



Original

[Artículo traducido] Impacto de los corticoides sistémicos en el tiempo de hospitalización en pacientes con COVID-19



Ester Zamarrón^a, Carlos Carpio^{a,*}, Elena Villamañán^b, Rodolfo Álvarez-Sala^a, Alberto M. Borobia^c, Luis Gómez-Carrera^a, Antonio Buño^d y M. Concepción Prados^a,
en nombre de los grupos de trabajo POSTCOVID@HULP y COVID@HULP¹

^a Departamento de Neumología, IdiPAZ-Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Departamento de Farmacia, IdiPAZ-Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Departamento de Farmacología Clínica, IdiPAZ-Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Departamento de Análisis Clínico, IdiPAZ-Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de abril de 2022

On-line el 7 February 2023

Palabras clave:

COVID-19

Corticoides

Dexametasona

Hospitalización

R E S U M E N

Objetivo: la COVID-19 supuso una amenaza para la capacidad hospitalaria por el elevado número de ingresos, lo que llevó al desarrollo de diversas estrategias para liberar y crear nuevas camas hospitalarias. Dada la importancia de los corticoides sistémicos en esta enfermedad, se evaluó la eficacia de estos en la reducción de la duración de la estancia hospitalaria (EH) y se comparó el efecto de 3 corticosteroides diferentes sobre este resultado.

Método: se realizó un estudio de vida real de diseño tipo cohorte retrospectiva y controlado. Se analizó una base de datos hospitalaria de 3.934 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en un hospital terciario entre abril y mayo de 2020. Se comparó un grupo de enfermos que recibieron corticosteroides sistémicos (grupo con corticoides [GC]) frente a un grupo control que no recibió corticosteroides sistémicos (grupo sin corticoides [GSC]) emparejado por edad, sexo y gravedad de la enfermedad mediante una puntuación de propensión. La decisión de prescribir glucocorticoides dependía principalmente del criterio del médico responsable.

Resultados: se compararon un total de 199 pacientes hospitalizados en el GC con 199 en el GSC. La EH fue más corta para el GC que para el GSC (mediana = 3 [rango intercuartílico = 0–10] vs. 5 [2–8,5]; $p = 0,005$, respectivamente), mostrando un 43% más de probabilidad de ser hospitalizado ≤ 4 días que > 4 días cuando se usaron corticosteroides. Además, esta diferencia solo la mostraron aquellos tratados con dexametasona (76,3% hospitalizados ≤ 4 días vs. 23,7% hospitalizados > 4 días [$p < 0,001$]). Los niveles de ferritina sérica, glóbulos blancos y plaquetas fueron más elevados en el GC. No se observaron diferencias en la mortalidad ni en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones: el tratamiento con corticosteroides sistémicos se asocia con una disminución de la estancia hospitalaria en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. Esta asociación es significativa en aquellos tratados con dexametasona, no así en metilprednisolona o prednisona.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact of systemic corticosteroids on length of hospitalization among patients with COVID-19

A B S T R A C T

Objective: The COVID-19 pandemic has posed a threat to hospital capacity due to the high number of admissions, which has led to the development of various strategies to release and create new hospital beds. Due to the importance of systemic corticosteroids in this disease, we assessed their efficacy in reducing the length of stay (LOS) in hospitals and compared the effect of 3 different corticosteroids on this outcome.

Keywords:

COVID-19

Corticosteroids

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2022.11.003>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlinjavier@hotmail.com (C. Carpio).

¹ Los nombres de los miembros del grupo de trabajo POSTCOVID@HULP están relacionados en el apéndice A y los nombres del grupo de trabajo COVID@HULP en el apéndice B

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.02.001>

1130-6343/© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Dexamethasone
Hospitalization

Méthod: We conducted a real-world, controlled, retrospective cohort study that analysed data from a hospital database that included 3934 hospitalised patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary hospital from April to May 2020. Hospitalised patients who received systemic corticosteroids (CG) were compared with a propensity score control group matched by age, sex and severity of disease who did not receive systemic corticosteroids (NCG). The decision to prescribe CG was at the discretion of the primary medical team.

Results: A total of 199 hospitalized patients in the CG were compared with 199 in the NCG. The LOS was shorter for the CG than for the NCG (median = 3 [interquartile range = 0–10] vs. 5 [2–8.5]; $p = 0.005$, respectively), showing a 43% greater probability of being hospitalised ≤ 4 days than > 4 days when corticosteroids were used. Moreover, this difference was only noticed in those treated with dexamethasone (76.3% hospitalised ≤ 4 days vs. 23.7% hospitalised > 4 days [$p < 0.001$]). Serum ferritin levels, white blood cells and platelet counts were higher in the CG. No differences in mortality or intensive care unit admission were observed.

Conclusions: Treatment with systemic corticosteroids is associated with reduced LOS in hospitalised patients diagnosed with COVID-19. This association is significant in those treated with dexamethasone, but not for methylprednisolone and prednisone.

© 2022 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sigue siendo responsable de un gran número de hospitalizaciones. Entre el 12 y el 20% de pacientes con COVID-19 necesitan ser hospitalizados debido a una enfermedad severa que provoca un fallo respiratorio agudo apenas unas horas después del inicio de la disnea^{1,2}. La mortalidad en este subgrupo de pacientes es extremadamente elevada, alcanzando tasas de entre el 20 y el 52%^{3,4}.

Estas estadísticas tan alarmantes han supuesto un enorme desafío para el sistema sanitario, que se vio obligado a reducir el número de camas hospitalarias disponibles para pacientes sin COVID-19, ampliar la disponibilidad de camas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y recurrir a recursos y dispositivos adicionales. De hecho, la demanda de camas hospitalarias fue tan grande en Madrid durante la primera ola de la pandemia que fue necesario convertir hoteles en hoteles hospital⁵ y adaptar una sala de exposiciones para transformarla en un hospital provisional. En concreto, para hacer frente a esta difícil situación, se construyó un hospital de pandemias en Madrid, así como numerosos hospitales de campaña por toda la geografía española.

Para mejorar los datos disponibles sobre tratamientos y resultados, se han evaluado distintos tratamientos para pacientes hospitalizados. Hasta el momento, los corticoides³, junto con los anticoagulantes, el antivírico remdesivir, los inmunomoduladores como el tocilizumab o el inhibidor de la Janus cinasa baricitinib, han demostrado un cierto grado de eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, mientras que muchos otros agentes se encuentran actualmente bajo estudio⁶.

En relación con los corticoides sistémicos, la experiencia cosechada con otros síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de origen vírico, como el síndrome respiratorio de Oriente Medio, el síndrome respiratorio agudo severo y la influenza, ha demostrado un aclaramiento vírico más lento, una ausencia de beneficio e incluso un cierto riesgo de lesión^{7–9}. Sin embargo, aunque en las primeras fases de la pandemia el tratamiento con corticoides no estaba recomendado en pacientes con COVID-19¹⁰, actualmente se sabe que, en la fase inflamatoria de la COVID-19 severa, éstos pueden reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y aumentar la de citoquinas antiinflamatorias, así como mejorar la integridad de la barrera pulmonar y la microcirculación^{11–13}. Afortunadamente la evidencia es cada vez mayor, demostrándose en el estudio aleatorizado RECOVERY que la dexametasona es capaz de reducir la mortalidad en pacientes con fallo respiratorio³. Además, múltiples estudios observacionales han demostrado que la administración de corticoides es beneficiosa en cuanto a retrasar el ingreso en la UCI, reducir la necesidad de ventilación mecánica¹⁴ e incluso disminuir la mortalidad^{14,15}.

La dexametasona es un fármaco bien conocido con más de 60 años de uso en la clínica. Su potencial terapéutico se fundamenta en una

serie de efectos. En primer lugar, se une a los receptores de glucocorticoides presentes en el citoplasma celular, responsables de activar ciertas células inmunitarias y dar lugar a la supresión proinflamatoria de ciertas citoquinas, algunas de las cuales están relacionadas con la progresión de la COVID-19. También es responsable de aumentar la expresión génica de la interleucina (IL)-10, un mediador clave en la respuesta antiinflamatoria. En segundo lugar, inhibe la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales, impidiendo la liberación de enzimas lisosomales y la quimiotaxis de leucocitos en el foco de la inflamación. Asimismo, inhibe la activación de los macrófagos, que están entre los principales responsables de las tormentas de citoquinas propias de la COVID-19 y que, a su vez, son una de las principales señales de identidad de la COVID-19 severa. Además, la dexametasona posee otros importantes beneficios, como su bajo coste, su disponibilidad generalizada y su efecto duradero, que permite pautas de administración de una vez al día^{11,16}.

Dados los alentadores resultados de los estudios sobre corticoides ya mencionados, es de esperar que el tratamiento con estos fármacos sea también capaz de acortar la estancia hospitalaria (EH) de los pacientes, reduciendo por lo tanto el consumo de recursos sanitarios e incrementando la disponibilidad de camas hospitalarias para otros pacientes que pudieran necesitarlas. No obstante, no existen estudios que se hayan centrado en esta cuestión. Más aún, aunque ya existe abundante evidencia sobre la dexametasona, aún falta por evaluar el efecto de otros grupos de corticoides.

En este estudio, nos hemos centrado en la primera ola de la pandemia, en la que se empezó a recurrir al uso de los corticoides, comparando a los pacientes que recibieron corticoides con los que no lo hicieron. Se trata de un estudio con datos de la vida real, cuyo objetivo fue determinar la eficacia de los corticoides a la hora de acortar la EH en pacientes con COVID-19, en comparación con pacientes que no recibieron corticoides. El estudio también se centró en investigar qué grupo de corticoides es más efectivo a la hora de acortar la EH de los pacientes.

Métodos

Diseño y objetivos del estudio

Se trata de un estudio de cohortes, controlado y retrospectivo, con datos de la vida real. El objetivo principal fue determinar el impacto de los corticoides sistémicos en la EH de pacientes hospitalizados por la COVID-19. También se investigó si el uso de corticoides podía estar relacionado con la aparición de complicaciones severas de la COVID-19, tales como la muerte o el ingreso en UCI. Por último, intentamos identificar qué subgrupo específico de corticoides es el más eficaz.

Pacientes y base de datos de COVID-19

En el estudio se incluyeron pacientes de 18 años o más ingresados en un hospital de 1.286 camas de Madrid (Hospital Universitario La Paz) de abril a mayo de 2020, con diagnóstico de COVID-19. Todos ellos recibieron corticoides sistémicos (grupo con tratamiento basado en corticoides [GC]). Debido a la escasa evidencia sobre el uso de corticoides sistémicos en esta enfermedad de que se disponía en ese momento, la prescripción de estos agentes dependía principalmente de la experiencia previa del facultativo. No se incluyó a pacientes no hospitalizados o dados de alta del servicio de urgencias tras una estancia de menos de 24 horas en el hospital.

Se incluyó un grupo control de pacientes, extraídos de una base de datos hospitalaria, que habían sido hospitalizados por COVID-19 durante el mismo período, pero que no habían recibido tratamiento con corticoides sistémicos (grupo sin corticoides [GSC]). Las características de los pacientes incluidos en esta base de datos fueron objeto de publicación anteriormente¹⁷. Se trataba de 3.934 pacientes tratados de forma consecutiva en el servicio de urgencias de un hospital universitario desde el 25 de febrero de 2021 hasta el 16 de junio de 2021 y que, posteriormente, fueron hospitalizados. La base de datos (llamada COVID@HULP) incluía 372 variables, agrupadas en variables demográficas, antecedentes clínicos, antecedentes infecciosos, síntomas, complicaciones, tratamientos (fuera de ensayos clínicos) y progresión de la enfermedad durante la EH. Para este estudio, se extrajo de la mencionada base de datos la información sobre edad, sexo, hábito tabáquico, transmisión, comorbilidades, síntomas en el momento del ingreso, gravedad de la enfermedad, complicaciones, ingreso en UCI y fallecimiento durante la EH. La gravedad de la enfermedad se evaluó según lo previsto en el Documento Oficial Español sobre el Manejo Clínico de la COVID-19, que considera que una neumonía por COVID-19 es leve cuando la saturación de oxígeno es superior al 90%, no existen signos de gravedad y el paciente presenta una puntuación inferior a 2 en la escala CURB-65 y grave cuando existe fallo orgánico, una saturación de oxígeno por debajo del 90% o una frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto¹⁸.

Los pacientes (tratados o no con corticoides sistémicos) fueron pareados a razón de 1:1 por edad, sexo y gravedad de la enfermedad. El pareado estuvo a cargo del equipo de estadística de la Unidad Central de Investigación, que trabajó bajo estricto enmascaramiento hasta finalizar el análisis de los datos.

Los resultados de los análisis de laboratorio (hematología, bioquímica, microbiología) se extrajeron de distintos sistemas de gestión de datos hospitalarios y la información relativa a los fármacos utilizados durante la EH se extrajo del sistema de prescripción electrónica.

Los pacientes tratados con corticoides se identificaron por medio de un sistema de prescripción electrónica asistida (PEA). La tarea de identificar pacientes tratados con corticoides estuvo a cargo de un farmacéutico con dilatada experiencia en el uso de sistemas PEA.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz (PI-4455).

Criterios de evaluación

Los principales criterios de evaluación fueron la EH, la muerte y el ingreso en UCI. También se evaluaron las diferencias entre el GC y el GSC así como la aparición de complicaciones durante el período de hospitalización.

Análisis estadístico

La primera parte del análisis consistió en una evaluación de las características basales de ambos grupos de pacientes (GC y GSC). En la segunda parte, el análisis se centró en los subgrupos de corticoides utilizados. Los pacientes de ambos grupos fueron pareados por índice

de propensión al tratamiento a razón de 1:1, según edad, sexo y gravedad de la enfermedad. Las variables cuantitativas se expresaron como medianas y rango intercuartílico (RIC). Para las variables categóricas, se utilizaron frecuencias y proporciones. Antes del análisis, se realizó una evaluación previa utilizando la prueba de Shapiro–Wilk. El análisis paramétrico se llevó a cabo con la prueba t de Student y el no paramétrico con la prueba U de Mann–Whitney. Las correlaciones entre las variables cuantitativas se analizaron utilizando la prueba de Spearman y la asociación entre las variables cualitativas se evaluó mediante la prueba de chi cuadrado o, en su caso, la prueba de Fisher. Por último, para investigar la relación entre el uso de corticoides y la EH, se utilizó un análisis de regresión logística. Para ello, los pacientes se clasificaron en 2 grupos según la duración de su EH: ≤ 4 y > 4 días, dado que esa fue la EH media de la población incluida. La significación estadística se fijó en un valor de $p \leq 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando la versión 4.0.4. del programa informático R.

Resultados

Características basales de los pacientes incluidos

Se identificó un grupo de 288 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, tratados con corticoides durante el período de estudio. Finalmente se decidió no incluir a 89 de estos pacientes debido a la imposibilidad de encontrar un participante control en la base de datos hospitalaria tras aplicar el método de pareado por puntuación de propensión. Finalmente, 199 pacientes fueron asignados al GC y 199 al GSC (fig. 1).

Al comparar los grupos GC y GSC no se observaron diferencias en cuanto a la distribución de comorbilidades. En lo relativo a la respuesta inflamatoria sistémica ante la COVID-19, solo los niveles de ferritina sérica (620,5 [RIC 216,5–1191,8] vs 312,5 [RIC 105,5–594,5]; $p < 0,001$), recuento leucocitario (6,5 [RIC 5–9,4] vs 5,9 [RIC 4,4–8,5]; $p = 0,041$) y plaquetario (256 [RIC 192–342] vs 225,5 [RIC 179–301,5]; $p = 0,016$) fueron significativamente superiores en el GC en relación con el GSC. Las comparaciones entre ambos grupos se detallan en la tabla 1.

La edad mediana de los pacientes tratados con corticoides fue de 68 años (RIC 56–78), un 57,8% de ellos fueron hombres. La dosis total de corticoides sistémicos clasificados según la clase de corticoides al que pertenecieran fue de 60 mg (RIC 22–98) para la dexametasona, 492,5 mg (RIC 145–1000) para la metilprednisolona y 60 mg (RIC 28,8–152,5) para la prednisona (tabla 1). Las cantidades de corticoides utilizados fueron convertidos en una dosis equivalente de

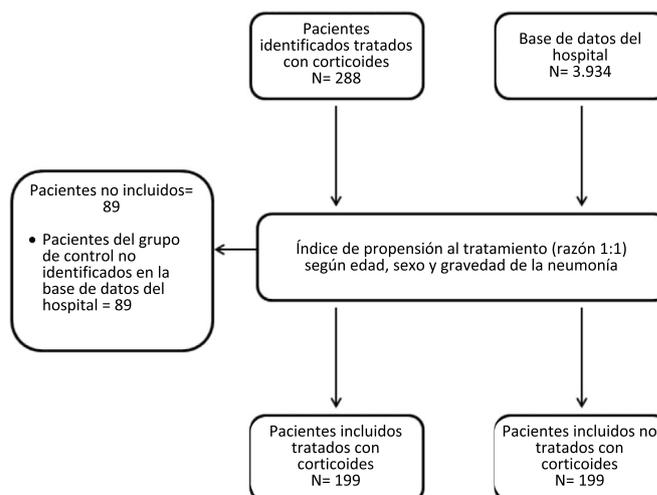


Figura 1. Pasos seguidos para la realización del estudio.

Tabla 1
Características basales de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de la COVID-19 tratados con corticoides sistémicos

	GC (n=199)	GSC (n=199)	P
Hombres, n (%)	115 (57,8)	115 (57,8)	1
Edad, años	68 [56–78]	68 [56–78]	1
Fumadores, n (%)	16 (8,4)	13 (6,8)	0,688
Comorbilidades			
Obesidad, n (%)	33 (16,8)	27 (13,8)	0,510
Cardiopatía, n (%)	49 (24,6)	46 (23,1)	0,814
Hipertensión, n (%)	97 (49)	101 (50,8)	0,802
EPOC, n (%)	17 (8,6)	20 (10,1)	0,730
Asma, n (%)	15 (7,6)	8 (4,0)	0,197
Diabetes mellitus, n (%)	46 (23,2)	52 (26,1)	0,580
Dislipemia, n (%)	84 (42,9)	84 (42,2)	0,978
Enfermedad hepática, n (%)	11 (5,5)	9 (4,5)	0,243
Enfermedad neurológica, n (%)	37 (18,9)	24 (12,1)	0,086
Enfermedad neoplásica, n (%)	36 (18,4)	29 (14,6)	0,390
Enfermedad renal, n (%)	28 (14,1)	18 (9,0)	0,153
Estado funcional del paciente			0,454
Totalmente dependiente	16 (8,5)	10 (5,3)	
Parcialmente dependiente	12 (6,4)	11 (5,9)	
Independiente	160 (85,1)	167 (88,8)	
Oxigenoterapia a largo plazo	2 (1)	1 (0,5)	0,868
Embarazo	1 (0,5)	4 (2,0)	0,374
Convivencia/infección familiar	33 (18,2)	30 (16,2)	0,710
COVID-19 grave	105 (52,8)	105 (52,8)	1
Resultados de laboratorio			
PCR, mg/L	48,3 [10,9–126,5]	64,4 [17,9–147,6]	0,120
Fibrinógeno, mg/dL	562,5 [357,3–808,5]	625 [445–777]	0,078
Ferritina, ng/mL	620,5 [216,5–1191,8]	312,5 [105,5–594,5]	<0,001
Recuento leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{L}$	6,5 [5–9,4]	5,9 [4,4–8,5]	0,041
RAL, $\times 10^3/\mu\text{L}$	0,9 [0,6–1,3]	1 [0,7–1,5]	0,214
Recuento plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{L}$	256 [192–342]	225,5 [179–301,5]	0,016
Dosis total de corticoides sistémicos			
Dexametasona, mg	60 [22–98]	-	
Metilprednisolona, mg (Dosis mediana [IC 95%])	492,5 [145–1000]	-	
(Dosis mediana equivalente de dexametasona [IC 95%])	98,5 [29–200]		
Prednisona, mg (Dosis mediana [IC 95%])	60 [28,8–152,5]	-	
(Dosis mediana equivalente de dexametasona [IC 95%])	9,6 [4,61–24,4]		

Datos expresados como medianas (rango intercuartílico) o números (porcentaje).

Comparaciones entre grupos realizadas mediante prueba t de Student para muestras independientes, prueba U de Mann–Whitney y prueba de chi cuadrado. Abreviaturas: EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GC = grupo con corticoides; GSC = grupo sin corticoides; PCR = proteína C reactiva; RAL = recuento absoluto de linfocitos.

dexametasona, dando lugar a una dosis mediana total de dexametasona de 12 mg (RIC 22–98) (tabla 1).

Efectos de la prescripción de corticoides en los resultados obtenidos

La EH fue estadísticamente más corta en el GC que en el GSC (3 [RIC 0–10] vs. 5 [RIC 2,0–8,5] días; $p=0,005$). Esta diferencia podría no estar relacionada con una mayor mortalidad, dado que la tasa de mortalidad no mostró diferencias entre los grupos (31% vs. 29,6%; $p=0,861$); ni con una mayor gravedad de la enfermedad en el momento del ingreso, puesto que la gravedad fue tenida en cuenta en el proceso de pareado de los grupos GSC y GC. De hecho, el GC experimentó una tasa más alta de complicaciones relacionadas con el SDR durante su EH que el GSC ($p=0,006$). No se observaron diferencias en cuanto a la tasa de ingreso en UCI ni al desarrollo de otras complicaciones durante el período de hospitalización (tabla 2). Además, al convertir las dosis de las distintas clases de corticoides en dosis equivalentes de dexametasona, se observó que esta dosis estaba bien correlacionada con la EH ($r=0,31$; $p=0,058$).

Los pacientes se clasificaron en 2 grupos según la duración de su EH, ≤ 4 y > 4 días, ya que esa fue la EH mediana de la población incluida. El modelo de regresión logística reveló que la prescripción de corticoides conllevaba una probabilidad de un 43% superior de ser hospitalizado dentro de los primeros 4 días en el GSC (OR 0,57 [0,37–0,87; $p=0,009$]).

Análisis del impacto del tipo de corticoide utilizado en la duración de la estancia hospitalaria

En este análisis, solo se incluyeron pacientes tratados con un único tipo de corticoides durante todo el tiempo que permanecieron ingresados. Solo se observaron diferencias en los sujetos tratados con dexametasona, de los que un 76,3% permaneció hospitalizado ≤ 4 días y un 23,7% > 4 días ($p<0,001$). Para las otras clases de corticoides no se observaron diferencias en materia de EH (fig. 2).

Discusión

La pandemia de la COVID-19, especialmente durante la primera ola, obligó a paralizar la práctica totalidad de hospitalizaciones por problemas no relacionados con la COVID-19, así como las cirugías no urgentes, para poder ocuparse de todos los pacientes con la COVID-19 grave que requerían ser ingresados. Además, aunque el número de camas UCI ya se había incrementado de forma significativa, en algunos momentos de la pandemia resultó ser insuficiente¹⁹. Por lo tanto, la reducción de la EH fue (y sigue siendo) extremadamente beneficiosa para atender a los pacientes que requieren ser hospitalizados.

En la primera ola de la pandemia de la COVID-19 hubo un período durante el cual los corticoides no se recomendaban de forma rutinaria, llegando incluso a considerarse contraindicados. Posteriormente, se

Tabla 2
Resultado de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de la COVID-19 tratados o no con corticoides

	GC (n = 199)	GSC (n = 199)	P
Duración de estancia hospitalaria	3 [0–10]	5 [2,0–8,5]	0,005
Ingreso en UCI, n (%)	21 (10,7)	16 (8,1)	0,470
Muerte, n (%)	61 (31,0)	59 (29,6)	0,861
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	11 (6,6)	15 (9,2)	0,508
Infecciones concomitantes durante el ingreso, n (%)	31 (15,8)	19 (9,5)	0,085
SDRA, n (%)	31 (15,8)	13 (6,5)	0,006
Neumonía bacteriana concomitante, n (%)	20 (10,3)	11 (5,5)	0,120
Insuficiencia cardíaca, n (%)	10 (5,1)	7 (3,5)	0,598
Paro cardíaco, n (%)	5 (2,6)	5 (2,5)	1,000
Insuficiencia renal, n (%)	23 (11,8)	22 (11,1)	0,942
Síndrome confusional agudo, n (%)	26 (13,3)	26 (13,1)	1,000
Complicaciones psiquiátricas	7 (3,6)	6 (3,0)	0,985

Los datos se expresan como medias [rango intercuartílico] o números (porcentajes). Comparaciones entre grupos realizadas mediante prueba t de Student para muestras independientes, prueba U de Mann-Whitney y prueba de chi cuadrado. Abreviaturas: GC = grupo con corticoides; GSC = grupo sin corticoides; SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo; UCI = unidad de cuidados intensivos.

tuvo conocimiento de los primeros datos que avalaban su uso en pacientes con la COVID-19 grave¹⁸. Los hallazgos de este estudio retrospectivo de cohortes con datos de la vida real permiten demostrar que los corticoides, específicamente la dexametasona, consiguen reducir la EH en pacientes con altos niveles de marcadores inflamatorios, en comparación con los del grupo de control. Como se ha demostrado, los pacientes del GC registraron altos niveles de plaquetas y leucocitos, con niveles de ferritina dos veces mayores que los del GSC. La COVID-19 severa es causada por un incremento sistémico excesivo de citoquinas y quimioquinas, también llamado «tormenta de citoquinas», que suele provocar daño pulmonar inmunopatológico y lesiones alveolares difusas, pudiéndose desarrollar SDRA e incluso producirse la muerte del paciente²⁰. En este subgrupo de individuos, se ha descrito un fenotipo hiperinflamatorio en el que las concentraciones séricas de los marcadores inflamatorios y de la coagulación (incluidas la ferritina, el dímero D y la proteína C reactiva), así como de citoquinas proinflamatorias (como IL-2R, IL-6, IL-10 y el factor de necrosis tumoral- α) registran valores elevados, registrándose menores niveles de linfocitos y neutrófilos y observándose incluso reprogramación inmunometabólica^{13,21,22}. Puesto que los corticoides son potentes agentes inmunomoduladores que, en algunos individuos, pueden romper el bucle de retroalimentación inflamatoria¹¹ (como hemos visto en el grupo GC), aquellos pacientes con niveles de inflamación más altos podrían obtener un mayor beneficio en materia de EH^{11–13,21}.

La investigación realizada en el marco de este estudio se llevó a cabo durante un período en el que comenzaban a aparecer las primeras

noticias sobre los beneficios de los corticoides en pacientes con la COVID-19. Dado que en el momento de realizar este estudio los datos eran aún heterogéneos y todavía no se sabía qué clase de corticoides eran los más idóneos, nuestro hospital permitió a cada facultativo escoger entre los 3 tipos de corticoides ya mencionados en función de su propio criterio. Mientras que la dexametasona consiguió reducir la EH, ni la metilprednisolona ni la prednisona consiguieron ese resultado.

La mayoría de los datos empíricos recogidos hasta la fecha sobre la COVID-19 se refieren a la dexametasona. De hecho, el mayor estudio aleatorizado sobre el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 grave fue el estudio RECOVERY, en el que se observó que la administración de dexametasona consiguió reducir la mortalidad en pacientes con fallo respiratorio³. Este resultado fue, posteriormente, confirmado por 2 metaanálisis que incluyeron un gran número de pacientes críticos con datos heterogéneos^{23,24}. La metilprednisolona también ha demostrado producir mejores resultados clínicos, incrementar el número de días sin asistencia ventilatoria, y reducir la tasa de mortalidad en pacientes con la COVID-19 de moderada a grave^{14,25,26}. De hecho, se han publicado 2 estudios aleatorizados en pacientes con la COVID-19 hospitalizados en los que la metilprednisolona se asoció con un menor uso de ventilación mecánica y un acortamiento de la permanencia de los pacientes en el hospital, en comparación con la dexametasona^{27,28}.

Al evaluar ambos ensayos clínicos, se observa que la dosis de metilprednisolona utilizada fue mucho más elevada que la de dexametasona, lo que dificulta la extracción de conclusiones en cuanto a si la metilprednisolona es mejor opción que la dexametasona, o si la

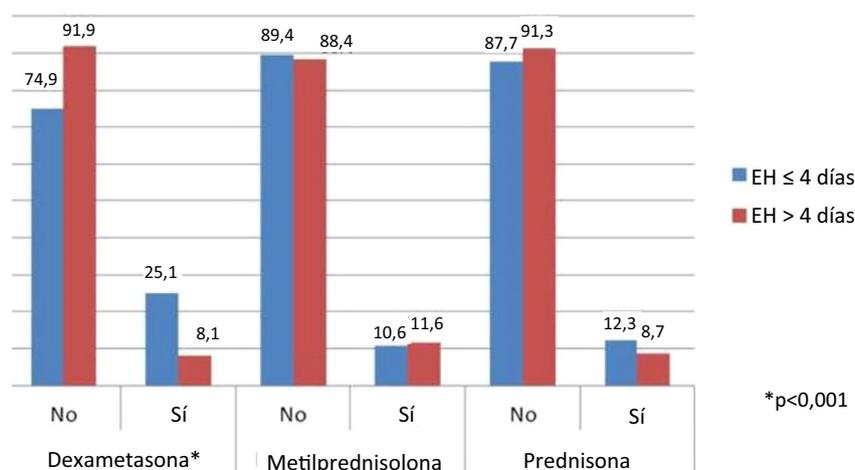


Figura 2. Distribución de la estancia hospitalaria según el corticoide utilizado EH = estancia hospitalaria.

mejora experimentada por este grupo de pacientes se debió a la administración de una dosis superior de corticoides. Por otro lado, al comparar los datos de nuestro estudio con los de otras series, cabe formular ciertas observaciones. En primer lugar, aunque nuestra cohorte registró una tasa de mortalidad más elevada que la observada en el ensayo RECOVERY³, esta se mantuvo dentro de los rangos publicados en otras series²⁻⁴. Es preciso considerar el sesgo de selección que caracteriza a los estudios clínicos aleatorizados, según el cual podría excluirse a los pacientes más graves. Afortunadamente, la mortalidad parece haber ido reduciéndose según ha avanzado la pandemia. En segundo lugar, la proporción de pacientes ingresados en la UCI en nuestro estudio fue menor a la de otras cohortes^{3,4,29}. Esta diferencia se debe probablemente a la labor de las unidades intermedias de cuidados respiratorios, integradas dentro del servicio de neumología de nuestro hospital durante la pandemia^{19,30}. Los sistemas de ventilación no invasiva, así como otras estrategias de asistencia respiratoria no invasiva como la oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal, han desempeñado un importante papel en este sentido^{1,29,31}. Estas terapias podrían aplicarse en combinación con una estrecha vigilancia cardiorrespiratoria en estas unidades con el fin de reducir o retrasar los ingresos en UCI en pacientes que requieren asistencia respiratoria no invasiva en situaciones de crisis y acelerar las altas de la UCI. También se podrían aplicar en pacientes no aptos para ser ingresados en la UCI debido a sus comorbilidades.

La principal fortaleza de nuestro estudio radica en que se centra en una cohorte de vida real estudiada en el momento en que comenzaron a utilizarse los corticoides para tratar la COVID-19. Esto permitió comparar los grupos de tratamiento con corticoides dentro del mismo contexto clínico (protocolos de tratamiento de un único hospital), durante la misma ola de la COVID-19. El estudio también incluye un grupo de control, pareado por sexo, edad y gravedad de la enfermedad, que representa una gran proporción de los pacientes hospitalizados con la COVID-19 en España.

No obstante, este estudio adolece de ciertas limitaciones. En primer lugar, fue realizado en un único centro hospitalario sobre una muestra de pacientes relativamente pequeña, lo que reduce la validez externa de los resultados obtenidos y se antoja insuficiente para analizar el efecto del fármaco estudiado sobre la mortalidad. Dicho esto, cabe destacar que el número de pacientes estudiados es mayor de lo habitual en los estudios observacionales que analizan los efectos de los corticoides^{14,26,27}. En segundo lugar, aunque el estudio explora diversas características basales de los pacientes, el propio diseño del análisis y su naturaleza retrospectiva hacen que puedan no haberse evaluado ciertos factores, lo que podría distorsionar la interpretación de los resultados. No obstante, como se ha señalado más arriba, los datos fueron extraídos de una base de datos compleja que alberga una multitud de posibles variables que podrían dar lugar a confusión. En tercer lugar, el diseño transversal del estudio solo permite evaluar asociaciones o relaciones potenciales. Para evaluar la causalidad, sería menester llevar a cabo un estudio en que los pacientes fueran seguidos a largo plazo. Además, no disponemos de información sobre las necesidades de suplementación de oxígeno o de ventilación mecánica no invasiva de los pacientes. Por último, cabe señalar que, en el momento de recoger estos resultados, no disponíamos de datos clínicos sobre mortalidad a largo plazo, lo que hubiese enriquecido significativamente nuestros resultados. No obstante, estos pacientes asisten a consultas de seguimiento post-COVID, lo que podría resolver esta limitación en el futuro.

En conclusión, los corticoides, especialmente la dexametasona, podrían acortar las EH de los pacientes hospitalizados, lo que tendría un impacto positivo sobre la capacidad hospitalaria durante la pandemia de la COVID-19.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación alguna para la elaboración de este artículo.

Autoría

Ester Zamarrón y M. Concepción Prados contribuyeron igualmente a este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen ningún conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a María Jiménez González de la Unidad Central de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, por su colaboración en el análisis estadístico.

Anexo A

GRUPO POSTCOVID HULP

Servicio	Apellidos	Nombre
Medicina	Arnalich Fernández	Francisco
	Fernández Capitán	Carmen
	Salgueiro Origliá	Giorgina
Laboratorio	Moreno Fernández	Alberto
	Buño Soto	Antonio
	Qasem Moreno	Ana Laila
Aparato respiratorio	Prieto Arribas	Daniel
	Álvarez Sala Walther	Rodolfo
	Gómez Carrera	Luis
Unidad Central de Inv. Clínica	Carpio Segura	Carlos
	Mariscal Aguilar	Pablo
	Laorden Escudero	Daniel
Enfermería	Plaza Moreno	Cristina
	Arnalich Montiel	Victoria
	Borobia Pérez	Alberto
Enfermería	Jiménez González	María
	Alegre Segura	Carmen
	Cuesta Luzzy	Tania
Enfermería	Martínez Gómez	Alejandra
	Moreno Juan	Ana María
	Rey Iborra	Cristina
Enfermería	Sanz Jiménez	Andrea

Anexo B

Grupo COVID HULP

APELLIDOS	NOMBRE
Comité científico	
Arribas	José Ramón
Borobia	Alberto M.
Carcas-Sansuán	Antonio
Frías	Jesús
Ramírez	Elena
Martín-Quirós	Alejandro
Quintana-Díaz	Manuel
Mingorance	Jesús
Arnalich	Francisco
Moreno	Francisco
Carlos Figueiras	Juan
García-Arenzana	Nicolás
Servicio de microbiología	
Montero Vega	María Dolores
Romero Gómez	María Pilar
Toro-Rueda	Carlos
García-Bujalance	Silvia
Ruiz-Carrascoso	Guillermo
Cendejas-Bueno	Emilio
Falces-Romero	Iker
Lázaro-Perona	Fernando

Ruiz-Bastián	Mario	Noguero Gutierrez	Marina
Gutiérrez-Arroyo	Almudena	Martínez Virto	Ana María
Girón De Velasco-Sada	Patricia	González Viñolis	Manuel
Dahdouh	Elie	Cabrera Gamero	Regina
Gómez-Arroyo	Bartolomé	Mayayo Alvira	Rosa
García-Sánchez	Consuelo	Marín Baselga	Raquel
Guedez-López	Virginia	Lo-Iacono García	Victoria
Bloise-Sánchez	Iván	Lerín Baratas	Macarena
Alguacil-Guillén	Marina	Romero Gallego-Acho	Paloma
Liras-Hernández	María Gracia	Reche Martínez	Begoña
Sánchez-Castellano	Miguel Ángel	Tejada Sorados	Renzo
García-Clemente	Paloma	Rico Briñas	Mikel
González-Donapetry	Patricia	Deza Palacios	Ricardo
San José-Villar	Sol	Fabra Cadenas	Sara
de Pablos Gómez	Manuela	Arroyo Rico	Isabel
Gómez-Gil	Rosa	Dani Ben-Abdellah	Lubna
Corcuera-Pindado	María Teresa	Labajo Montero	Laura
Rico-Nieto	Alicia	Soriano Arroyo	Rubén
Servicio de farmacia		López Corcuera	Lorena
Herrero	Alicia	Calvin García	Elena
Laboratorio		Martínez Álvarez	Susana
Prieto Arribas	Daniel	López-Tappero Irazábal	Laura
Oliver-Sáez	Paloma	Pilares Barco	Martín
Mora Corcovado	Roberto	González Peña	Olga
Fernández-Calle	Pilar	Bejarano Redondo	Guillermina
Alcaide Martín	M. José	Iglesias Sigüenza	Alberto
Díaz-Garzón Marco	Jorge	Tung Chen	Yale
Fernández-Puntero	Belén	Maroun Eid	Charbel
Núñez Cabetas	Rocío	Bravo Lizcano	Ruth
Crespo Sánchez	Gema	Silvestre Niño	Miguel
Rodríguez Fraga	Olaia	Perdomo García	Frank
Méndez del Sol	Helena	Alonso González	Berta
Duque Alcorta	Marta	Antón Huguet	Berta
Gómez Rioja	Rubén	Arenas Berenguer	Isabel
Sanz de Pedro	María	Cabré-Verdiell Surribas	Clara
Pascual García	Lydia	Marqués González	Francisco
Segovia Amaro	Marta	Muñoz del Val	Elena
Iturzaeta Sánchez	José Manuel	Molina	María Ángeles
Rodríguez Gutiérrez	Mercedes	Cancelliere Fernández	Nataly
Pérez García Morillon	Amparo	Pastor Yvorra	Sivia
Martínez Gallego	Miguel Ángel	Frade Pardo	Laura
Fabre Estremera	Blanca	López Arévalo	Paloma
Martínez	Estefaní	García	Isabel
Moreno Parra	Isabel	Medicina interna	
Rodríguez Roca	Neila	Fernández Capitán	Carmen
Ortiz Sánchez	Daniel	González García	Juan José
Simón Velasco	Manuela	Herrero	Juan
Gabriela Tomoiu	Ileana	Quesada Simón	María Angustias
Pizarro Sánchez	Cristina	Robles Marhuenda	Ángel
Montero San Martín	Blanca	Soto Abanedes	Clara
Qasem Moreno	Ana Laila	Noblejas Mozo	Ana María
Gómez López	Marta	Ramos	Juan Carlos
Casares Guerrero	Ismael	Jaras Hernández	María Jesús
Buño Soto	Antonio	Martínez Robles	Elena
Servicio de radiología		Moreno Fernández	Alberto
Martí de Gracia	Milagros	Sánchez Purificación	Aquilino
Parra Gordo	Luz	Martin Gutiérrez	Juan Carlos
Díez Tascón	Aurea	Martínez Hernández	Pedro Luis
Ossaba Vélez	Silvia	Sancho Bueso	Teresa
Pinilla	Inmaculada	Lorenzo Hernández	Alicia
Cuesta	Emilio	Gutierrez Sancerni	Belén
Fernández-Velilla	María	Salgueiro	Giorgina
Torres	María Isabel	Martín Carbonero	Luz
Garzón	Gonzalo	Mostaza	José María
Medicina preventiva		Martínez-López	María Ángeles
Pérez-Blanco	Verónica	Hontañón	Víctor
Quintás-Viqueira	Almudena	Menéndez	Araceli
San Juan	Isabel	Álvarez Troncoso	Jorge
Cantero-Escribano	José Miguel	Castellano	Arancha
Pérez-Romero	César	Marcelo Calvo	Cristina
Castro-Martínez	Mercedes	Vives Beltrán	Ivo
Hernández-Rivas	Lucía	Ramos Ruperto	Luis
Pedraz	Teresa	Daroca Bengoa	Germán
Fernández-Bretón	Eva	Arcos Rueda	María
García-Vaz	Claudia	Vásquez Manau	Julia
Robustillo-Rodela	Ana	Fernández Cidón	Pelayo
Medicina de urgencias		Herrero Gil	Carmen Rosario
Torres Santos-Olmo	Rosario María	Palmier Peláez	Esmeralda
Rivera Núñez	Angélica	Untoria Tabares	Yeray
Fernández Fernández	Ignacio		

(Continúa)

Lahoz	Carlos	Amores-Hernández	Irene
Estirado	Eva	Rodríguez-Rubio	Miguel
Hernández	Clara	de la Oliva	Pedro
García-Iglesias	Francisca	Servicio de cardiología	
Monteoliva	Enrique	Ruiz	José
Martínez	Mónica	Rosillo	Sandra
Varas	Marta	González	Óscar
González Alegre	Teresa	Iniesta	Ángel
Valencia	María Eulalia	Ponz	Inés
Moreno	Victoria	Servicio de anestesia	
Montes	María Luisa	Muñoz Ramón	José María
Servicio de neumología		Hernández Gancedo	María Carmen
Alcolea Batres	Sergio	Uña Orejón	Rafael
Cabanillas Martín	Juan José	Sanabria Carretero	Pascual
Carpio Segura	Carlos	Moreno Gómez-Limón	Isidro
Casitas Mateo	Raquel	Seiz-Martínez	Alverio
Fernández-Bujarrabal Villoslada	Jaime	Guasch-Arévalo	Emilia
Fernández Navarro	Isabel	Martín-Carrasco	Cristina
Fernández Lahera	Juan	Alvar	Elena
García Quero	Cristina	Serrá	Lucía
Hidalgo Sánchez	María	Iannuccelli	Fabricio
Galera Martínez	Raúl	Latorre	Julieta
García Río	Francisco	Casares	Sandra
Gómez Carrera	Luis	Valbuena	Isabel
Gómez Mendieta	María Antonia	Díaz Díez Picazo	Luis
Mangas Moro	Alberto	Rodríguez Roca	Cristina
Martínez Cerón	Elisabet	Cervera	Omar
Martínez Redondo	María	García de las Heras	Esteban
Martínez Abad	Yolanda	Durán	Pilar
Martínez-Verdasco	Antonio	Castro	Carmen
Plaza Moreno	Cristina	Manrique de Lara	Carlos
Quirós Fernández	Sarai	Veganzones	Javier
Romera Cano	Delia	López-Tofiño	Araceli
Romero Ribate	David	Fernández-Cerezo	Estefanía
Sánchez Sánchez	Begoña	Zurita	Sergio
Santiago Recuerda	Ana	López-Martinez	Mercedes
Villasante Fernández-Montes	Carlos	Prim	Teresa
Zamarrón de Lucas	Ester	Alvárez del Vayo	Julia
Arnalich Montiel	Victoria	Alcaraz	Gabriela
Mariscal Aguilar	Pablo	Castro	Luis
Falcone	Adalgisa	Yagüe	Julio
Laorden Escudero	Daniel	Díaz-Carrasco	Sofía
Prados Sánchez	María Concepción	González-Pizarro	Patricio
Álvarez-Sala Walther	Rodolfo	Montero	Ana
Cuidados intensivos		Sagra	Francisco Javier
García	Andony	Suárez	Alejandro
Arévalo	Cristina	Cuidados paliativos	
Gutiérrez	Carola	Díez Porres	Leyre
Yus	Santiago	Varela Cerdeira	María
Asensio	María José	Alonso Babarro	Alberto
Sánchez	Manolo	Copiado de datos	
Manuel Añón	José	Abellán Martínez	Francisco
Manzanares	Jesús	Alonso Eiras	Jorge Ignacio
García de Lorenzo	Abelardo	Álvarez Brandt	Alejandra
Perales	Eva	Archinà	Martina
Civantos	Belén	Arribas Terradillos	Silvia
Cachafeiro	Lucía	Baselga Puente	Trinidad
Agrifoglio	Alexander	Barco Núñez	Pilar
Estébanez	Belén	Barrera López	Natalia Guadalupe
Flores	Eva	Barrera López	Lorena
Hernández	Mónica	Bartrina Tarrío	Andrés
Millán	Pablo	Bassani	Gemma
Rodríguez	Montserrat	Betancort de la Torre	Paula
Nanwani	Kapil	Blanco Bartolomé	Irene
UCL pediatría		Blasco Andrés	Celia
Arizcun	Beatriz	Brieba Plata	Lucía
Pérez-Costa	Elena	Cadenas Gota	Fernando
Rodríguez-Álvarez	Diego	Carrera Vázquez	Paloma
Sánchez-Martín	María	Cascajares Sanz	Carlota
Quesada	Úrsula	Catino	Arianna
Román-Hernández	Carmen	Cavallé Pulla	Raquel
Dorao	Paloma	Ceniza Peña	Daniel
Álvarez-Rojas	Elena	Conde Alonso	Ylenia María
Menéndez	Juan José	Currás Sánchez	Laura
Verdú	Cristina	Daltro Lage	Marcelo
Gómez-Zamora	Ana	Esteban Romero	Ana
Schüffelmann	Cristina	Fernández Vidal	María Luisa
Calderón-Llopis	Belén	Ferrer Ortiz	Inés
Laplaza-González	María	de la Fuente Regaño	Lydia
Río-García	Miguel	Galindo Ballesteros	Pablo

García-Bellido Ruiz	Sara
García-Mochales Fortún	Carlos
Gómez Ballesteros	Teresa
Gómez Domínguez	Cecilia
González Aguado	Nelsa
González García	Sofía
Guisández Martín	Jorge
Hernández Liebo	Paula Alejandra
Hernando Nieto	Raquel
Llorente Cortijo	Irene María
Marín García	Antonio
López Pirez	Pilar
Mejuto Illade	Lucía
Palma	Marco
Peña Hidalgo	Adrian
Platero Dueñas	Lucía
Pujol Pocull	David
Ramírez Verduguer	Miguel
Redondo Gutiérrez	Marta
Reinoso Lozano	Francisco
Rodríguez Revillas	Ana
Rodríguez Saenz de Urturi	Alejandro
Romero Imaz	Lucía
Sánchez Rico	Susana
Sánchez Santiuste	Mónica
Serrano de la Fuente	Patricia
Serrano Martín	Henar
Silva Freire	Thamires
Soria Alcaide	Eva
Suárez Plaza	Andrés Enrique
Tejero Soriano	Beatriz
Torrecillas Mainez	Andrea
Torres Cortés	Javier
Valentín-Pastrana Aguilar	María de las Mercedes
Villanueva Freije	Angélica
Virgós Varela	Marta
Yagüe Barrado	Marta
Yustas Benitez	Natalia
Prevención de riesgos	
Núñez	M. Concepción
Farmacología clínica	
Montserrat	Jaime
Queiruga	Javier
Rodríguez Mariblanca	Amelia
Martínez de Soto	Lucía
Urroz	Mikel
Seco	Enrique
Zubimendi	Mónica
Stuart	Stephan
Díaz	Lucía
García	Irene
Management:	Data
García Morales	María Teresa
Martín-Vega	Alberto
Revisión de los datos	
Caro	Abel
Martínez-Alés	Gonzalo

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* (London, England). 2020;395:497–506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369, m1985. doi: [10.1136/bmj.m1985](https://doi.org/10.1136/bmj.m1985).
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704. doi: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - case series. *N Engl J Med*. 2020;382:2012–22. doi: [10.1056/NEJMoa2004500](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500).
- Ramírez-Cervantes KL, Romero-Pardo V, Pérez-Tovar C, Martínez-Alés G, Quintana-Díaz M. A medicalized hotel as a public health resource for the containment of Covid-19: more than a place for quarantining. *J Public Health (Oxf)*. 2021;43:89–97. doi: [10.1093/pubmed/fdaa129](https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa129).
- Organización Mundial de la Salud. Opciones terapéuticas y COVID-19.2022. [accessed: 05/06/2022]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>.
- Stockman IJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3, e343. doi: [10.1371/journal.pmed.0030343](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343).
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:757–67. doi: [10.1164/rccm.201706-1172OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC).
- Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:99. doi: [10.1186/s13054-019-2395-8](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8).
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473–5. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
- Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:587–8. doi: [10.1038/s41577-020-00421-x](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00421-x).
- Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation*. 2000;7:147–61. doi: [10.1111/j.1549-8719.2000.tb00117.x](https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2000.tb00117.x).
- 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. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2114–20. doi: [10.1093/cid/ciaa601](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601).
- 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;180:934–43. doi: [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994).
- Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol*. 2021;894, 173854. doi: [10.1016/j.ejphar.2021.173854](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173854).
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9:1733. doi: [10.3390/jcm9061733](https://doi.org/10.3390/jcm9061733).
- Ministerio de Sanidad. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 [accessed: 05/03/2022]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf.
- Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(Suppl 2):11–8. doi: [10.1016/j.medin.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.005).
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368:473–4. doi: [10.1126/science.abb8925](https://doi.org/10.1126/science.abb8925).
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–9. doi: [10.1172/JCI137244](https://doi.org/10.1172/JCI137244).
- McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:812–21. doi: [10.1164/rccm.202005-1583OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC).
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41. doi: [10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023).
- Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 outcomes: systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1019–40. doi: [10.1016/j.chest.2020.10.054](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.054).
- Badr M, De Oliveira B, Abdallah K, Nadeem A, Varghese Y, Munde D, et al. Effects of methylprednisolone on ventilator-free days in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome and COVID-19: a retrospective study. *J Clin Med*. 2021;10:760. doi: [10.3390/jcm10040760](https://doi.org/10.3390/jcm10040760).
- Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, Dietz D, Zucker J, Patel N, et al. Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e367–72. doi: [10.1093/cid/ciaa1163](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1163).
- Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2021;21:337. doi: [10.1186/s12879-021-06045-3](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06045-3).
- Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Cardona Arango D, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One*. 2021;16, e0252057. doi: [10.1371/journal.pone.0252057](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057).
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan China. *JAMA*. 2020;323:1061–9. doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
- Zamarrón E, Carpio C, Santiago A, Alcolea S, Figueira JC, García-Río F, et al. Impact of non-invasive respiratory support in severe patients with COVID-19. *An RANM*. 2020;137:154–60. doi: [10.32440/ar.2020.137.02.rev07](https://doi.org/10.32440/ar.2020.137.02.rev07).
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81. doi: [10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394).