP mostraron parámetros analíticos con mayor inflamación que los del grupo de la DXM.



BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *An Pediatr (Barc)*. 2020.
3. <https://www.msrebs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>. 2021.
4. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/covid-19/>.
5. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun; 53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32446778; PMCID: PMC7211650.
6. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, Zhang P, Liu X, Gao G, Liu F, Jiang Y, Cheng X, Zhu C, Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129. PMID: 32475230; PMCID: PMC7473317.
7. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen MM, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, De Benedetti F, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jul;72(7):1059-1063. doi: 10.1002/art.41285. Epub 2020 May 10. PMID: 32293098; PMCID: PMC7262347.
8. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021 Jan;191(1):4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32919977; PMCID: PMC7484812.
9. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020 Jul 10; 11:1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708. PMID: 32754163; PMCID: PMC7365923.
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B,

- Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
11. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, Zhang Z, Kang Y. Comparison of Associations Between Glucocorticoids Treatment and Mortality in COVID-19 Patients and SARS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2021 Aug 1;56(2):215-228. doi: 10.1097/SHK.0000000000001738. PMID: 33555845.
 12. Dolci G, Cassone G, Venturelli F, Besutti G, Revelli M, Corsini R, Sampaolesi F, Pavone P, Contardi G, Riva N, Marini G, Lazzaretti C, Mezzadri S, Milic J, Massari M, Costantini M, Salvarani C. High-dose glucocorticoids pulse-therapy for beta-coronaviridae pneumonia: a systematic literature review and case-series of Coronavirus disease-2019. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 feb 26. Epub ahead of print. PMID: 33635218.
 13. López Zúñiga MÁ, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno FA, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, Ramírez-Sánchez C, Sanchez-Palop M, Martínez-Colmenero J, Pimentel-Villar MA, Blázquez-Roselló S, Moreno-Sánchez JJ, López-Vílchez M, Prior-Sánchez I, Jódar-Moreno R, López Ruz MÁ. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PLoS One*. 2021 Jan 28;16(1): e0243964. doi: 10.1371/journal.pone.0243964. PMID: 33507958; PMCID: PMC7842890.
 14. Strehl C, Spies CM, Buttgereit F. Pharmacodynamics of glucocorticoids. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Sep-Oct;29(5 Suppl 68): S13-8. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22018178.
 15. Grzanka A, Jarzab J. Niegenomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów [Nongenomic effects of glucocorticoids]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(4):387-93. Polish. PMID: 19722144.
 16. Jiang CL, Liu L, Tasker JG. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? *Front Neuroendocrinol*. 2014 Jan;35(1):72-5. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.005. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24103541.
 17. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, Najafizadeh SR, Farhadi E, Jalili N, Esfahani M, Rahimi B, Kazemzadeh H, Mahmoodi Aliabadi

- M, Ghazanfari T, Sattarian M, Ebrahimi Louyeh H, Raeeskarami SR, Jamalimoghadamsiahkali S, Khajavirad N, Mahmoudi M, Rostamian A. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec 24;56(6):2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020. PMID: 32943404; PMCID: PMC7758541.
18. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P, Rodrigo A, Gomez-Carballo C, Varona J, Guio L, Ibarrola M, Ugarte A, Martinez-Berriotxo A; Cruces COVID Study Group. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One*. 2020 Sep 22;15(9): e0239401. doi: 10.1371/journal.pone.0239401. PMID: 32960899; PMCID: PMC7508405.
19. 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: e01168–20.
20. López Zúñiga MÁ, Moreno-Moral A, Ocaña-Granados A, Padilla-Moreno FA, Castillo-Fernández AM, Guillamón-Fernández D, Ramírez-Sánchez C, Sanchez-Palop M, Martínez-Colmenero J, Pimentel-Villar MA, Blázquez-Roselló S, Moreno-Sánchez JJ, López-Vílchez M, Prior-Sánchez I, Jódar-Moreno R, López Ruz MÁ. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response. *PLoS One*. 2021 Jan 28;16(1): e0243964. doi: 10.1371/journal.pone.0243964. PMID: 33507958; PMCID: PMC7842890.

ANEXOS

ESCALA WHO

1	No hospitalizado.
2	Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario.
3	Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario de bajo flujo.
4	Hospitalizado, que requiere oxigenoterapia nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, o ambas.
5	Hospitalizado, que requiere ventilación mecánica invasiva.
6	Muerte.

