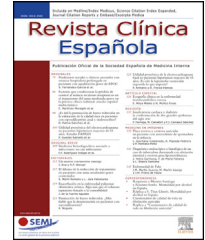




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL BREVE

Precaución con el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 en sus fases iniciales



J.L. Callejas Rubio^{a,*}, I. Aomar Millan^b, M. Moreno-Higueras^b, L. Martín Ripoll^c, E. Yuste Osorio^d y R. Ríos-Fernández^a

^a Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

^d Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Recibido el 20 de febrero de 2021; aceptado el 22 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Dexametasona;
Síndrome de tormenta de citoquinas

Resumen

Introducción: El efecto de la dexametasona en la fase inicial de la infección por SARS-CoV-2 y su influencia sobre la COVID-19 no está bien definido. Describimos las características clínico-radiológicas, los parámetros de tormenta de citoquinas y la evolución clínica de una serie de pacientes tratados con dexametasona en la fase inicial de la enfermedad.

Método: Estudio de 8 pacientes que recibieron dexametasona previo al desarrollo de la COVID-19. Evaluamos variables clínicas, pruebas de imagen, parámetros de liberación de citoquinas, tratamiento empleado y su evolución.

Resultados: Todos los pacientes recibieron una dosis de 6 mg/día con una duración media de 4,5 días previos al ingreso. La mayoría de los pacientes presentaron una extensión grave en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y una elevación leve de los parámetros de liberación de citoquinas; 3 pacientes requirieron oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) por insuficiencia respiratoria, y ningún paciente requirió intubación orotraqueal ni falleció.

Conclusión: La dexametasona en las fases iniciales de la infección por SARS-CoV-2 parece asociarse con una COVID-19 grave.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlcallesja@telefonica.net (J.L. Callejas Rubio).

KEYWORDS

COVID-19;
Dexamethasone;
Cytokine storm

Caution with the use of dexamethasone in patients with COVID-19 in its initial phases**Abstract**

Introduction: The effect of dexamethasone in the initial phase of infection by SARS-CoV-2 and its influence on COVID-19 is not well defined. We describe clinical-radiological characteristics, the cytokine storm parameters, and the clinical evolution of a series of patients treated with dexamethasone in the disease's initial phase.

Method: A study of 8 patients who received dexamethasone before the development of COVID-19. We evaluate clinical variables, imaging tests, cytokine release parameters, treatment used and patient evolution.

Results: All patients received a 6 mg/day dose with a mean duration of 4.5 days before admission. High resolution computed tomography (HRCT) revealed that most of them presented a severe extension; most patients had a slightly elevated level of cytokine release parameters. Three patients required high-flow oxygen therapy due to respiratory failure; none required orotracheal intubation or died.

Conclusion: Dexamethasone in the early stages of SARS-CoV-2 infection appears to be associated with severe COVID-19.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad bifásica, con una fase inicial de viremia y una fase tardía inmune, en la que una minoría de pacientes puede desarrollar una enfermedad grave, caracterizada por una respuesta hiperinflamatoria definida como síndrome de tormenta de citoquinas que puede producir el fracaso respiratorio y la muerte del paciente.

La dexametasona se ha demostrado que disminuye la mortalidad en un grupo de pacientes que presentan neumonía grave¹. El papel de la dexametasona en la fase inicial y su influencia en la segunda fase no están bien establecidos, incluso puede ser perjudicial al producir un aumento en la carga viral^{2,3}.

Revisamos los casos de 8 pacientes ingresados por COVID-19 en nuestro hospital que habían recibido tratamiento ambulatorio con dexametasona y describimos sus características clínicas, analíticas y radiológicas, así como su evolución durante el ingreso.

Objetivos

Describir las características clínico-radiológicas, la respuesta inflamatoria y la evolución clínica de una serie de pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 que habían recibido tratamiento con dexametasona previamente a su ingreso.

Pacientes y método

Revisión de las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en nuestro hospital por neumonía por SARS-CoV-2 en el período comprendido entre el 1 y 31 de enero de 2021. Se seleccionaron aquellas en las que en los antecedentes figuraba el uso previo al ingreso de dexametasona, por causa de

la infección. Se recogieron los datos clínicos, radiológicos, analíticos y la evolución de los pacientes que habían recibido tratamiento en el momento del ingreso.

Usamos un sistema semicuantitativo desarrollado por la British Thoracic Imaging Society⁴ para clasificar radiológicamente la afectación pulmonar como leve (<25%), moderada (25-50%) o grave ($\geq 51\%$).

Revisamos las historias clínicas de todos los pacientes fallecidos por COVID-19 en nuestro hospital en el mismo período y se determinó si entre sus antecedentes estaba la toma de dexametasona antes del ingreso.

Resultados

En total 8 pacientes habían recibido tratamiento con dexametasona de forma ambulatoria. Las características demográficas, radiológicas, analíticas, el tratamiento empleado y la evolución se recoge en la [tabla 1](#).

Hubo 5 mujeres y 3 varones con una edad media de 50,2 años (33-73). Todos los pacientes recibieron una dosis de 6 mg/día de dexametasona, con una media de 4,5 días de tratamiento (3-6) previo al ingreso. La PaO₂/FiO₂ fue superior a 300 mmHg en los 8 pacientes. En los 6 casos en los que se dispuso de la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), 5 (83,3%) presentaron afectación grave. Solo 2 de los 8 pacientes (25%) tuvieron niveles de ferritina superiores a 500 µg/dl y en ningún caso fueron superiores a 1.000 µg/dl.

Respecto al tratamiento empleado, en todos los casos se administraron pulsos de 6 metilprednisolona a dosis de 2 mg/kg/día durante 3-5 días; uno recibió además tratamiento con anakinra, siendo necesaria la administración de oxigenoterapia nasal de alto flujo (ONAF) en 3 (37,5%) pacientes por desarrollo de insuficiencia respiratoria durante el ingreso. No hubo requerimientos de intubación ni ningún fallecimiento.

Tabla 1 Características de los pacientes que recibieron dexametasona

	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	57	33	56	56	73	70	57	56
Sexo	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
Dosis dexametasona (mg/día)	6	6	6	6	6	6	6	6
Días previos	5	3	6	4	4	5	4	5
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	305	310	310	324	305	310	305	310
Afectación TCAR	Grave	Grave	Moderada	No realizada	Grave	No realizada	Grave	Grave
Ferritina (µg/L)	378	181	335	579	385	413	133	881
Dímeros-D (mg/L)	0,29	0,41	1,6	0,25	0,56	0,33	0,7	0,6
PCR (mg/dL)	205	21	35	63	25	25	133	72
Tratamiento	Pulsos 6MP	Pulsos 6MP	Pulsos 6MP	Pulsos 6MP	Dexametasona ONAF	Pulsos 6MP	Pulsos 6MP	Pulsos 6MP
	ONAF			Anakinra		ONAF		

ONAF: oxigenoterapia nasal de alto flujo; PCR: proteína C reactiva; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; 6MP: 6-metilprednisolona.

Ninguno de los pacientes fallecidos por COVID-19 en nuestro hospital en la fecha del estudio había recibido tratamiento ambulatorio con dexametasona.

Discusión y conclusiones

Los pacientes con tratamiento previo con dexametasona que ingresaron en nuestro hospital por neumonía por SARS-CoV-2 presentaron infiltrados extensos en la TCAR y requirieron durante el ingreso ONAF en más de un tercio de los casos, si bien la evolución final fue favorable en todos ellos, sin necesidad de intubación orotraqueal ni resultado de muerte.

Tras la publicación del estudio RECOVERY¹ en el que se demostró que el tratamiento con dexametasona disminuía la mortalidad en los pacientes con neumonía grave por COVID-19, no es de extrañar que muchos médicos nos hayamos sentido tentados a su administración en algunos pacientes fuera de los criterios de inclusión del ensayo clínico. Sin embargo, se desconoce su papel en estas situaciones.

Se sabe, a partir de los resultados de estudios realizados en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, que la toma de corticoides con dosis medias de 10 mg/día o superiores de prednisolona o equivalentes, se relacionan con un aumento significativo de la mortalidad^{5,6}. Esto se ha correlacionado fundamentalmente con un aumento de la viremia o una disminución de su aclaramiento⁷. En nuestra pequeña serie, aunque no hubo ningún fallecimiento, la extensión por TCAR de la neumonía fue grave y varios pacientes requirieron de ONAF.

Sin embargo, esto contrasta con unos marcadores de respuesta inflamatoria significativamente más bajos que los esperados por la enfermedad. Cuando comparamos los niveles de proteína C reactiva (PCR) y ferritina de los pacientes tratados de forma ambulatoria con la media de nuestra serie de pacientes con síndrome de tormenta de citoquinas tratados en la en el inicio de la pandemia con pulsos de corticoides⁷, observamos unos niveles significativamente más bajos de ferritina (410,5 vs. 1.031 µg/l) y PCR (72,3 vs. 105,2 mg/dl). Es posible que, de alguna forma, la

dexametasona pudiera frenar los marcadores de la tormenta de citoquinas⁸, si bien el complejo mecanismo fisiopatológico por el que se produce la insuficiencia respiratoria no se detenga con su uso precoz^{9,10}.

Las limitaciones de este estudio están en el pequeño tamaño muestral, no disponer de los marcadores de liberación de citoquinas en el momento de iniciarse la dexametasona y en que desconocemos la evolución de todos los pacientes que han seguido tratamiento con este fármaco de forma ambulatoria y no han acudido al hospital.

Hasta que los resultados de los estudios no demuestren un efecto beneficioso del uso precoz de los corticoides en la fase inicial de viremia por SARS-CoV-2 pensamos que no deben usarse de forma habitual, salvo que el paciente lo requiera por otras enfermedades.

Financiación

Este estudio no ha recibido ninguna financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al., RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Arora K, Panda PK. Steroid harms if given early in COVID-19 viraemia. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e241105, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-241105>. PMID: 33541971.
- van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020;24:696, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>.
- COVID-19: BSTI statement and guidance [consultado 15 Mar 2020] Disponible en:

- <https://www.bsti.org.uk/standards-clinicalguidelines/clinical-guidelines/covid-19-bsti-statement-and-guidance/INTERNET>.
5. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: Epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:71–2, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00562-2>.
 6. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:859–66, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>.
 7. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155:159–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2020.07.002>.
 8. Ram-Mohan N, Kim D, Zudock EJ, Hashemi MM, Tjandra KC, Rogers AJ, et al. SARS-CoV-2 RNAemia predicts clinical deterioration and extrapulmonary complications from COVID-19. *medRxiv*. 2020;22:2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.12.19.20248561>.
 9. Shimizu Y. Understanding the immunopathogenesis of COVID-19: Its implication for therapeutic strategy. *World J Clin Cases*. 2020;8:5835–43, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i23.5835>.
 10. Alunno A, Najm A, Machado PM, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219724>.