

## PERLAS PARA URGENCIÓLOGOS

## Corticoides sistémicos para el tratamiento de la COVID-19

*Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19*

Carina Wagner<sup>1,a</sup>, Mirko Griesel<sup>2,b</sup>, Agata Mikolajewska<sup>3</sup>, Anika Mueller<sup>4</sup>, Monika Nothacker<sup>5</sup>, Karoline Kley<sup>2</sup>, Maria-Inti Metzendorf<sup>6</sup>, Anna-Lena Fischer<sup>7</sup>, Marco Kopp<sup>1</sup>, Miriam Stegemann<sup>3</sup>, Nicole Skoetz<sup>8,c</sup>, Falk Fichtner<sup>2,d</sup>

**Fundamento**

Los corticosteroides sistémicos se utilizan para tratar a las personas con COVID-19 porque contrarrestan la hiperinflamación. Las síntesis de pruebas existentes sugieren un ligero beneficio sobre la mortalidad. Hasta ahora, los corticosteroides sistémicos son una de las pocas opciones de tratamiento para la COVID-19. No obstante, el tamaño del efecto, la certeza de las pruebas, el régimen terapéutico óptimo y la selección de los pacientes que probablemente se beneficien más son factores que aún deben evaluarse.

**Objetivos**

Evaluar si los corticosteroides sistémicos son eficaces y seguros en el tratamiento de las personas con COVID-19, y mantenerse al día con la evolución de la base de pruebas mediante un enfoque de revisión sistemática viva.

**Métodos de búsqueda**

Se realizaron búsquedas en el Registro de Estudios Cochrane COVID-19 (que incluye PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, ICTRP de la OMS y medRxiv), Web of Science (ScienceCitationIndex, EmergingCitationIndex) y en la bibliografía mundial de WHOCovid-19 sobre la enfermedad por coronavirus para identificar estudios finalizados y en curso hasta el 16 de abril de 2021.

**Criterios de selección**

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron los corticosteroides sistémicos para las personas con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad, la edad de los participantes, el sexo o el origen étnico.

Se incluyó cualquier tipo o dosis de corticosteroides sistémicos. Se incluyeron las siguientes comparaciones: corticosteroides sistémicos más atención estándar *versus* atención estándar (más/menos placebo), comparaciones de dosis, comparaciones de tiempo (temprano *versus* tardío), diferentes tipos de corticosteroides y corticosteroides sistémicos *versus* otras sustancias activas.

Se excluyeron los estudios que incluyeron poblaciones con otras enfermedades por coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave o síndrome respiratorio de Oriente Medio), corticosteroides en combinación con otras sustancias activas *versus* atención estándar, corticosteroides tópicos o inhalados y corticosteroides para el tratamiento a largo plazo.

**Extracción de datos y análisis**

Se siguió la metodología estándar de Cochrane. Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, se utilizó la herramienta Cochrane "Risk of bias 2" para los ECA. Se calificó la certeza de las pruebas mediante el enfoque GRADE para los siguientes resultados: mortalidad por todas las causas, días sin ventilación, nueva necesidad de ventilación mecánica invasiva, calidad de vida, eventos adversos graves, eventos adversos e infecciones adquiridas en el hospital.

**Resultados principales**

Se incluyeron 11 ECA con 8.075 participantes, de los cuales 7.041 (87%) provenían de países de altos ingresos. Un total de 3.072 participantes fueron asignados al azar a los brazos de corticosteroides y la mayoría recibió dexametasona (n = 2.322). También se identificaron 42 estudios en curso y 16 estudios notificados como finalizados o terminados en un registro de estudios, pero sin resultados todavía.

**Filiación de los autores:** <sup>1</sup>Cochrane Haematology, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Colonia, Alemania. <sup>2</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Alemania. <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlín, Alemania. <sup>4</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Campus Charité Mitte and Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlín, Alemania. <sup>5</sup>AWMF Institute for Medical Knowledge Management, Marburgo, Alemania. <sup>6</sup>Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania. <sup>7</sup>Department of Anaesthesia and Intensive care, Universitätsklinikum Leipzig, 04103 Leipzig, Alemania. <sup>8</sup>Cochrane Cancer, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Colonia, Alemania. <sup>a</sup>Contribuyeron de forma igualitaria (último autor). <sup>b</sup>Contribuyeron de forma igualitaria (primer autor). <sup>c</sup>Contribuyeron de forma igualitaria (último autor). <sup>d</sup>Contribuyeron de forma igualitaria (primer autor).

**Autor para correspondencia:** Nicole Skoetz.  
**Correo electrónico:** nicole.skoetz@uk-koeln.de

**Información del artículo:** Esta sección reproduce artículos previamente publicados por Cochrane Database of Systematic Reviews y se realiza en coordinación con Patricia Jabre, Sebastian Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Nordiné Nekhilli y Youri Yordanov del grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care. El artículo corresponde a la traducción al español por parte del equipo editorial de EMERGENCIAS de una parte del artículo publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews, número 8, 2021. Art. No.: CD014963. DOI: 10.1002/14651858.CD014963. (ver <https://www.cochranelibrary.com/> para mayor información). Las revisiones Cochrane se actualizan regularmente a medida que aparece nueva evidencia y en respuesta a solicitudes, por lo que Cochrane Database of Systematic Reviews debe consultarse para obtener la versión más reciente de la revisión.

**Editor responsable:** Oscar Miró.

## Individuos hospitalizados con un diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID-19 sintomático

### Corticoides sistémicos más atención estándar versus atención estándar más/menos placebo

Se incluyeron 10 ECA (7.989 participantes), uno de los cuales no informó ninguno de los resultados prespecificados y, por lo tanto, nuestro análisis incluyó datos de resultados de nueve estudios.

- *Mortalidad por todas las causas (en el seguimiento más largo disponible)*: los corticosteroides sistémicos más la atención estándar probablemente reducen ligeramente la mortalidad por todas las causas en las personas con COVID-19 en comparación con la atención estándar sola (mediana de 28 días: diferencia de riesgo de 30 en 1.000 participantes menos que la tasa del grupo de control de 275 en 1.000 participantes; razón de riesgo (RR) 0,89, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,80 a 1,00; 9 ECA, 7.930 participantes; evidencia de certeza moderada).
- *Días sin ventilador*: los corticosteroides pueden aumentar los días sin respirador (diferencia de medidas –DM– 2,6 días más que la tasa del grupo de control de 4 días, IC 95%: 0,67 a 4,53; 1 ECA, 299 participantes; evidencia de baja certeza). Los días sin respirador tienen limitaciones inherentes como punto final compuesto y deben interpretarse con precaución.
- *Nueva necesidad de ventilación invasiva*: la evidencia es de muy baja certeza. Debido al alto riesgo de sesgo derivado de las muertes que se produjeron antes de la ventilación, no hay seguridad sobre el tamaño y la dirección de los efectos. En consecuencia, no se realizó un análisis más allá de la presentación de estadísticas descriptivas.
- *Calidad de vida/resultado neurológico*: no hay datos disponibles.
- *Eventos adversos graves*: se incluyeron datos de dos ECA (678 participantes) que evaluaron los corticosteroides sistémicos en comparación con la atención estándar (más/menos placebo); para los eventos adversos y las infecciones adquiridas en el hospital, se incluyeron datos de 5 ECA (660 participantes). Debido al alto riesgo de sesgo, la heterogeneidad de las definiciones y la falta de información, no hay seguridad sobre la magnitud y la dirección de los efectos. En consecuencia, no se realizó un análisis más allá de la presentación de estadísticas descriptivas (evidencia de muy baja certeza).

## Diferentes tipos, dosis o plazos de los corticosteroides sistémicos

Se identificó un estudio que comparó la metilprednisolona con la dexametasona. Las pruebas para la mortalidad y la nueva necesidad de ventilación mecánica invasiva son de muy baja certeza debido a la limitada cantidad de participantes (n = 86). No se identificaron comparaciones de diferentes dosis o tiempos.

### Pacientes ambulatorios con enfermedad asintomática o leve

Actualmente, no hay estudios publicados en poblaciones con infección asintomática o enfermedad leve.

### Conclusión de los autores

Las pruebas de certeza moderada muestran que los corticosteroides sistémicos probablemente reducen ligeramente la mortalidad por todas las causas en las personas hospitalizadas a causa de una COVID-19 sintomática. Pruebas de baja certeza sugieren que también puede haber una reducción de los días sin ventilación mecánica. Dado que no se puede ajustar el impacto de la muerte temprana en los criterios de valoración posteriores, los resultados de la ventilación y los daños tienen una aplicabilidad limitada para informar las decisiones de tratamiento. Actualmente, no hay pruebas para la enfermedad asintomática o leve (participantes no hospitalizados).

Hay una necesidad urgente de pruebas de buena calidad para subgrupos específicos de gravedad de la enfermedad, para los cuales se propone el nivel de asistencia respiratoria en la aleatorización. Esto se aplica también a la comparación o a los subgrupos de diferentes tipos y dosis de corticosteroides. Los resultados, aparte de la mortalidad, deben medirse y analizarse adecuadamente, teniendo en cuenta los factores de confusión por muerte, si procede.

Se identificaron 42 ECA en curso y 16 completados, pero no publicados en los registros de ensayos, lo que sugiere posibles cambios en las estimaciones del efecto y la certeza de las pruebas en el futuro. La mayoría de los estudios en curso se dirigen a personas que necesitan asistencia respiratoria al inicio. Con el enfoque vivo de esta revisión, se seguirá actualizando nuestra búsqueda e incluyendo ensayos elegibles y datos publicados.

## Resumen simplificado

### Título: ¿Son los corticosteroides (medicamentos antiinflamatorios) administrados por vía oral o por inyección un tratamiento eficaz para las personas con COVID-19?

**Mensajes clave.** – Los corticosteroides (medicamentos antiinflamatorios) administrados por vía oral o por inyección (sistémica) son probablemente tratamientos eficaces para las personas hospitalizadas con COVID-19. No se sabe si causan efectos no deseados.

– No se sabe qué corticosteroide sistémico es el más eficaz. No se encontraron pruebas sobre las personas sin síntomas o con COVID-19 leve que no estuviesen hospitalizadas.

– Se encontraron 42 estudios en curso y 16 estudios finalizados que no han publicado sus resultados. Se actualizará esta revisión cuando se encuentren nuevas pruebas.

**¿Qué son los corticosteroides?** Los corticosteroides son medicamentos antiinflamatorios que reducen el enrojecimiento y la hinchazón. También reducen la actividad del sistema inmunitario, que defiende al organismo contra las enfermedades y las infecciones. Los corticosteroides se utilizan para tratar una serie de enfermedades, como el asma, el eczema, las tensiones articulares y la artritis reumatoide. Los corticosteroides sistémicos pueden ingerirse o administrarse por inyección para tratar todo el cuerpo. Las dosis elevadas de corticosteroides tomadas durante mucho tiempo pueden provocar efectos no deseados, como aumento del apetito, dificultad para dormir y cambios de humor.

**¿Por qué los corticosteroides son posibles tratamientos para la COVID-19?** La COVID-19 afecta a los pulmones y a las vías respiratorias. A medida que el sistema inmunitario lucha contra el virus, los pulmones y las vías respiratorias se inflaman, causando dificultades para respirar. Los corticosteroides reducen la inflamación, por lo que pueden reducir la necesidad de apoyo respiratorio con un ventilador (una máquina que respira por el paciente). El sistema inmunitario de algunos pacientes reacciona de forma exagerada al virus, provocando más inflamación y daños en los tejidos; los corticosteroides pueden ayudar a controlar esta respuesta.

**¿Qué se quería averiguar?** Se quería saber si los corticosteroides sistémicos son un tratamiento eficaz para las personas con COVID-19 y si causan efectos no deseados. Hubo interés por:

- las muertes por cualquier causa hasta 14 días después del tratamiento, o más tiempo si se informaba;
- si las personas mejoraban o empeoraban después del tratamiento, según su necesidad de asistencia respiratoria;
- la calidad de vida;
- los efectos no deseados y las infecciones detectadas en el hospital.

**¿Qué se hizo?** Se buscaron estudios que investigaran los corticosteroides sistémicos para personas con COVID-19 leve, moderada o grave. Las personas podían ser de cualquier edad, sexo o etnia. Los estudios podían comparar:

- corticosteroides más atención habitual *versus* atención habitual con o sin placebo (medicamento simulado);
- un corticosteroide frente a otro;
- corticosteroides frente a otro medicamento;
- diferentes dosis de un corticosteroide; o
- tratamiento temprano frente a tratamiento tardío.

Se compararon y resumieron los resultados de los estudios y se calificó la confianza en las pruebas, basándose en factores como los métodos y el tamaño de los estudios.

**¿Qué se encontró?** Se encontraron 11 estudios con 8.075 personas. Alrededor de 3.000 personas recibieron corticosteroides, principalmente dexametasona (2.322 personas). La mayoría de los estudios se realizaron en países de ingresos altos. También se encontraron 42 estudios en curso y 16 estudios finalizados que aún no han publicado sus resultados.

**Resultados principales.** Diez estudios compararon corticosteroides más atención habitual *versus* atención habitual con o sin placebo. Solo un estudio comparó dos corticosteroides. Los estudios incluyeron solo personas hospitalizadas con COVID-19 confirmada o presunta. Ningún estudio consideró a personas no hospitalizadas, diferentes dosis o tiempos, o proporcionó información sobre la calidad de vida.

**Corticosteroides más atención habitual en comparación con la atención habitual con o sin placebo (10 estudios).**

- Los corticosteroides probablemente reducen ligeramente la cantidad de muertes por cualquier causa, hasta 60 días después del tratamiento (9 estudios, 7.930 personas).
- Un estudio (299 personas) informó que las personas con un respirador al inicio del estudio estuvieron sin ventilación durante más días con corticosteroides que con la atención habitual, por lo que los corticosteroides pueden mejorar los síntomas.
- Cuatro estudios (427 personas) informaron si las personas que no estaban en un respirador al inicio del tratamiento necesitaron posteriormente un respirador, pero no se pudieron agrupar los resultados de los estudios, por lo que no se sabe si los síntomas de las personas empeoran con los corticosteroides o con la atención habitual.
- No se sabe si los corticosteroides aumentan o reducen los efectos no deseados graves (2 estudios, 678 personas), cualquier efecto no deseado (5 estudios, 660 personas) o las infecciones que se contraen en el hospital (5 estudios, 660 personas).

**Metilprednisolona *versus* dexametasona (1 estudio, 86 personas).**

- No se sabe si el corticoide metilprednisolona reduce la cantidad de muertes por cualquier causa en comparación con la dexametasona en los 28 días posteriores al tratamiento.
- No se sabe si la metilprednisolona empeora los síntomas de las personas en comparación con la dexametasona, en función de si necesitaron ventilación en los 28 días del tratamiento.
- El estudio no proporcionó información sobre ningún otro aspecto que fuera de interés.

**¿Cuáles son las limitaciones de la evidencia?** Hay una confianza moderada en las pruebas sobre el efecto de los corticosteroides en las muertes por cualquier causa. Sin embargo, nuestra confianza en las demás pruebas es de baja a muy baja, porque los estudios no utilizaron los métodos más robustos, y la forma en que se registraron e informaron los resultados varió entre los estudios. No se encontró ninguna evidencia sobre la calidad de vida y no había evidencia de países de bajos ingresos o sobre personas con síntomas leves o sin síntomas, que no fueran hospitalizadas.

**¿Qué grado de actualización tiene esta evidencia?** Nuestra evidencia está actualizada hasta el 16 de abril de 2021.