



Diez razones por las que los corticosteroides reducen la mortalidad en COVID-19 grave

El hallazgo reciente de la eficacia de la terapia con corticosteroides para reducir la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 es un avance bienvenido

En este artículo, destacamos la comprensión actual del efecto de la terapia con corticosteroides en el COVID-19 grave.

1. Evidencia de efectividad de ensayos controlados aleatorios en pacientes hospitalizados con COVID-19

El ensayo controlado aleatorizado (ECA) RECOVERY demostró que la dexametasona (6 mg al día durante 10 días) en pacientes hospitalizados con COVID-19 redujo (i) la mortalidad a los 28 días (cociente de tasas 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75-0,93), (ii) duración de la hospitalización y (iii) progresión a ventilación mecánica invasiva.

La mayor reducción de la mortalidad se observó en los que recibieron suplementos de oxígeno o ventilación mecánica invasiva; no se observó mejoría en aquellos sin soporte respiratorio [1]. Un metanálisis prospectivo de 7 ECA confirmó aún más el beneficio de la terapia con corticosteroides en la reducción de la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 (odds ratio resumida [OR] 0,66; IC del 95%, 0,53-0,82). Esta es la mejor evidencia directa que respalda la terapia con corticosteroides en el COVID-19 grave.

2. Evidencia de efectividad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda no viral (SDRA)

Un ECA español reciente (n = 277) de pacientes con SDRA de moderado a grave, encontró que la dexametasona (20 mg y 10 mg durante 5 días cada uno), en comparación con placebo, se asoció con más días sin ventilación mecánica y menos mortalidad. Un metanálisis actualizado de diez ECA muestra que el tratamiento con corticosteroides iniciado antes del día 14 del SDRA se asoció con una reducción significativa en la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad hospitalaria (cociente de riesgos [RR] 0,67; IC del 95%: 0,52 a 0,87).

3. Evidencia de efectividad en la neumonía adquirida en la comunidad

Varias revisiones sistemáticas demostraron que en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la terapia con corticosteroides se asoció con una reducción de la mortalidad, la duración de la estancia y el tiempo hasta la estabilidad clínica.

4. Respuesta inmune desregulada en COVID-19

La mejora biológica se asoció con la resolución acelerada de la enfermedad.

La terapia con corticosteroides tiene como objetivo apoyar la función reguladora central del receptor α de glucocorticoides activado (GC-GR α) durante el desarrollo y la resolución de la enfermedad. La respuesta inmune desregulada observada en COVID-19 es cualitativamente similar a

la del SDRA multifactorial. En pacientes con COVID-19 grave, la expresión del receptor de glucocorticoides en las células mieloides de lavado broncoalveolar se relaciona negativamente con la inflamación neutrofílica pulmonar, la netosis y la gravedad de los síntomas.

La investigación traslacional en pacientes con SDRA aleatorizados a metilprednisolona ha demostrado la capacidad de la terapia con corticosteroides para rescatar las concentraciones celulares y las funciones del GC-GR α activado, lo que conduce a la regulación a la baja de los marcadores de inflamación, coagulación y fibroproliferación activados por el factor nuclear sistémico y pulmonar κ B. La mejora biológica se asoció con la resolución acelerada de la enfermedad. Se necesita más trabajo para comprender el efecto de la terapia con corticosteroides en la respuesta inmune al COVID-19.

5. Hallazgos de tomografía computarizada y patología

Los hallazgos tomográficos computarizados del aspecto en *vidrio esmerilado* y las características histopatológicas (estudios *post-mortem*) de daño alveolar difuso y neumonía fibrinosa y organizada aguda son compatibles con enfermedades pulmonares inflamatorias que responden a corticosteroides.

6. El papel del eje hipotalámico - pituitario - suprarrenal

La evidencia de los estudios del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) sugiere que la infección por el SARS-CoV-2 se asocia con una **respuesta deficiente al estrés por cortisol** (Fig. 1).

7. Microtrombos y coagulopatía

La patogenia de la enfermedad por COVID-19 parece ser inducida por una inflamación sistémica y pulmonar desregulada, junto con una lesión endotelial, hipercoagulabilidad y trombosis.

La formación de trombos de plaquetas y fibrina en los vasos arteriales pequeños se observa comúnmente en el examen *post-mortem* de los pulmones de pacientes con COVID-19. Los datos emergentes indican que

la **hipercoagulabilidad** en COVID-19 es inducida por la liberación desregulada de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). En un modelo experimental equino, la dexametasona redujo la formación de NET, lo que puede contribuir al beneficio observado de la terapia con corticosteroides en COVID-19.

8. Perfil de seguridad aceptable

La terapia con corticosteroides a corto plazo (hasta 4 semanas) en pacientes con inflamación sistémica potencialmente mortal es bien tolerada. Los datos de revisiones sistemáticas en CAP y SDRA mostraron que la terapia con corticosteroides se asoció con **hiperglucemia** transitoria pero no aumentó la frecuencia de hemorragia gastrointestinal, debilidad neuromuscular o infecciones nosocomiales. La hiperglucemia no afectó el resultado.

Los datos recientes han proporcionado evidencia de que el GR α es esencial para la activación y el refuerzo de la inmunidad innata y cuando se aplica correctamente (es decir, la duración adecuada de la administración de corticosteroides) se asocia con la restauración de la anatomía y función de los tejidos afectados, junto con un apoyo paralelo de adaptación inmunidad. La regulación negativa de la inflamación sistémica y pulmonar asociada al tratamiento con corticosteroides podría reducir el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales al:

- (i) Disminuir la duración de la ventilación mecánica.
- (ii) Lograr un medio inflamatorio menos favorable para el crecimiento intra y extracelular de patógenos bacterianos que se encuentran con frecuencia en SDRA (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter sps.).
- (iii) Mejorar la función de los neutrófilos fagocíticos dependientes de la opsonización y la destrucción intracelular.

9. Resultado a largo plazo

En ECA de pacientes con SDRA, la terapia con corticosteroides se asoció con un beneficio de supervivencia que persistió hasta un año después del alta hospitalaria (límite de medición). Una extensa literatura sugiere que

las citocinas proinflamatorias influyen en el cerebro y pueden estar involucradas en la patogenia de la depresión y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Los datos de cinco ECA pequeños (n = 292) sugieren que una mayor duración de la terapia con corticosteroides puede estar asociada con puntuaciones de ansiedad más bajas y una mejor sintomatología del TEPT.

La reducción asociada a la terapia con corticosteroides en la duración de la ventilación mecánica y la sedación también puede tener un impacto positivo en los síntomas del PTSD a largo plazo y la función cognitiva.

10. Escalabilidad

El bajo costo y la amplia disponibilidad hacen que la terapia con corticosteroides sea fácilmente equitativa y esté disponible a nivel mundial en diferentes entornos de ingresos.

Los datos recientes sobre la terapia con corticosteroides representan un hito en el manejo de COVID-19, mientras que quedan muchas preguntas. Los esfuerzos para la implementación mundial de los protocolos de tratamiento con corticosteroides deben estar respaldados por datos sobre la generalización del efecto observado en ensayos controlados aleatorios en subgrupos de pacientes, diferentes poblaciones y entornos de recursos.

Se necesitan más datos para evaluar el impacto del tipo de corticosteroide, el momento de inicio, la dosis, el modo de administración, la duración y la reducción gradual de la dosis en el resultado. Y también para (i) identificar las modalidades para ajustar la dosis y la duración del tratamiento en función de los parámetros de laboratorio de oxigenación e inflamación, y (ii) evaluar el impacto de las cointervenciones dirigidas a mejorar la respuesta a la terapia con corticosteroides.

Actualmente, se dispone de datos limitados sobre el impacto de la terapia con corticosteroides en la replicación del CoV-2 del SARS y sobre los posibles beneficios del tratamiento antiviral concomitante. Debe explorarse la interacción entre la terapia con corticosteroides y otras terapias de COVID-19, como los interferones (IFN) y la anticoagulación.

- En **conclusión**, la terapia con corticosteroides es una intervención segura y efectiva para regular negativamente las vías integradas de inflamación-coagulación-fibroproliferación, en el pulmón y sistémicamente, en

pacientes con COVID-19.

- Existe una urgencia ética de invertir en este campo de investigación.