

2.2 RECOMENDACIONES PARA EL USO RACIONAL DE ESTEROIDES

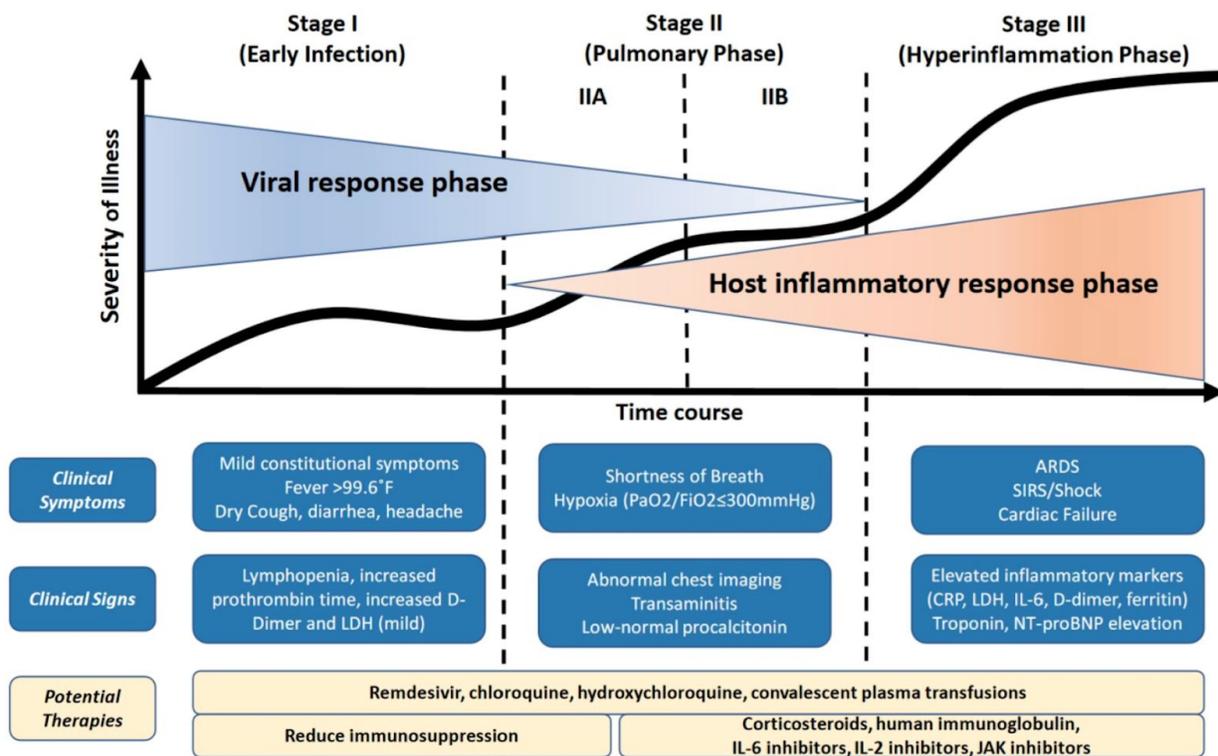
El uso de esteroides no se recomienda de forma sistemática y quedará a criterio de su médico su uso. Las dosis aportadas proceden de la experiencia en otras patologías y de estudios no randomizados en COVID-19.

Es obligatorio individualizar y sopesar el beneficio potencial de frenar la inflamación sobre el posible riesgo de aplacar la respuesta inmune frente a la infección.

La revisión reciente de la Cochrane iberoamericana reconoce que los tiempos necesarios para generar evidencia científica de calidad suficiente en una situación de emergencia como la actual se consideran prolongados. Nos hallamos en una fase de máxima incertidumbre, en la que cualquier fármaco invocado como potencialmente beneficioso puede asimismo acarrear daños desconocidos y, por tanto, debe ser considerado como una terapia experimental con toda cautela.

Justificación para ser incluidos en el protocolo:

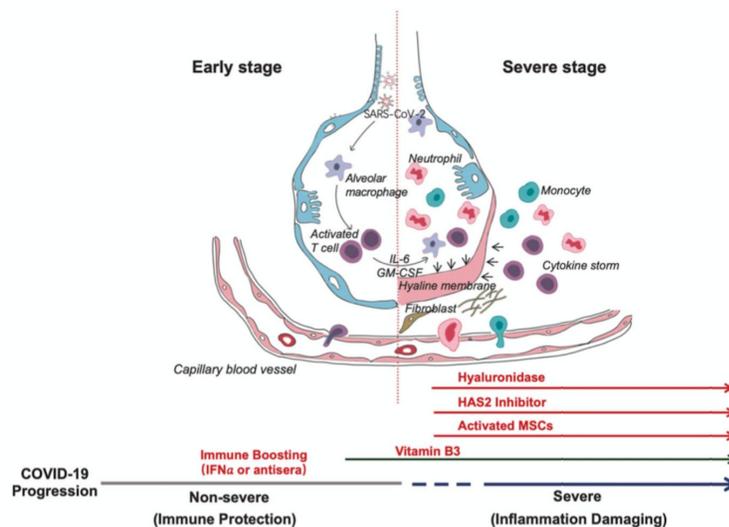
El potente y rápido efecto antiinflamatorio y antifibrótico de los esteroides **podría controlar la respuesta inflamatoria sistémica** provocada por el SARS-CoV2 en la segunda fase de la enfermedad, cuando predomina una exagerada respuesta citoquímica que desencadena el SDRA, y la acción de la replicación viral ya no predomina en la patogenia (1).



La OMS **desaconseja su uso de forma rutinaria** en neumonías virales, incluyendo SARS-CoV2 (2). Existe efectivamente controversia respecto a los esteroides dada la ausencia de evidencia científica de peso (EC), lo cual justifica que no puedan ser recomendados como fármacos de primera línea para SARS-CoV2. Los argumentos principales en contra, basados en resultados previos en MERS, SARS e Influenza, son: la ausencia de metodología que permita valorar su eficacia clara en términos de mortalidad, la prolongación del tiempo de aclaramiento viral y los efectos adversos (hiperglucemia, psicosis esteroidea y necrosis avascular)(3). Sin embargo, la OMS señala también su posición de prioridad para la ejecución de ensayos clínicos con esteroides^[1]. Los mismos expertos plantean considerar su uso, sopesando el beneficio/riesgo individualizado en pacientes con sepsis/shock

séptico y en asma y EPOC reagudizados^[2]. Cabe destacar que los estudios realizados en neumonías virales son de difícil interpretación dado que recogen datos retrospectivos de pacientes muy graves, la mayoría críticos, con peor pronóstico de entrada. Estos estudios presentan además entre ellos gran heterogeneidad en el momento de inicio del fármaco, duración, dosis y agente empleado (4).

Varios trabajos posicionan el uso de esteroides con buenos resultados (6), al mismo nivel de otros antiinflamatorios-inmunosupresores (Tocilizumab, anakinra, inmunoglobulinas) (7)(8)(9), siempre en la segunda fase, la inflamatoria, cuando se presenta la hipoxia (progresión evidente del fracaso respiratorio), a dosis medias y en ciclos cortos (pulsos o bolos). Existe un ensayo clínico en SDRA en España que demuestra mejor supervivencia y menor número de días de VMI con dexametasona respecto a placebo (10). A nivel histopatológico, los hallazgos publicados revelan edema pulmonar y formación de membrana hialinas, neutrófilos y macrófagos (11), un argumento más para considerar los esteroides como posible arma terapéutica en paciente graves con fracaso respiratorio.



No se considera justificada su utilización de forma generalizada en pacientes con infección por SARS-CoV2, nunca en pacientes leves y en ningún caso en los primeros días de enfermedad, cuando la acción viral es protagonista.

Posibles candidatos: Deben cumplir todos los siguientes:

- **Neumonía.**
- Día de enfermedad: > día +7.
- Insuficiencia respiratoria con **SDRA al menos moderado (PAFI <200)** (6) **Es decir para aquellos pacientes que con VMK no son capaces de mantener una PAFI >200 y todos aquellos que precisan de Reservorio.**
 - Para VMK 40% → SaO2 ≤ 94%
 - Para VMK 45% → SaO2 ≤ 96%
 - Para VMK 50% → SaO2 ≤ 98%
 - Para reservorio 100% → SaO2 ≤ 98%

FiO2	Saturación periférica de oxígeno									
	85%	88%	90%	92%	94%	95%	96%	97%	98%	99%
21%	238	262	286	310	333	357	381	429	476	524
24%	208	229	250	271	292	313	333	375	417	458
26%	192	212	231	250	269	288	308	346	385	423
28%	179	196	214	232	250	268	286	321	357	393
31%	161	177	194	210	226	242	258	290	323	355
35%	143	157	171	186	200	214	229	257	286	314
40%	125	138	150	163	175	188	200	225	250	275
45%	111	122	133	144	156	167	178	200	222	244
50%	100	110	120	130	140	150	160	180	200	220
60%	83	92	100	108	117	125	133	150	167	183
70%	71	79	86	93	100	107	114	129	143	157
80%	63	69	75	81	88	94	100	113	125	138
90%	56	61	67	72	78	83	89	100	111	122
100%	50	55	60	65	70	75	80	90	100	110

- **Parámetros inflamatorios en ascenso** respecto a la primera semana de síntomas con PCT negativa (replantear no poner tampoco si leucocitosis con neutrofilia), con al menos 3 de los siguientes parámetros según

protocolo de uso de Tocilizumab (Ferritina, PCR, LDH, D Dímero, IL-6, linfopenia)

Dosis y administración:

- Priorizar uso matutino (para evitar alteraciones de ritmo circadiano)
- Infusión en **1 hora** (nunca <30 min)
- Preferible la pauta de **3 días**.
- Valorar pauta de **5 días** en casos seleccionados previa analítica de reevaluación con parámetros inflamatorios tras los 3 días de pulsos.

Escenarios:

- Si el paciente es candidato a TOCILIZUMAB no retrasar su uso por el inicio de esteroides
- Si el paciente NO es candidato a TOCILIZUMAB o tras su uso considerar:
 - Metilprednisolona **250mg** IV diluidos en 100cc de SSF 0,9% a pasar en 1 hora, 3 días.
 - Dexametasona **40mg** IV diluidos en 100cc de SSF 0,9% a pasar en 1 hora, 3 días.

Pacientes en los que debe sopesarse más aún la indicación por riesgo aumentado de efectos no deseados o debe plantearse reducción de dosis

- Mayores de 80 años.
- Diabéticos.
- Infección por VIH.
- Tratamiento inmunosupresor de base previo.
- Patología psiquiátrica moderada - grave.
- Embarazadas (consultar con Ginecología)

Pulsos en dosis reducidas:

- Metilprednisolona **125 mg** IV diluidos en 100cc de SSF 0,9% a pasar en 1 hora, 3 días.
- Dexametasona **20 mg** IV diluidos en 100cc de SSF 0,9% a pasar en 1 hora, 3 días.

Recomendaciones y precauciones:

- Se podría plantear Mantoux/IGRA previo. Sin embargo, es posible que la linfopenia produzca anergia y existan falsos negativos. Se recomienda realizar en controles posteriores al alta y valorar riesgo/beneficio si RX sugestiva de tuberculosis previa (granulomas calcificados, engrosamientos apicales..).
- Serología previa de *Strongyloides* en pacientes de área endémica.
 - Si +: Ivermectina 200 mcg/Kg x 2 días.
- Valorar uso concomitante de furosemida en pacientes con HTA, insuficiencia cardiaca o sobrecarga hídrica.
- Control tras el pulso y por turno (cada 8 h) de la tensión arterial.
- Asociar IBP: Omeprazol/Pantoprazol.
- Control glucémico diario los 3 días de pulsos y el siguiente.
- Analítica o GVB con iones al menos cada 24-48 h.
- Se recomienda analítica con RFA tras el ciclo de pulsos.
- Vigilar sangrados, sobre todo si dosis altas de HBPM.
- No se recomiendan esteroides a dosis más bajas posteriores a los pulsos o pauta descendente (ciclo corto) para evitar el aumento de dosis acumuladas, responsables de la mayor parte de los efectos secundarios atribuidos a los corticoesteroides (12).
- Consensuar su administración con otros especialistas si participan en el manejo del enfermo por su patología aguda (Ictus-Neurología...).

Contraindicaciones:

- Alergia al compuesto.
- Infección sistémica fúngica o bacteriana no controlada.

- Administración reciente de vacuna viva o viva-atenuada.

Bibliografía:

1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 3];0(0).
2. Who W. WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng. 2020;1–21.
3. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. Low D, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2006 Sep 12 [cited 2020 Apr 3];3(9):e343.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473–5.
5. Sr L, Mw P, Cm T, Af S. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2019;(7).
6. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):17–9.
7. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv* [Internet]. 2020;202003.00026v1.
8. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3329–35.
9. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Correspondence COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and. *Lancet* [Internet]. 2020;6736(20):19–20. Available from:
10. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267–76.
11. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020;

12. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(7):1145–53.

[1] Remark 3: WHO has prioritized the evaluation of corticosteroids in clinical trials to assess safety and efficacy (https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Global_Research_Forum_FINAL_VERSION_for_web_14_feb_2020.pdf?ua=1).

[2] Remark 2: Given the lack of effectiveness and possible harm, routine corticosteroids should be avoided unless they are indicated for another reason. Other reasons may include exacerbation of asthma or COPD, septic shock, and risk and benefit analysis needs to be conducted for individual patients.