

Esteroides y COVID-19: una revisión de la evidencia en crecimiento durante la pandemia

Steroids and COVID-19: a review of growing evidence during the pandemic

Aure, Gestne; Carrera-Viñoles, Fernando; Requiz, Zully Andreina; Morante, María; Rodríguez, Julio



Gestne Aure

gestneure@gmail.com

Jefatura del Servicio de Endocrinología. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela

Fernando Carrera-Viñoles

fernandocarrera589@gmail.com

Servicio de Endocrinología. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela

Zully Andreina Requiz

andrequiz@gmail.com

Postgrado de Endocrinología. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela

María Morante

mechemorantetinoco@gmail.com

Residencia Asistencial de Medicina Hospitalaria. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela

Julio Rodríguez

jara9521@gmail.com

Residencia Asistencial de Medicina Hospitalaria. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela

Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Semestral
vol. 10, núm. 2, e312, 2021

revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 09 Diciembre 2020

Aprobación: 19 Marzo 2021

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/101/1012323001/index.html>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2021.10.2.e312>

©Los autores, 2021

Resumen: El mecanismo específico por el cual los esteroides actuarían sobre la inflamación pulmonar sostenida, así como la definición del mejor fármaco a utilizar e incluso la duración adecuada del tratamiento, siguen siendo objetivo de estudio de los ensayos clínicos en curso. Como médicos clínicos, creemos que las potentes propiedades antiinflamatorias de los esteroides sintéticos están bien definidas, y aún falta evidencia definitiva de que otras estrategias antiinflamatorias proporcionen una mejor eficacia, al menos en el COVID-19. Aunque los esteroides sintéticos comparten una marcada acción antiinflamatoria y escasos efectos mineralocorticoides, su bioequivalencia y diferentes cinéticas deben considerarse cuidadosamente, debido a la elevada variabilidad de la farmacocinética individual, uso y prescripción adecuada de estos fármacos, ya que pueden desencadenar efectos adversos diversos que podrían impactar negativamente el curso clínico del paciente con COVID-19. Además, muchos de los fármacos actualmente considerados en el manejo del paciente con esta patología pueden potenciar la vida media y la aparición de efectos adversos de los corticoesteroides, o algunos efectos adversos de estos otros fármacos pueden simular complicaciones asociadas al uso de corticoesteroides, lo que podría conllevar a una suspensión precoz e inoportuna de los mismos. Números estudios clínicos y artículos basados en revisiones narrativas han servido de guías para los médicos clínicos en medio de esta pandemia, sin embargo, sus resultados deben interpretarse con cautela. Por estas razones, hemos realizado un análisis con base en el sistema GRADE de estos estudios para contrastar la información incluida en los estudios clínicos y minimizar el error de análisis.

Palabras clave: Esteroides, COVID-19, Dexametasona, SARS-CoV2.

Abstract: The specific mechanism by which steroids would act on sustained lung inflammation, as well as the definition of the best drug to use and the appropriate treatment duration remain to be the objectives of ongoing clinical trials. As clinicians, we believe that the potent anti-inflammatory properties of synthetic steroids are well defined and definitive evidence that other anti-inflammatory strategies provide better efficacy is still lacking, at least in COVID-19. Although synthetic steroids share a pronounced anti-inflammatory action



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

Cómo citar: Aure G, Carrera-Viñoles F, Requiz Z, Morante M, Rodríguez J. Esteroides y COVID-19: una revisión de la evidencia en crecimiento durante la pandemia. *Rev Digit Postgrado*. 2021; 10(2): e312. doi: 10.37910/RDP.2021.10.2.e312

and few mineralocorticoid effects, their bioequivalence and different kinetics should be considered, due to the high variability of individual pharmacokinetics, the appropriate use and prescription of these drugs, given that they could trigger various effects that could negatively impact the clinical course of the patient with COVID-19. In addition, many of the drugs currently considered in the management of the patient with this disease can enhance the half-life and appearance of adverse effects of corticosteroids and some adverse effects of these other drugs can simulate complications associated with the use of corticosteroids, which could lead to an early and untimely suspension of them. Numerous clinical studies and study articles based on narrative reviews have served as guides for clinicians in the midst of this pandemic; however, the results of these should be interpreted with caution. For these reasons, we have performed an analysis based on the GRADE system of these studies to contrast the information included in the clinical studies and minimize the error of analysis.

Keywords: Steroids, COVID -19, Dexamethasone, SARS-CoV2.

INTRODUCCIÓN

Los corticoesteroides suprimen la inflamación pulmonar e inhiben las respuestas inmunitarias. En la infección por SARS-CoV, al igual que con la influenza, la inflamación sistémica durante la primera semana se asocia con resultados adversos como muerte e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁽¹⁾. En el SARS (del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome), la inflamación persiste después de la eliminación viral⁽²⁾, y en la histología a nivel pulmonar tanto en las infecciones por SARS como por MERS (del inglés Middle East Respiratory Syndrome) se observa inflamación y daño alveolar difuso⁽³⁾.

Aún persisten dudas en el uso de esteroides en COVID-19, por ejemplo, la terapia con corticoesteroides en el rango de 6 mg de dexametasona (o equivalente) por día probablemente tenga un efecto positivo en pacientes que requieren ventilación mecánica, sin embargo, persisten considerables dudas en pacientes con enfermedad leve, pacientes mayores de 70 años y pacientes con diabetes, por lo que es responsabilidad de los médicos evaluar los posibles riesgos y beneficios individuales de los corticoesteroides en pacientes con esta patología, en lugar de usarlos de forma rutinaria hasta que existan más datos disponibles⁽⁴⁾. Durante la pandemia actual de la enfermedad por SARS-CoV-2, muchos protocolos terapéuticos adoptados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y los Departamentos de Enfermedades Infecciosas incluyen corticoesteroides sistémicos a dosis altas para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria moderada y grave, como se indica en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Agudo (SDRA). Incluso en el SDRA no relacionado con COVID-19, las principales indicaciones para el tratamiento con esteroides son la respuesta probable del proceso desencadenante patológico subyacente y las comorbilidades del paciente; en ausencia de estas condiciones, solo hay evidencia modesta de reducción de la mortalidad cuando éstos se administran de manera temprana (dentro de los primeros 14 días) en presencia de insuficiencia respiratoria grave persistente a pesar de la terapia estándar⁽⁵⁾. Como médicos clínicos, creemos que las potentes propiedades antiinflamatorias de los esteroides sintéticos están bien definidas, pero que aún falta evidencia definitiva que demuestren la eficacia superior de otras estrategias antiinflamatorias en comparación a los esteroides, al menos en el COVID-19.

El mecanismo específico por el cual los esteroides actuarían sobre la inflamación pulmonar sostenida, así como la definición del mejor fármaco a utilizar e incluso la duración adecuada del tratamiento, siguen siendo objetivos de los ensayos clínicos en curso. De hecho, aunque los esteroides sintéticos comparten una marcada acción antiinflamatoria y escasos efectos mineralocorticoides, su bioequivalencia y diferentes cinéticas deben considerarse cuidadosamente, debido a la elevada variabilidad de la farmacocinética individual, uso y prescripción adecuada de estos fármacos, ya que éstos pueden desencadenar efectos adversos diversos que podrían impactar negativamente el curso clínico del paciente con COVID-19. Además, muchos de los fármacos actualmente considerados en el manejo del paciente con esta patología pueden potenciar la vida media y la aparición de efectos adversos de los corticoesteroides, o algunos efectos adversos de estos otros fármacos pueden simular complicaciones asociadas al uso de corticoesteroides, lo que podría conllevar a una suspensión precoz e inoportuna de los mismos. Por estas razones, se ha generado este artículo para homogeneizar la prescripción y vigilancia del uso de corticoesteroides en pacientes ambulatorios y hospitalizados.

ESTEROIDES Y COVID-19: UNA REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

En el pasado, la administración de esteroides no demostró de manera clara una mejoría en la tasa de mortalidad de los pacientes afectados por neumonía relacionada con el SARS-CoV frente a posibles efectos colaterales, sin embargo, pareció reducir la eliminación en el tracto respiratorio del coronavirus asociado con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)⁽⁵⁾.

Los corticoesteroides se utilizan a menudo en la neumonía viral, particularmente cuando existen condiciones específicas y comorbilidades determinadas como exacerbación del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shock séptico refractario a la reanimación con líquidos y administración de vasopresores. En una revisión de Cochrane los casos de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda la evidencia encontrada para uso de esteroides en estos casos fue de certeza baja con respecto a que los corticosteroides pueden reducir la mortalidad temprana por todas las causas (hasta tres meses). No se sabe si los corticosteroides hacen poca o ninguna diferencia en la mortalidad tardía por todas las causas (después de tres meses) o en la duración de la asistencia respiratoria mecánica; la certeza de la evidencia fue muy baja para estos resultados. Se encontró evidencia de certeza baja de que los días sin ventilador hasta el día 28 pueden mejorar con los corticosteroides⁽⁶⁾.

Los pacientes con COVID-19 severo pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica que puede llevar a daño pulmonar y falla multiorgánica. Se ha propuesto que el potente efecto antiinflamatorio de los corticoesteroides puede prevenir o mitigar estos efectos deletéreos. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19, el RECOVERY trial ("The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy trial"), se demostró que la tasa de mortalidad fue menor entre aquellos pacientes que recibieron dexametasona en comparación con aquellos que recibieron cuidado estándar. Este beneficio se observó en pacientes que ameritaron uso de oxígeno en la admisión, mientras que no se evidenció beneficio en su uso en pacientes que no ameritaron uso de oxígeno al ingresar al estudio⁽⁷⁾.

Hasta la fecha que se realizó este documento, solo el estudio anteriormente mencionado ha generado evidencia sólida sobre el uso de estos fármacos en el contexto de COVID-19, por lo que la toma de decisiones debe estar sustentada en el protocolo de dicho estudio. Considerar otros esquemas propuestos por instituciones o sugerencias de manejos realizados por comités de infecciones locales, sigue y seguirá siendo un ejercicio médico basado en la experiencia o en la fisiopatología y farmacología, sin evidencia clara que lo respalde.

Los estudios retrospectivos de cohortes y series de casos más pequeños han arrojado resultados contradictorios sobre la eficacia de los corticoesteroides para el tratamiento de COVID-19. Varios estudios

demonstraron el beneficio clínico de usar metilprednisolona a dosis bajas y prolongadas en el inicio del curso de la infección, evidenciando una resolución más rápida de la hipoxia, menor necesidad de ventilación mecánica, menor número de traslados a la UCI, estancias hospitalarias más breves y menor mortalidad⁽⁸⁾. Además, otros estudios sugieren un beneficio de los corticosteroides para reducir la mortalidad general en pacientes con enfermedad moderada, enfermedad grave y SDRA^(9,10), lo cual es consistente con los resultados del estudio RECOVERY. Por el contrario, el estudio de Jerónimo y col, realizado en Brasil, sugiere que un curso corto de Metilprednisolona en pacientes hospitalizados con COVID-19 no reduce la mortalidad en la población general⁽¹¹⁾, y los resultados informados para otros estudios, incluido un metaanálisis de 15 estudios en pacientes con enfermedades por coronavirus (como COVID-19, SARS, MERS)⁽¹²⁾ y una revisión retrospectiva de pacientes críticamente enfermos con COVID-19, sugieren un mayor riesgo de disfunción multiorgánica y ningún beneficio en la mortalidad (y potencialmente un mayor riesgo de muerte) con el uso de corticosteroides⁽¹³⁾.

El estudio de Li y col.⁽¹⁴⁾ ha proporcionado más datos sobre el papel de la terapia con pulsos de corticosteroides en COVID-19, a través de un estudio retrospectivo con 475 pacientes con COVID no severo, en el cual esencialmente agrupa pacientes sin insuficiencia respiratoria significativa o dificultad respiratoria, confirmando que no hubo mejoría en los resultados. En este estudio el tiempo de eliminación del virus y la duración de la estancia hospitalaria se prolongó significativamente en aquellos que recibieron corticosteroides, con implicaciones importantes en la diseminación intrahospitalaria y la utilización de recursos. Tal como se espera de un estudio retrospectivo, los grupos de pacientes con esteroides y sin esteroides no coincidían, lo que sugiere un posible sesgo de selección, ya que la cohorte de pacientes que recibieron esteroides es mayor y presentaba más alteraciones de los marcadores sanguíneos para estimar la severidad de la infección, como recuento de linfocitos, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (PCR). También existían diferencias significativas en el número y tipo de terapias experimentales utilizadas en cada grupo.

Los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela, ya que son retrospectivos y presentan metodologías cuestionables. Se ha realizado un análisis del nivel de evidencia con base en el sistema GRADE de dichos estudios para contrastar la información incluida y minimizar el error de análisis de los mismos (Tabla 1).

TABLA 1
Recomendaciones para el uso de esteroides en el manejo de los pacientes con COVID-19

	RECOMENDACIÓN	NE	FR
¿Qué esteroides y a que dosis se deben utilizar para pacientes no hipoxémicos?	No se recomienda la administración de esteroides para pacientes adultos con COVID-19, si la saturación de oxígeno está por encima de 94%.	IB	FUERTE
¿Cuáles esteroides y a que dosis se deben utilizar para pacientes hipoxémicos?	Se recomienda el uso de: Dexametasona: 6 mg /día hasta por 10 días o hasta el egreso (Lo que ocurra primero), para pacientes hospitalizados quienes ameritan oxígeno suplementario pero no se encuentran en ventilación mecánica. Metilprednisolona: 36-40 mg /día hasta por 7 días para pacientes hospitalizados quienes ameritan oxígeno suplementario pero no se encuentran en ventilación mecánica.	IB	FUERTE
	Si no hay disponibilidad de dexametasona se recomienda el uso de corticoesteroides alternativos como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona a dosis de equivalencia: ● Prednisona 40 mg ●Hidrocortisona 160 mg	IIIA	CONDICIONAL
¿Qué esteroides y a que dosis se deben utilizar para pacientes en ventilación mecánica?	Se recomienda el uso de: Dexametasona: 6 mg /día hasta por 10 días o hasta el egreso (Lo que ocurra primero), para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados quienes se encuentran en ventilación mecánica.	IA	FUERTE
	Hidrocortisona: 200-400 mg/día divididos en 2 a 4 dosis, si el paciente se encuentra en shock séptico con uso de terapia vasopresora que requieran la adición de un segundo fármaco vasopresor. Se recomienda SOLO DURANTE LA EJECUCION DE ENSAYOS CLINICOS el uso de:	IIA	FUERTE
¿Qué esteroides y a que dosis se deben utilizar para pacientes hipoxémicos en tormenta de citoquinas?	Metilprednisolona: 250 mg VEV el día 1, seguido de 80mg VEV del día 2-5, con una extensión de hasta dos días si se considera necesaria y segura, en asociación con TOCILIZUMAB en escalada si no hay evidencia de mejoría clínica.	IIIB	DEBIL

El estudio de Jerónimo y col⁽¹¹⁾ no encontró evidencia de una mejor supervivencia en la población en general con un ciclo corto de metilprednisolona intravenosa en pacientes hospitalizados por COVID-19, pero el análisis de subgrupos encontró una menor tasa de mortalidad en los pacientes mayores de 60 años que recibieron metilprednisolona, y estos pacientes fueron los que también presentaban un estado inflamatorio sistémico documentado por valores elevados de PCR.

Consideraciones en relación al monitoreo de eventos adversos e interacciones entre drogas⁽¹⁵⁾

Los médicos clínicos deben vigilar a los pacientes que estén recibiendo dexametasona para efectos adversos como: hiperglucemia (Tabla 2), infecciones secundarias, efectos psiquiátricos, necrosis avascular, entre otros. El uso prolongado de corticoesteroides puede incrementar el riesgo de reactivación de infecciones latentes como hepatitis B (HBV), virus del herpes, estrongiloidiasis y tuberculosis⁽¹⁵⁾. El riesgo de reactivación de infecciones latentes en un curso de esteroides de 10 días de dexametasona (6 mg/día) no está bien definido. Al iniciar el tratamiento con dexametasona se debe hacer el adecuado descarte y tratamiento para reducir el riesgo de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* en todos los pacientes⁽¹⁶⁾, al igual que se debe considerar la posibilidad de reactivación de HBV⁽¹⁷⁾.

La coadministración de Remdesivir y dexametasona no ha sido formalmente estudiada, pero no se predice una interacción farmacocinética entre ambos⁽¹⁸⁾. En este contexto clínico, no se puede subestimar el riesgo potencial de interacciones farmacocinéticas significativas entre el tratamiento antirretrovírico y el tratamiento con esteroides, como se ha observado en pacientes tratados con fármacos como el Ritonavir (RTV), que actúa como potente inhibidor de las enzimas del citocromo P4503A. Por esta razón, la coadministración de RTV y corticoesteroides puede potenciar la exposición a estos últimos, metabolizados a través del CYP450 y CYP3A⁽¹⁹⁾.

TABLA 2
Estudios clínicos sobre COVID-19 e hiperglucemia publicados hasta el 30/08/2020.

Autores	Tipo de estudio	Heterogeneidad muestral	Fármaco probado	Nivel de evidencia
Ensayos clínicos aleatorizados				
Horby P, et al. RECOVERY (7)	Ensayo clínico aleatorizado	31%	Dexametasona	ALTA
Fariás J, et al. METCOVID	Ensayo clínico aleatorizado	27 %	Metilprednisolona	INTERMEDIO
Corral L, et al. GLUCOCOVID (24)	Ensayo clínico aleatorizado*	69%	Metilprednisolona	INTERMEDIO
Estudios Cuasi-experimentales				
Ramiro S, et al. CHIC (17)	Ensayo clínico con control histórico	63%	Metilprednisolona**	BAJA
Estudios observacionales analíticos				
Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. (27)	Observacional analítico de cohorte	78%	Metilprednisolona, Dexametasona, Hidrocortisona.	MUY BAJA
Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. (18)	Observacional analítico de cohorte	41%	Dexametasona	BAJA
Fernández-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Muñoz-Gomez A, et al. (22)	Observacional analítico de cohorte retrospectivo	58%	Dexametasona, Hidrocortisona	BAJA
Wu C, Chen X, Cai Y, et al. (21)	Observacional retrospectivo de casos - controles históricos.	52%	Metilprednisolona, Dexametasona, Hidrocortisona.	BAJA
Estudios Observacionales descriptivos				
Wang Y, Jiang W, He Q, et al. (28)	Observacional retrospectivo	56%	Metilprednisolona	BAJA
Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, et al. (29)	Observacional retrospectivo	71%	Dexametasona, Hidrocortisona.	MUY BAJA
Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. (25)	Observacional retrospectivo	44%	Metilprednisolona, Dexametasona, Hidrocortisona.	BAJA
Revisión sistemática				
Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. (23)	Revisión sistemática y metaanálisis	87%	Metilprednisolona, Dexametasona, Hidrocortisona.	MUY BAJA

* Importante sesgo en la selección y reclutamiento de pacientes incluidos en el estudio.

** Ensayo con pseudoaleatorización por emparejamiento de casos con controles históricos, el 40% de los pacientes recibieron Tocilizumab como intervención primaria y la totalidad de los pacientes recibieron al menos 2 fármacos adicionales como co-

intervención primaria: incluidos Cloroquina y Ceftriaxone, elevada heterogeneidad intra-par evaluada a través del índice de comorbilidad de Charlson lo que sugiere sesgo en la pseudoaleatorización, lo que puede explicar la diferencia estadística estrecha entre ambos grupos de comparación, además de una calidad muestral insuficiente para demostrar potencial de efecto terapéutico.

Consideraciones prácticas para el uso de esteroides

La vida media, duración de acción y frecuencia de administración varía entre los distintos corticoesteroides, por lo que es útil recordar su farmacodinamia⁽¹⁵⁾, potencia y dosis equivalentes (Tabla 3).

- Corticoesteroides de acción prolongada:

Dexametasona: Vida media de 36 a 72 horas, administrar 1 vez al día.

- Corticoesteroides de acción intermedia:

Prednisona y Metilprednisolona: Vida media de 12 a 36 horas administrar 1 vez al día o en dosis dividida 2 veces al día.

- Corticoesteroides de acción corta:

Hidrocortisona: Vida media de 8 a 12 horas; administrar en dosis dividida 2 a 4 veces al día.

TABLA 3
Tabla de Conversión de Esteroides

Fármaco	Dosis de Equivalencia	Potencia Gluco-corticoide	Potencia Mineralo-Corticoide	Vida Media
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Prednisona	5	4	0,8	18-36
Metilprednisolona	4	5	0,5	18-36
Triamcinolona	4	5	0	18-36
Fludocortisona	2	10	125	18-36
Deflazacort	7,5	4	0,5	18-36
Dexametasona	0,75	25	0	36-54
Betametasona	0,75	30	0	36-54

Vigilancia de insuficiencia suprarrenal en COVID-19 y uso de esteroides

La capacidad de los esteroides sintéticos de inducir una inhibición persistente del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA), incluso después de un corto período de tratamiento, no es claramente predecible debido a la alta variabilidad interindividual en la farmacocinética y la sensibilidad de los receptores de corticoesteroides, existiendo una predisposición individual, por lo que personas susceptibles a los esteroides pueden presentar supresión del eje HPA con ciclos cortos de esteroides de 5 días de duración, incluso en dosis bajas. Estudios recientes han reportado insuficiencia suprarrenal en pacientes en tratamiento con prednisolona a 5 mg/día y una mortalidad aumentada luego de la interrupción del mismo⁽²⁰⁾.

Aunado a ello, son bien conocidos los cambios patológicos en el metabolismo y la acción del cortisol en pacientes críticamente enfermos, como su degradación reducida, niveles alterados de proteínas de unión, entre otros⁽²¹⁾.

Fisiológicamente el hipotálamo segrega hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula la liberación de hormona adenocorticotropa (ACTH) de la pituitaria anterior. La ACTH conduce a

la liberación de cortisol de la zona fasciculada de la glándula suprarrenal, la cual a su vez ejerce una retroalimentación negativa sobre la liberación de CRH y ACTH. La administración de corticoesteroides exógenos, incluso en pequeñas dosis durante sólo unos pocos días, conduce a una supresión medible del eje HPA al disminuir la síntesis y secreción de CRH y al bloquear las acciones tróficas y liberadoras de ACTH de CRH en la hipófisis anterior. Esto conduce a la síntesis suprimida de propiomelanocortina (POMC), ACTH y otros péptidos derivados de POMC y, más tarde, a la atrofia de las células corticotropas de la pituitaria anterior. Como resultado, en ausencia de ACTH, la corteza suprarrenal pierde la capacidad de producir cortisol. Sin embargo, la corteza suprarrenal conserva la capacidad de secretar suficiente cortisol y mineralocorticoides por un período, ya que esta última función depende principalmente del sistema renina-angiotensina más que de la ACTH. La inhibición de la función del eje HPA inducida por corticoesteroides exógenos puede persistir durante 6 a 12 meses después de que se retira el tratamiento⁽¹⁵⁾. Siempre que se realice la retirada de los esteroides sintéticos, se debe prestar especial atención a la fase consiguiente de insuficiencia suprarrenal⁽²²⁾.

Considerando que la evaluación de las concentraciones de cortisol y su respuesta a la estimulación con ACTH es poco factible en pacientes críticamente enfermos, se debe considerar la oportunidad de un tratamiento de reemplazo transitorio con hidrocortisona hasta el final de la enfermedad. Sin duda, la variabilidad individual de la farmacocinética de los esteroides hace poco probable predecir su potencial efecto sobre la aparición de insuficiencia suprarrenal, exceptuando, las condiciones enumeradas en la tabla 4.

TABLA 4
Probabilidad de supresión suprarrenal en pacientes con esteroides

¿Cuándo es más probable la supresión suprarrenal?	¿Cuándo es menos probable la supresión suprarrenal?
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor duración del tratamiento. Los estudios demostraron que la exposición a dosis de esteroides suprafiológicas durante 2 semanas o menos ya podrían suprimir las glándulas suprarrenales, pero la importancia clínica de esto no es clara ya que se produce cierta recuperación unos días después de la suspensión de los corticoesteroides. • Dosis suprafiológicas, formulaciones más fuertes, formulaciones de acción más prolongada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes que imitan el ritmo diurno de cortisol (dosis más altas por la mañana, dosis más bajas por la tarde) • Dosificación de esteroides en días alternos.

La aparición de insuficiencia suprarrenal es incluso más probable en esquemas terapéuticos que incluyen RTV⁽²³⁾ al aumentar las concentraciones de los otros fármacos metabolizados por su misma vía, tal como los corticoesteroides. Este inhibidor de la proteasa es capaz de promover una condición hipercortisolémica iatrogénica, que a su vez conduce a una síntesis y liberación reducida de CRH y ACTH, induciendo un estado hipocortisolémico posterior⁽²⁴⁾.

Por estas razones, la interrupción abrupta de un esteroide sistémico, particularmente cuando se asocia con RTV, podría ser peligrosa en pacientes que se encuentren en UCI. Al mismo tiempo, los efectos secundarios frecuentes de otros tratamientos combinados, como la hipoglucemia por hidroxcloroquina (la cual se encuentra presente también como alternativa terapéutica en las guías de manejo del Ministerio del

poder popular para la Salud⁽²⁴⁾, a pesar de la evidencia actual no demuestra su utilidad clínica y que condiciona un incremento de los efectos adversos) y diarrea por los fármacos antivirales, podrían enmascarar un nuevo estado hipocortisolémico, que a la inversa requeriría rápidamente una terapia de reemplazo suprarrenal. Además, debido a la alta homología con la estructura del SARS-CoV original, también se ha planteado la hipótesis de que los anticuerpos producidos contra el SARS-CoV-2 reaccionan de forma cruzada con el péptido ACTH, contribuyendo potencialmente a una deficiencia relativa de cortisol⁽²⁵⁾.

Aún más importante, la insuficiencia suprarrenal está asociada a una reducción significativa de la función de las células asesinas naturales que, a su vez, perjudicaría el reconocimiento y la eliminación de las células infectadas por virus⁽²⁵⁾. En consecuencia, los pacientes en un estadio de hipocortisolemia deben ser vigilados por un posible resurgimiento del estado infeccioso, pero, a pesar de esto, la nueva inmunodeficiencia antiviral adquirida podría estar asociada con un aumento de la mortalidad en infecciones respiratorias como en COVID-19.

El reconocimiento de la discapacidad de HPA puede ser un desafío. De hecho, los síntomas de hipoadrenalismo como fatiga, hipotensión, pérdida de peso, náuseas, vómitos y dolor abdominal son absolutamente inespecíficos y pueden confundirse con los provocados por una enfermedad infecciosa grave. Aunado a ello, especialmente los pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal, se consideran pacientes frágiles, y la abstinencia de esteroides también puede precipitar una crisis suprarrenal, que representa una complicación potencialmente mortal. En este escenario, debe sospecharse insuficiencia suprarrenal cuando la concentración de sodio es baja <135 mEq/L y se diagnostica sobre la base de niveles de cortisol sérico matutino <80 nmol/L o <3 ug/dL, o pico de cortisol <550 nmol/L o <20 ug/dL tras la estimulación con ACTH sintética. La medición de cortisol debe posponerse al menos una semana después de la reducción y retirada de corticoesteroides exógenos⁽²⁵⁾.

Se desconoce la prevalencia de insuficiencia suprarrenal posterior a la administración de corticoesteroides. Esta condición es a menudo subdiagnosticada, especialmente cuando los pacientes no son evaluados endocrinólogos⁽²⁶⁾. Aunque generalmente el tratamiento a corto plazo (<3 semanas) no conduce a la supresión del eje HPA, en individuos predispuestos puede ocurrir incluso luego de una administración breve de tan solo 5 días y a dosis bajas. En un estudio reciente, se observó insuficiencia suprarrenal en pacientes que tomaban prednisolona 5 mg/día, con un aumento de la mortalidad tras la interrupción del tratamiento⁽²⁶⁾.

Por lo tanto, también en pacientes afectados por COVID-19 y tratados con altas dosis de esteroides, es necesario realizar una reducción de dosis adecuada, y si se producen eventos estresantes como enfermedad, lesión o cirugía, se debe aumentar la dosis de los mismos. Debido a su vida media corta, la hidrocortisona generalmente se asocia con una recuperación más rápida de la función HPA. Por esta razón, el manejo del paciente debe basarse en un control diario de los valores de presión arterial, peso, niveles de sodio sérico y síntomas clínicos que indiquen deterioro suprarrenal. Finalmente, es importante recordar que los niveles de cortisol sérico deben medirse por la mañana, previo a la administración de esteroides⁽¹⁶⁾. En la figura 1 se observa el algoritmo para el manejo de esteroides en pacientes con COVID-19.

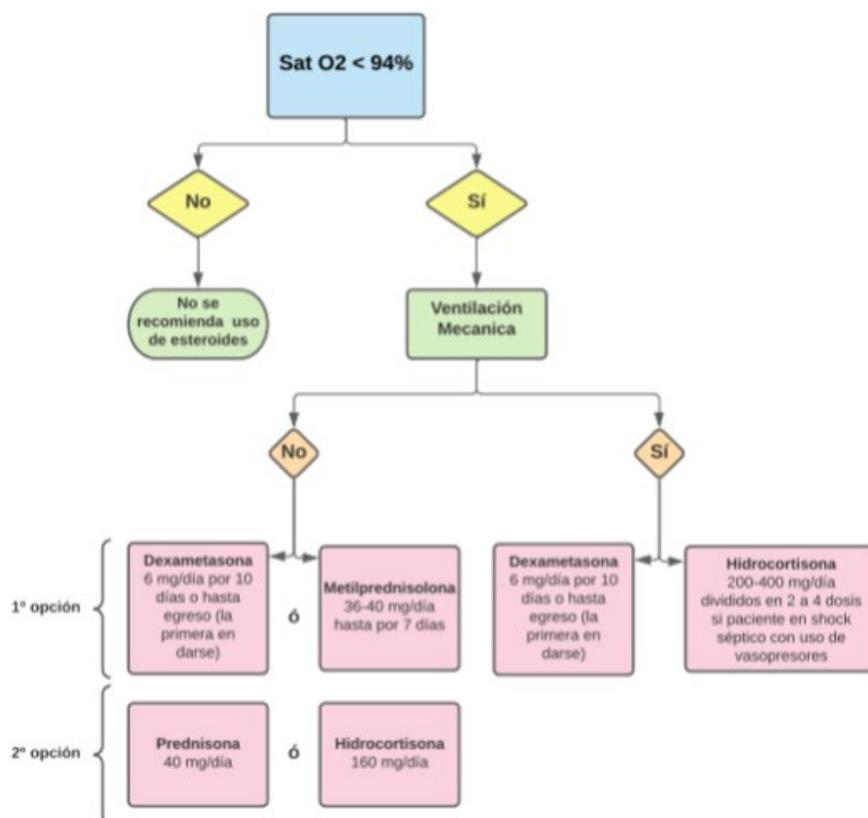


FIGURA 1

Algoritmo para el manejo de esteroides en pacientes con COVID -19

Para finalizar, la administración de dosis suprafisiológicas de corticosteroides en la neumonía viral sigue siendo un tema de debate. Con basamento en las consideraciones anteriores, creemos que los esteroides sistémicos no deben descartarse en pacientes críticamente enfermos, proporcionando la escala de dosis correcta. Debemos considerar que la respuesta suprarrenal normal al estrés se estima en un aumento de cinco a diez veces, y no hay duda de que la infección por SARS-CoV-2 representa una condición de estrés dramático y prolongado. Por otro lado, los conocimientos sobre la capacidad del eje HPA endógeno para responder adecuadamente en esta condición son escasos, y como se necesita una respuesta HPA adecuada en COVID-19 la cual no sabemos con certeza si ocurre, creemos que esto debería representar una buena razón más para considerar los corticosteroides para el tratamiento de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Tang NL-S, Chan PK-S, Wong C-K, et al. Enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2005; 55: 2333–2340.
2. Pang BS, Wang Z, Zhang LM, Tong ZH, Xu LL, Huang XX, Guo WJ, Zhu M, Wang C, Li XW, He ZP. Dynamic changes in blood cytokine levels as clinical indicators in severe acute respiratory syndrome. *Chinese medical journal*. 2003; 116(9).
3. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376: 584–94.
4. Waterer, Grant W., and Jordi Rello. "Steroids and COVID-19: we need a precision approach, not one size fits all." *Infect Dis Ther*. 2020; 16: 1-5.

5. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-CoV pneumonia. *Lancet*. 2020; 29;395(10225):683.
6. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 7.
7. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *The RECOVERY Trial.. N Engl J Med..* 2020.
8. SFrancesco Salton, Paola Confalonieri, G Umberto Meduri, Pierachille Santus, Sergio Harari, Raffaele Scala et al. "Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia." *Open forum infectious diseases*. 2020; 7(10).
9. Villar, Jesús, et al. "Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial." *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(3): 267-276.
10. Tomazini, Bruno M., et al. "Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial." *Jama*. 2020; 324(13): 1307-1316.
11. Jeronimo CM, Farias ME, Val FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Safe IP, Borba MG, Netto RL, Maciel AB, Neto JR. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
12. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza.. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 3.
13. Yu, He, et al.. "Can corticosteroids improve the outcomes of patients with Covid-19? A retrospective cohort study of patients within and outside the epicentre." *Research Square*. 2020.
14. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, Huang Y, Fu Q, Chen L. Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Infectious diseases and therapy*. 2020; 9: 823–836.
15. Nicolaidis NC, Pavlaki AN, Alexandra MA, Chrousos GP. Glucocorticoid therapy and adrenal suppression. *InEndotext [Internet]* 2018 Oct 19. MDText. com, Inc. [Online].
16. Scaroni C, Armigliato M, Cannavò S. COVID-19 outbreak and steroids administration: are patients treated for Sars-Cov-2 at risk of adrenal insufficiency?. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(7): 1035-1036.
17. Ramiro S, Mostard RL, Magro-Checa C, Van Dongen CM, Dormans T, Buijs J, Gronenschild M, De Kruif MD, Van Haren EH, Van Kraaij T, Leers MP. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. 2020; 79(9).
18. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al.. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
19. Ferràù F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during Sars-Cov-2 infection. *Journal of endocrinological investigation*. 2020; 28: 1-9.
20. Mebrahtu TF, Morgan AW, Kelley A, Baxter PD, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(9): 3757-3767.
21. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020; 180(7): 934–943.
22. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al.. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality.. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(9).

23. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(1).
24. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz de las Revillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020.
25. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Critical Care.* 2020; 24(1): 1-4.
26. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, Pivonello R, Pozza C, Sbardella E, Simeoli C, Scaroni C, Lenzi A. Towards the tailoring of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion. *J Endocrinol Invest.* 2020 ; 43(5): 683-696.
27. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, Tomer Y, Southern W. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *Journal of hospital medicine.* 2020; 1(15): 489-93.
28. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q.. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan,. *medRxiv.* 2020.
29. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, Dietz D, Zucker J, Patel N, Sobieszczyk ME, Kubin CJ, Gomez-Simmonds A.. Clinical outcomes associated with methylprednisolone in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases.* 2020.