



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**Impacto de los glucocorticoides como tratamiento para
la enfermedad de COVID-19**

Revisión Sistemática

María Pilar Becerra Uriel

Tutelado por: Dr. César Ignacio Fernández Lázaro

Soria, 16-Julio-2021

RESUMEN

Introducción. Multitud de científicos en todo el mundo tratan de dar con un tratamiento efectivo para la COVID-19 hasta que se consiga la inmunidad total de la población. Diferentes tratamientos han sido utilizados frente a esta enfermedad, entre ellos los glucocorticoides, aunque su uso sigue siendo controvertido.

Objetivo principal de esta revisión sistemática: Resumir la evidencia disponible sobre la eficacia de los glucocorticoides como tratamiento para la COVID-19 y evaluar los efectos de los glucocorticoides en la resolución de la enfermedad.

Métodos: Se realizó una búsqueda siguiendo las guías Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) en dos bases de datos, Medline (PubMed) y Scopus. Se incluyeron todos los ensayos clínicos que evaluaron a pacientes con COVID-19 y que utilizaron un tratamiento con glucocorticoides, hasta el 15 de abril de 2021. Los estudios seleccionados fueron evaluados según el formulario de revisión crítica de MacMaster, con objetivo de determinar posibles limitaciones metodológicas de cada estudio.

Resultados y discusión: De los 895 artículos que arrojó la búsqueda, 9 fueron seleccionados para esta revisión sistemática. Se han analizado diferentes variables en el momento de administrar glucocorticoides a los pacientes COVID-19. Se ha observado que se produce una mayor duración de la eliminación del virus, si se administra en un momento temprano de la enfermedad. En pacientes que se encuentren en un estado grave, la administración de glucocorticoides aumenta los días sin necesitar ventilación mecánica invasiva (VMI) y se reduce la mortalidad. Sin embargo, no se ha apreciado que disminuya la duración hospitalaria o de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Conclusión: El uso de glucocorticoides podrían lograr mejorar la clínica de los pacientes que se encuentren en un nivel grave de la enfermedad, siendo más efectivos en los que precisen de algún soporte de O₂. Sin embargo, pueden llegar a ser perjudiciales para los pacientes que en un nivel de hospitalización se encuentran más leves.

Palabras clave: glucocorticoids, dexamethasone, SARS-COV-2, COVID-19

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Origen del Coronavirus: donde se produjo y cómo comenzó la enfermedad	1
1.2	Epidemiología e impacto en la salud.....	1
1.3	Transmisión de la enfermedad	3
1.4	Factores de riesgo de COVID-19.....	3
1.5	Sintomatología	3
1.6	Estructura molecular	4
1.7	Mecanismo de acción del SARS-COV-2	5
1.8	Fases de la infección asociadas a sintomatología	5
1.9	Tratamientos	6
2.	JUSTIFICACIÓN.....	8
3.	OBJETIVOS	9
3.1	Objetivo general:.....	9
3.2	Objetivo específico:.....	9
4.	METODOLOGÍA.....	10
4.1	Estrategia de búsqueda.....	10
4.2	Selección de estudios: Criterios de inclusión y exclusión	10
4.3	Evaluación de la calidad metodológica	11
4.4	Extracción y síntesis de datos.....	11
5.	RESULTADOS	12
5.1	Selección de estudios	12
5.2	Evaluación de la calidad metodológica	13
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
6.1	Dosificación y duración de la intervención	14
6.2	Otros tratamientos utilizados	14
6.3	Reacciones adversas.....	15
6.4	Resultados de la revisión sistemática	16
6.4.1	Mortalidad	16
6.4.2	Ventilación Mecánica Invasiva	17
6.4.3	Duración hospitalaria y duración/ ingreso UCI	17
6.4.4	Alta hospitalaria	18
6.4.5	Diseminación virus	18
7.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	19
8.	CONCLUSIONES	20
9.	APLICACIONES ENFERMERÍA	21
10.	BIBLIOGRAFÍA	22
11.	ANEXOS	I

Anexo 1. Tabla de resultados	I
Anexo 2. Permisos de las figuras.....	VI

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática13

Tabla 2. Resumen de la evidencia del uso de corticosteroides en COVID-19..... I

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Curva epidémica de casos de COVID-19 según gravedad.....2

Figura 2. Distribución del número de casos por grupos de edad.....2

Figura 3. Situación clínica según grupos de edad.....2

Figura 4. Distribución por edad y sexo, Casos de COVID-19 notificados.....2

Figura 5. Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2.....4

Figura 6. Mecanismo de patogénesis de SARS-CoV-2.....4

Figura 7. Diagrama de flujo de selección de los estudios.....12

LISTADO DE ABREVIATURAS

ARN	Ácido ribonucleico
CID	Coagulación intravascular diseminada
COVID-19	Coronavirus 2019
DM	Dexametasona
ECA2	Enzima convertidora de la angiotensina II
FiO ₂	Fracción inspiratoria de oxígeno
FR	Frecuencia respiratoria
HC	Hidrocortisona
MERS-CoV	Síndrome Respiratorio de Oriente Medio Coronavirus
MP	Metilprednisolona
O ₂	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
SARS	Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SARS-COV	Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus
SARS-COV-2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2
SLC	Síndrome de liberación de citocinas
SO ₂	Saturación de oxígeno
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VM	Ventilación Mecánica
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
VNI	Ventilación no invasiva

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Origen del Coronavirus: donde se produjo y cómo comenzó la enfermedad

Los coronavirus fueron descritos por primera vez por Tyrell y Bynoe en 1966 como “viriones esféricos con una capa central y proyecciones superficiales que se asemejan a una corona solar” (1). Pertenecen a la familia Coronaviridae del orden Nidovirales y sus principales infecciones las causan en el tracto respiratorio y gastrointestinal (1, 2).

La actual situación de pandemia se originó en la provincia de Wuhan, China, en diciembre de 2019. La etiología de la enfermedad no se conoce con certeza, pero se cree que la fuente principal se dio lugar en el mercado de mariscos de Huanan, donde debido a la venta de animales salvajes vivos, podrían haber sido estos los transmisores de la enfermedad a los humanos (2). Sin embargo, la información sigue siendo controvertida, ya que existen fuentes como Jardín Botánico Tropical Xishuangbanna de la Academia de Ciencias de China, que contradice lo expuesto anteriormente, expresando que “el mercado de productos del mar no tiene por qué haber sido el origen, pudiéndose haber iniciado en otros sitios y posteriormente haberse extendido al mercado” (2).

Existen diferentes teorías de cómo se originó el virus. Entre ellas, se encuentran, la selección natural en un animal huésped antes de la transferencia zoonótica. Esta teoría se relaciona con el mercado de Huanan. La teoría de la selección natural en humanos tras transferencia zoonótica, que consiste en que se transmitiera a los humanos mediante la adaptación entre una persona y otra (3). La última teoría se basa en la posibilidad de que hubiera ocurrido una liberación del virus de forma involuntaria en un laboratorio, ya que existen algunos documentos que lo evidencian (4). Sin embargo, la teoría que está más consolidada es la selección natural en animales determinando que el nuevo coronavirus se creó mediante mutaciones (3).

A lo largo del tiempo, se han dado casos parecidos con otros coronavirus, como fue el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) en el 2003, en China y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS-COV) en 2012 (5). Tras investigar el nuevo coronavirus, se observó que guarda una gran relación con el SARS-COV, de ahí que el Comité Internacional de Taxonomía lo denominase, el 12 de febrero de 2020, Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-COV-2) y a la enfermedad que producía, enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) (5).

Esta nueva enfermedad se fue propagando rápidamente por todo el mundo, llegándose a convertir en la 6ª emergencia sanitaria hasta el momento (5).

1.2 Epidemiología e impacto en la salud

El brote del SARS-COV-2 se declaró una Emergencia de Salud Pública Internacional y posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró pandemia mundial el 11 de Marzo de 2020 (6).

Para identificar los nuevos casos de COVID-19 en España, cada Comunidad Autónoma los notifica a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) mediante la plataforma SiViES (Sistema para la vigilancia en España). A continuación, se exponen los datos de casos extraídos en España hasta la fecha del 5 de mayo de 2021 (6).

- Se identificó un total de 3.317.544 de casos COVID-19 en España, hasta la fecha del 5 de mayo de 2021 (6).
- 7.3% permanecieron hospitalizados, 0.7% ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y un 1.5 % fallecieron (6).

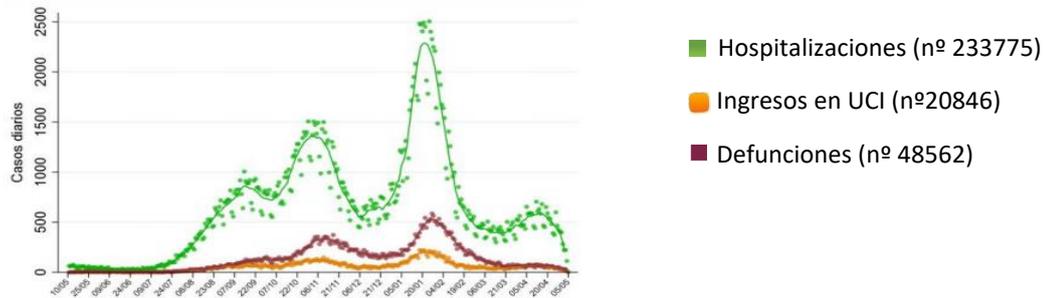


Figura 1. Curva epidémica de casos de COVID-19 según gravedad. Fuente: CNE. RENAVE (6)

- La mayor frecuencia de casos se ocasionó en el rango de edad de 15-29 años con un 19.9% de los casos, seguido del grupo 40 - 49 con un 17.1% (6).

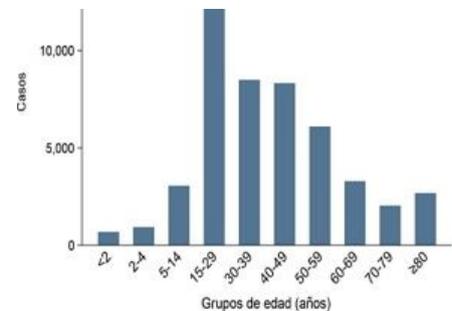
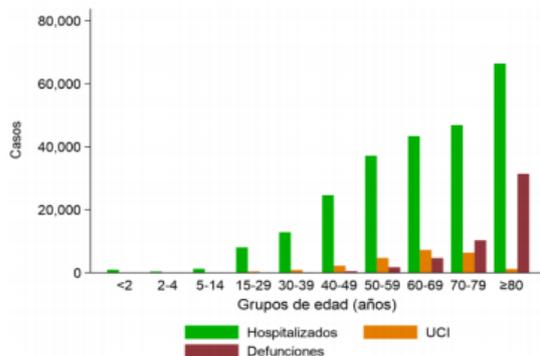
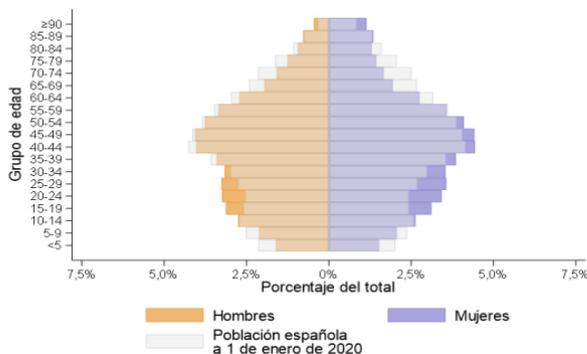


Figura 2. Distribución del número de casos por grupos de edad. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (6).



- La severidad de la enfermedad y tasa de mortalidad aumenta con la edad siendo de un 34% y 16% respectivamente, en mayores de 79 años (6).

Figura 3. Situación clínica según grupos de edad. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (6).



- 52% de casos son mujeres con una mediana de edad significativamente mayor que la de los hombres. Mujer: 42 (25-57), hombre: 41 (23-56) (6).

Figura 4. Distribución por edad y sexo, Casos de COVID-19 notificados. Fuente: CNE. ISCIII. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Datos actualizados a 21-04-2021 (6).

También, cabe destacar el gran impacto que ha ocasionado a nivel económico y social. Mientras se investiga una vacuna para el SARS-COV-2 y sin un tratamiento demostrado que sea eficaz para combatir esta enfermedad, los gobiernos de todo el mundo han desarrollado una serie de restricciones con objetivo de frenar la progresión del virus y evitar el colapso de los sistemas sanitarios. Estas estrategias, han ocasionado muchas limitaciones en el aspecto social y económico provocando un desempleo masivo y una situación de crisis económica mundial. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) se observa un declive en las cifras de la ocupación de la población. Se aprecia como desde el último trimestre del 2019 al segundo del 2020 se produjo un descenso de 1.359.7 personas ocupadas en España, ocasionando una tasa de paro del 15.33% (7).

1.3 Transmisión de la enfermedad

Existen diferentes formas de propagar el virus. Una de ellas, sería estando a una distancia generalmente de 1 metro con una persona contagiada, ya que el contagio se produce tras la inhalación o contacto en nariz, boca u ojos de gotitas que contengan el virus. Otra forma de contagio ocurre en los espacios cerrados y mal ventilados, debido a que el virus puede permanecer en el aire hasta 2 horas y viajar a más de 1 metro de distancia. La última forma de contagio es a través de fómites que ocurre en el momento que una persona toca una superficie contaminada y posteriormente las manos entran en contacto con la nariz, boca u ojos (2). Se ha estudiado como el virus tiene mayor estabilidad en unas superficies que en otras, siendo más estable en plástico y acero inoxidable, con un alcance de hasta 72 h. Sin embargo, en superficies de cartón o cobre no llega a alcanzar las 24 h (8). Para evitar esta transmisión, es de suma importancia el realizar una buena higiene de manos de manera habitual, usar desinfectante alcohólico de forma frecuente y evitar el contacto de las manos con la cara (2).

1.4 Factores de riesgo de COVID-19

Los factores de riesgo que dan lugar a un peor pronóstico de la enfermedad y un mayor riesgo de muerte son: la edad, enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades hepáticas y renales, tumores malignos y enfermedades respiratorias crónicas (2,9).

Otros estudios demuestran como la obesidad y el consumo de tabaco produce mayores riesgos a la hora de afrontar la enfermedad (9).

Con respecto al sexo, se ha observado que existe una mayor probabilidad de gravedad de la enfermedad en hombres que mujeres, pudiendo ser causa de las diferencias en las hormonas sexuales y el estilo de vida. La etnia se considera otro factor de riesgo ya que individuos negros y surasiáticos tienen mayor riesgo de mortalidad que los de etnia blanca (9).

1.5 Sintomatología

Las manifestaciones que presenta la enfermedad de COVID-19 se caracterizan por ser muy variadas. La mayoría de los casos que presenta suelen ser asintomáticos o leves, sin embargo, en una minoría de casos la enfermedad puede progresar hasta ocasionar insuficiencia respiratoria hipoxémica, shock o fallo multiorgánico (10).

Según la “Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 (versión 7.0)” de la comisión de Salud de la República Popular China, la enfermedad se puede clasificar en cuatro estadios, estos son: (10)

- Enfermedad leve: aparecen síntomas leves como son: tos, fiebre, cansancio, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, rinorreas y conjuntivitis, entre otras (10).
- Enfermedad moderada: aparecen imágenes de neumonía, fiebre y trastornos respiratorios (10).
- Enfermedad severa/ grave: debe de contener uno de los siguientes signos: disnea, $FR \geq 30$ rpm, $SO_2 \leq 93\%$ en reposo, Presión arterial de oxígeno/ Fracción inspiratoria de oxígeno (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmhg (10).
- Enfermedad crítica: debe ocurrir uno de los siguientes factores: fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica (VM), shock, fallo de órganos requiriendo monitorización y tratamiento de UCI. (10).

1.6 Estructura molecular

El SARS-COV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, con morfología esférica, envoltura lipídica y un diámetro de 60 a 140 nm (11).

Su estructura se caracteriza por tener una envoltura externa formada por distintas proteínas como la Spike (S), que permite la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína de membrana (M), que ayuda a mantener la estructura de la membrana y a mantener unida la nucleocápside, la proteína de envoltura (E), permite el ensamblaje del virus, y como proteínas accesorias, la proteína hemaglutinina esterasa (HE), entre otras, que facilita la entrada del virus a la célula huésped. En el interior de la envoltura externa se encuentra la nucleocápside, la cual contiene proteínas de nucleocápside (N) y el material genético (3, 11).

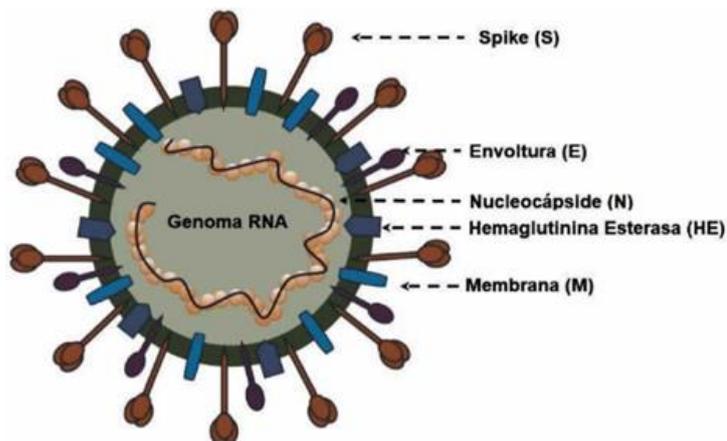


Fig.5 Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2 (11).

1.7 Mecanismo de acción del SARS-COV-2

La introducción del virus a la célula huésped se produce tras el contacto de la proteína (S) del virus con el receptor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA 2) del huésped. El ingreso del virus se produce gracias a las unidades en las que se divide la proteína (S), S1 (permite la unión con el receptor ECA 2) y S2 (ocasiona la fusión de las membranas), logrando la entrada a través de la endocitosis. En el momento del ingreso al citoplasma se libera el ARN del virus para ser traducido y posteriormente codificado para producir las proteínas (S), (N), (M), (E) que serán ensambladas con la nucleocápside formando nuevos virus (11, 12).

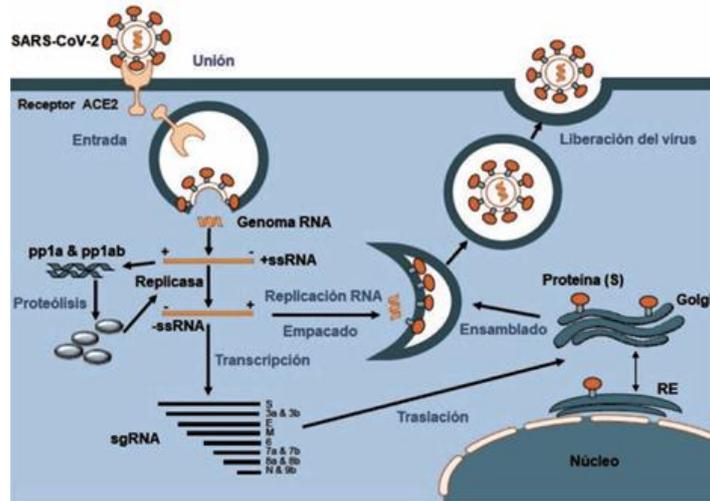


Fig. 6 Mecanismo de acción del SARS-CoV-2 (12).

Debido a la presencia de un agente extraño, el sistema inmune innato procede a intentar eliminar el virus mediante la liberación de citocinas y mediadores proinflamatorios que ocasiona la activación del termorregulador del hipotálamo dando lugar a los primeros síntomas como, la fiebre e irritación del tracto respiratorio. Este proceso ocurre en el periodo de incubación, de 1 a 14 días (11, 12). Un exceso de citocinas provoca un daño pulmonar grave. A esta exagerada respuesta inmune se le denomina, síndrome de liberación de citocinas (SLC). Esta tormenta de citocinas ocasiona una inflamación vascular provocando una coagulación intravascular diseminada (CID), shock, fallo multiorgánico y por último la muerte (13).

1.8 Fases de la infección asociadas a sintomatología

En el momento de infección del virus se desencadenan dos respuestas. Una causada por el virus y la otra por el huésped, dando lugar a 3 etapas (14).

- Etapa 1 (infección temprana): ocurre en el momento que el virus estaciona en el huésped, relacionándose con el momento de incubación y el comienzo de los síntomas leves. El diagnóstico se realiza con la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de una muestra del tracto respiratorio para detectar inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) del virus, se utiliza principalmente tratamiento sintomático y tiende a dar un buen pronóstico (14).
- Etapa 2 (infección moderada): se relaciona con la etapa en la que se presentan los síntomas de moderados a graves. Es el momento en el que los pacientes necesitan ser hospitalizados para lograr un mayor control de la enfermedad. El tratamiento consiste en terapias de apoyo y administración de antivirales. En los casos que no se haya ocasionado hipoxia no es necesario el uso de corticosteroides, sin embargo, en los casos con hipoxia puede resultar beneficioso el tratamiento con corticosteroides (14).

- c) Etapas 3 (infección grave): la desarrollan una minoría de pacientes. Se ocasiona en el momento más crítico de la enfermedad. Se puede observar una elevación de los marcadores inflamatorios, siendo por tanto necesario terapias que a través de inmunomoduladores logren reducir la inflamación sistémica, como es el caso de los corticosteroides junto con inhibidores de citocinas como tocilizumab o anakinra (antagonista del receptor de Interleucina-1). Por lo general, existe un mal pronóstico en pacientes que se encuentren en esta etapa (14).

1.9 Tratamientos

Hasta encontrar un medicamento eficaz para la COVID-19. Actualmente, el manejo de pacientes críticos se basa en cuidados de soporte, como la oxigenoterapia, ventilación mecánica y manejo de líquidos que permite controlar shocks sépticos (5).

La Comunidad Médica internacional investiga con medicamentos ya utilizados en otras infecciones, en especial las utilizadas para el SARS-CoV y el MERS-CoV debido a la similitud que tienen con el SARS-COV-2, sin embargo, la mayoría de estos tratamientos necesita más pruebas de ensayos para obtener resultados significativos. Entre los principales medicamentos que se han estado utilizando hasta el momento destacan (15):

- Cloroquina/ Hidroxicloroquina: utilizada para la malaria, lupus y artritis reumatoide. Diferentes estudios han señalado que tienen diferentes ventajas por su seguridad y efectividad con infecciones virales. Con respecto a la hidroxicloroquina un estudio demostró un aclaramiento viral nasofaríngeo de SARS-COV-2 en pacientes con COVID-19, en un periodo de tiempo de 3 a 6 días (15).
- Azitromicina: demostró beneficios in vitro contra el virus del Zika, Ébola y como prevención de infecciones severas en el tracto respiratorio a pacientes con infecciones víricas (15).
- Lopinavir/ Ritonavir: utilizado como tratamiento para la infección del virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Según últimos datos no afirman que creen beneficio (15).
- Tocilizumab: es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la Interleucina-6. Se aprobó para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica. Se ha utilizado como agente inmunosupresor durante la SLC dando resultados prometedores (15).
- Terapia de inmunoglobulinas extraídas del plasma de pacientes recuperados de la enfermedad: Se ha demostrado su éxito contra el SARS, MERS y el virus de influenza. Consiste en extraer el plasma de un donante que se haya recuperado de la infección y administrarlo a los pacientes infectados tratando de introducirle anticuerpos ya creados, actualmente se encuentran realizando ensayos clínicos a gran escala (15).
- Remdesivir: utilizado durante la pandemia de Ébola. Se caracteriza por el ser el medicamento con mejor expectativa. Existen ensayos donde demuestran una pequeña reducción en la duración hospitalaria (15).

Además, estudios señalan como la enfermedad puede complicarse ocasionando coagulopatías siendo la CID la culpable de muchas muertes, por ello se recomienda el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en pacientes críticos por COVID-19 (15).

Tras conocer cómo se manifiesta nuestro sistema inmunitario se pensó en utilizar glucocorticoides con objetivo de frenar la respuesta inflamatoria por sus efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores (16). Existe controversia con relación a su uso ya que según fuentes como la OMS y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU., desaconsejan su uso como tratamiento para la COVID-19 (13). Otras, como la campaña para sobrevivir a la sepsis en COVID-19 recomienda su uso, especialmente en pacientes que se encuentren graves y que precisen de algún soporte de O₂ (17,18).

Los glucocorticoides se clasifican según la duración del efecto o vida media, dividiéndose en tres categorías: (16)

- Acción corta (8 a 12 h): cortisona e hidrocortisona (HC).
- Acción intermedia (18 a 36 h): prednisona, prednisolona, metilprednisolona (MP) y triamcinolona.
- Acción prolongada (36 a 54h): dexametasona (DM) y betametasona.

Un largo periodo consumiendo corticoides puede provocar efectos adversos graves, siendo la más severa, la insuficiencia suprarrenal aguda. La dosis para utilizar debe ser igual a la cantidad secretada a diario (3 a 7,5mg de prednisona) o incrementarla 0.1 mg/kg de prednisona. Por lo general, un tratamiento inferior a una semana no tiene riesgo de causar daños. (16)

Aun con todo, la influencia de los corticosteroides como tratamiento para la COVID-19 sigue sin estar clara ya que no existe una certeza total. Por ello, en esta revisión sistemática se busca revisar la información de los diferentes ensayos clínicos que se han ido haciendo hasta el momento con los glucocorticoides, con el fin de aportar nueva información relevante sobre el efecto de los glucocorticoides para el tratamiento de la COVID-19.

2. JUSTIFICACIÓN

Se comenzaron a investigar muchos tratamientos para poner fin al virus SARS-COV-2. Sin embargo, hoy en día sigue sin haber uno que funcione. Aun con la rapidez que se ha llevado la investigación de vacunas, la administración de estas no es lo suficientemente rápida como para conseguir la inmunización de la población a corto plazo. Además, de que no resultan eficaces para aquellas personas que hoy en día tratan de luchar contra el virus ingresadas en una planta del hospital. Por ello, este trabajo permite aportar evidencia sobre tratamientos eficaces para aquellas personas que se encuentren hospitalizadas como consecuencia del virus SARS-COV-2.

Entre la gran cantidad de tratamientos que se encuentran investigando, esta revisión sistemática se centra en uno en concreto que es el uso de los glucocorticoides. Se ha escogido este tratamiento debido a la gran controversia que existe entre las diferentes fuentes científicas. Existen varios estudios en los que ha resultado ser un tratamiento prometedor como ocurre en el ensayo RECOVERY (19) donde el uso de dexametasona ha demostrado gran beneficio en la clínica del paciente con COVID-19. También se ve en un metaanálisis (20) en donde la administración de corticosteroides (15 mg / d de dexametasona, 400 mg / d de hidrocortisona y 1 mg / kg / d de metilprednisolona) dio como resultado una reducción de la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, en otros estudios la eficacia se ha puesto en entredicho como es el caso de otro metaanálisis que contrasta como el uso de corticosteroides aumentó la mortalidad, la duración de la UCI y la tasa de infección en pacientes con neumonía, pero no influyó en los días de VM (21). Es por esta razón, por lo que se decidió realizar una revisión sistemática de los estudios que investigaron con glucocorticoides para tratar la COVID-19.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

- Resumir la evidencia disponible sobre la eficacia de los glucocorticoides como tratamiento para la COVID-19 y evaluar los efectos de los glucocorticoides en la resolución de la enfermedad.

3.2 Objetivo específico:

- Determinar el impacto de los glucocorticoides con respecto a la mortalidad, necesidad de Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), alta hospitalaria, ingreso UCI, duración hospitalaria y expansión del virus.
- Determinar el riesgo y beneficio de la administración de glucocorticoides en pacientes COVID-19.
- Valorar el efecto de los diferentes tipos de glucocorticoides en la resolución de la enfermedad.
- Determinar como la posología y la interacción con otros medicamentos influye en la eficacia de los glucocorticoides.

4. METODOLOGÍA

4.1 Estrategia de búsqueda

Este trabajo de fin de grado se basa en una revisión sistemática para responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿el uso de glucocorticoides logra mejorar la clínica de los pacientes hospitalizados por SARS-COV-2?

La revisión se ha llevado a cabo siguiendo las guías Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (22) y se ha utilizado el modelo de preguntas PICOS (23) para la definición de la búsqueda. P (Población/Population) “pacientes hospitalizados por COVID-19”. I (Intervención/ intervention): “tratamiento con corticosteroides junto con atención estándar”. C (Comparación / comparators): “tratamiento estándar (cuidados de apoyo, antibióticos, oxigenoterapia estándar, ventilación no invasiva o invasiva), placebo o terapias en investigación”. O (Resultados/ Outcomes): “mortalidad hospitalaria, necesidad de iniciar VMI, duración hospitalaria y duración/ ingreso UCI, alta hospitalaria y diseminación virus.” S (Estudios/ Studies): ensayos clínicos.

La búsqueda se realizó en las bases de datos, Medline (PubMed) y Scopus ya que se caracterizan por ser bases de datos de alta calidad y aportan una buena base bibliográfica. Los términos de búsqueda que se utilizó fueron distintas combinaciones de Medical Subject Headings (MeSH) y palabras libres relacionadas con el virus de la COVID-19, infección respiratoria y distintos glucocorticoides. La ecuación de búsqueda que se utilizó quedó de la siguiente manera: ('COVID-19' OR 'coronavirus disease' OR 'SARS-COV-2' OR 'SARS-COV') AND ('glucocorticoids' OR 'steroids' OR 'corticosteroids' OR 'methylprednisolone' OR ' prednisolone' OR 'hydrocortisone' OR 'dexamethasone') AND (trial). Mediante esta búsqueda se obtuvieron artículos utilizando la estrategia de bola de nieve. Se examinaron todos los títulos y resúmenes de la búsqueda para localizar duplicados y los posibles faltantes. Posteriormente se realizó un revisión a texto completo. Se seleccionaron todos aquellos estudios disponibles hasta el 15 de abril de 2021.

4.2 Selección de estudios: Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron, 1) estudios con glucocorticoides como tratamiento para la COVID-19, 2) ensayos clínicos 3) estudios publicados en inglés y español 4) artículos originales, 5) informes preliminares de ensayos.

Como criterios de exclusión se encuentran, 1) estudios que utilicen los glucocorticoides para tratamientos distinto a la COVID-19, 2) uso de glucocorticoides para otras patologías durante el brote de la COVID-19, 3) tratamientos distintos a los glucocorticoides como terapia para el COVID-19, 4) estudios que comparen dos grupos con distintos corticosteroides, 5) estudios que no contengan los resultados a investigar, 6) estudios con corticosteroides como tratamiento para trastornos olfatorios en pacientes COVID, 7) estudios en los que existen co-intervención y no se puede valorar los efectos de los glucocorticoides 8) artículos de tipo revisión narrativa, sistemática, metaanálisis, protocolos, estudios de cohortes y observacionales.

4.3 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios seleccionados se evaluó mediante el formulario de revisión crítica de McMaster's Critical Review Form para estudios cuantitativos (24). El objetivo fue determinar las limitaciones metodológicas que pueda haber en cada uno de ellos y comparar por tanto su calidad metodológica. El formulario consta de 16 ítems evaluables, estos son: (Ítem 1) propósito de estudio claramente indicado, (Ítem 2) antecedentes literarios relevantes y justificación del estudio, (Ítem 3) diseño de estudio descrito y apropiado, (Ítem 4) descripción de la muestra en detalle, (Ítem 5) justificación tamaño de la muestra, (Ítem 6) aprobación de comité de ética y consentimiento informado de participantes, (Ítem 7) validez de los resultados, (Ítem 8) fiabilidad de los resultados, (Ítem 9) descripción de la intervención en detalle, (Ítem 10) sesgo de contaminación, (Ítem 11) sesgo de co-intervención, (Ítem 12) resultados fueron descritos con términos de significado estadístico y clínico, (Ítem 13) métodos apropiados para análisis estadísticos, (Ítem 14) importancia clínica de los resultados, (Ítem 15) descripción de los abandonos en el estudio, (Ítem 16) conclusiones apropiadas, implicaciones prácticas y limitaciones descritas. Los componentes individuales fueron calificados como «sí», «no», «no abordados» o «NA-no aplicables». Una puntuación de '1' se dio a 'sí', '0' a 'no y no-dirigido'.

Según la puntuación obtenida, se extrae la calidad metodológica medida según: (pobre (P) ≤ 8 puntos; aceptable (A) 9-10 puntos; bueno (B) 11-12 puntos; muy bien (MB) 13-14 puntos y excelente (E) ≥ 15 puntos.

4.4 Extracción y síntesis de datos

Una vez establecida la búsqueda de artículos y realizado la evaluación de la calidad metodológica se extrajeron aquellos datos de interés para dar respuesta a los objetivos del estudio. Estos son: autor, año, estudio, diseño, país, rango de edad, tamaño y características de la muestra, participantes con corticosteroides y sin ellos, dosis de corticosteroides, uso de otras terapias, tiempo de la intervención, resultados y conclusiones.

5. RESULTADOS

5.1 Selección de estudios

La búsqueda arrojó un total de 895 artículos, fueron 9 de ellos los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El proceso de selección de los artículos fue el siguiente: se excluyeron 43 artículos por ser duplicados. A continuación, se seleccionaron 853 para examinar el título y resumen, de los cuales 789 fueron excluidos por el tipo de documento, 11 por no estar relacionados con la enfermedad del COVID-19 y 39 por usar tratamientos diferentes a los glucocorticoides como terapia. Se procedió a la lectura a texto completo de las 14 publicaciones restantes. Se eliminaron 2 artículos por no contener los resultados que se querían estudiar, 1 artículo se eliminó por comparar dos grupos, ambos con tratamientos con glucocorticoides y 2 artículos se excluyeron por usar los corticoides como tratamiento para trastornos olfatorios en pacientes COVID-19. Adicionalmente, 1 estudio se añadió mediante la estrategia de bola de nieve.

De los 9 artículos, 7 de ellos son ensayos clínicos aleatorizados, 1 de ellos es un ensayo controlado y el restante es un ensayo secuencial. Además, 8 comparan dos brazos, uno con tratamiento con glucocorticoides y el otro con atención estándar sola. Sin embargo, el restante compara un grupo con corticosteroides y el otro con atención estándar más un placebo.

A continuación, la Figura 7 refleja la selección de los estudios.

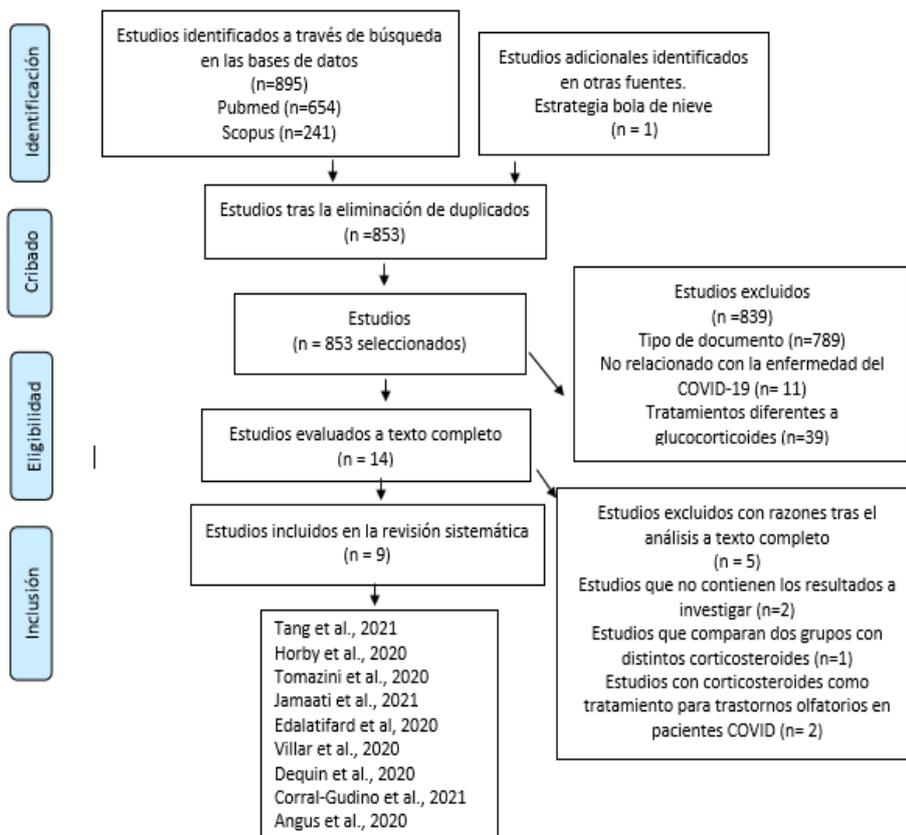


Figura 7. Diagrama de flujo de selección de los estudios siguiendo la referencia PRISMA (22)

5.2 Evaluación de la calidad metodológica

Todos los estudios obtuvieron entre 12 y 14 puntos, representando una calidad metodológica de mínimo de 75% y máximo 87.5%. De los 9 estudios, 1 obtuvo una calidad “Buena” y los 8 restantes una calidad “Muy Buena”. No se excluyó ningún estudio debido a su calidad metodológica. La limitación metodológica más frecuentemente encontrada en los estudios corresponde al Ítem 15 del cuestionario que corresponde a la descripción de los abandonos en el estudio. A continuación, la Tabla 1 refleja la calidad metodológica de los estudios.

Tabla 1. Calidad metodológica (CM) de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autores y año	ITEMS																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Tang et al., 2021 (25)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	13	81.25	MB
Horby et al., 2020 (19)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	13	81.25	MB
Tomazini et al., 2020 (26)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	14	87.5	MB
Jamaati et al., 2021 (27)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	13	81.25	MB
Edalatifard et al., 2020 (28)	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	12	75	B
Villar et al., 2020 (29)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	14	87.5	MB
Dequin et al., 2020 (30)	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	13	81.25	MB
Corral-Gudino et al., 2021 (31)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	14	87.5	MB
Angus et al., 2020 (32)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	14	87.5	MB
T	9	7	7	9	7	9	9	9	9	2	9	7	9	7	3	8			

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue, evaluar la efectividad de los glucocorticoides como tratamiento para la COVID-19 en pacientes hospitalizados. Los principales resultados indicaron que los glucocorticoides reducen la tasa de mortalidad en pacientes con un nivel grave de la enfermedad y especialmente a los que requieran de algún soporte de O₂, además de aportar beneficio con respecto a la VMI y ocasionan una mayor probabilidad de alta. Sin embargo, se apreció que la administración de glucocorticoides provoca una mayor prolongación en la eliminación del virus. A continuación, se expusieron los resultados en diferentes apartados para establecer un mejor análisis. Primeramente, se expuso la dosificación utilizada, duración de la intervención, tratamientos complementarios y posibles reacciones adversas que llegaron a ocasionar la administración de glucocorticoides. Estos aspectos se añadieron con objetivo de determinar la influencia que podían ocasionar en los resultados, además de determinar los posibles riesgos a los que estuvieron expuestos los pacientes. Posteriormente, se pasó a analizar los propios resultados de esta revisión sistemática.

6.1 Dosificación y duración de la intervención

De los 9 ensayos clínicos analizados en esta revisión sistemática, todos ellos especificaron el tipo de glucocorticoide utilizado y su respectiva dosis (19, 25,26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). De ellos, Angus et al. (32) y Dequin et al. (30) utilizaron dosis bajas de HC las cuales no aportaron beneficio a los pacientes COVID-19 que se las administraron. Tres estudios indicaron utilizar MP, estos son Corral et al. (31) que utiliza dosis altas, Tang et al. (25) dosis bajas y Edalatifard (28) que utiliza pulsos. Se apreció beneficio en aquellos que utilizaron las dosis altas o pulsos especialmente en la reducción de la mortalidad. Por último, tres de ellos Tomazini et al. (26), Jamaati et al. (27) Y Villar et al. (29) utilizaron DM a dosis altas apreciándose un beneficio de la disminución de VMI en dos de ellos (26,29). Horby et al. (19) Utilizó la DM a dosis bajas logrando un mayor beneficio en la mortalidad y VMI. Un informe, por el contrario, sugirió que el uso de glucocorticoides se use de forma excepcional en pacientes que se encuentren muy graves de COVID-19 y utilizando las dosis más bajas y ciclos de tratamientos más cortos posibles. Como por ejemplo el uso de MP de 1 a 2 mg/kg/día durante 5 a 7 días, donde se apreció una reducción del uso de soporte de O₂. (33).

Además, todos ellos informaron de la duración del tratamiento siendo la duración de la MP de 3, 6 y 7 días (28, 31, 25). La HC de 14, 7 y 28, este último para aquellos pacientes con posibilidad de shock (30, 32). Y en todos los ensayos que utilizaron la DM tuvieron un tiempo total de 10 días (19,26, 27, 29).

6.2 Otros tratamientos utilizados

Los ensayos clínicos escogidos para esta revisión sistemático no solo utilizaron los glucocorticoides como tratamiento para la COVID-19 sino que además se apoyaron de un tratamiento estándar que utilizaron tanto para el grupo control como para el grupo intervención junto con los glucocorticoides. Seis de ellos (25, 27, 28, 29, 30, 31) especificaron lo que contiene el tratamiento estándar. El estudio de Tang et al. (25) especificó haber utilizado la versión 6 del plan de diagnóstico y tratamiento COVID, la cual explica el manejo de pacientes que dispongan de una insuficiencia respiratoria. Expone que primeramente se debe utilizar mascarillas con

reservorio a flujos de 10 a 15 l/min. En caso de no llegar a ser suficiente para mantener la saturación, se pasaría a utilizar gafas de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (VNI) con un flujo de 60 l/min junto con una monitorización continua (34). Jamaati et al. (27) utilizó la administración de soporte de O₂, soporte de líquidos y la administración de antivirales como lopinavir/ritonavir, Edalatifard et al. (28) utilizó la hidroxiclороquina, lopinavir y naproxeno. Villar et al. (29) al escoger a pacientes únicamente ingresados en la UCI, señaló la utilización de los propios cuidados intensivos rutinarios. Dequin et al. (30) estableció cuidados estándar específicos para pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA), además de utilizar solución salina como placebo para el grupo control. Y Corral et al. (31) señaló la administración de paracetamol, oxigenoterapia, heparina de bajo peso molecular, antibióticos, azitromicina, hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir. Por otro lado, los ensayos de Horby et al. (19) y Tomazini et al. (26) no precisaron de esa información. Según documentos establecidos por el Ministerio de Sanidad donde exponen los diferentes tratamientos utilizados para la COVID-19, aconsejan que no se utilicen medicamentos que puedan producir efectos adversos en el aparato respiratorio y que puedan interferir con el principal tratamiento para el SARS-COV-2. Por ejemplo, con respecto al antiviral lopinavir/ritonavir se ha observado que no aporta beneficio en monoterapia. Además, se debe tener especial cuidado a la hora de combinarlo con otro medicamento ya que puede llegar a aumentar o disminuir el efecto del fármaco con el que se combina (35). En el ensayo de Corral et al. (31) combina en el tratamiento estándar, la azitromicina con la hidroxiclороquina. Sin embargo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) no recomienda la combinación de estos dos fármacos en el tratamiento de la COVID-19 (35).

Además, según el protocolo de plan de diagnóstico y tratamiento COVID -19. Establece que no es recomendable la administración de antibióticos al inicio de la enfermedad y solo debe de ser considerado en caso de una sobreinfección bacteriana (34).

6.3 Reacciones adversas

Es importante destacar que un consumo prolongado de los corticoides puede producir graves efectos adversos. Los 9 ensayos clínicos evaluados en esta revisión utilizaron un periodo corto de administración que no suele pasar de los 10 días (25, 19, 26, 27, 28, 29, 31, 32), aunque existen algunas excepciones (30, 32). Se ha podido comprobar que dosis altas y bajas de DM durante 10 días y pulsos de MP durante 3 días producen un aumento de la hiperglucemia en diabéticos (19, 26, 28, 29). Este efecto adverso se afirmó también en un estudio observacional (36) y en el mayor metaanálisis del uso de corticoides (37), apreciándose en ambos un mayor riesgo de hiperglucemia en los pacientes a los que se les administró corticoides.

Por otro lado, tanto glucocorticoides de acción prolongada (DM) como de acción corta (HC) durante 10 y 14 días, respectivamente, ha ocasionado disminución de infecciones nosocomiales, bacteriemias, neumonías y sepsis (26, 29, 30). Mientras que los de acción media (MP) ha ocasionado un aumento de las infecciones (28, 31). Singh et al. (13) en su revisión sistemática explica que el uso de glucocorticoides evita la tormenta de citocinas debido a que suprimen el sistema inmune y por ello, pueden ocasionar un aumento de las infecciones. Por el contrario, el gran metaanálisis de uso de glucocorticoides estableció no haber apreciado una mayor infección tras el uso de glucocorticoides (37).

Por otro lado, se ha observado un aumento de efectos adversos graves en los ensayos que tuvieron una mayor duración del tratamiento, siendo de 14 y 28 días (30, 32). Entre ellos se encontraba un caso de vasculitis cerebral, paro cardíaco y hemorragia intrabdominal, entre otras. Una revisión sistémica, sin embargo, establece que el uso de HC disminuye las reacciones adversas graves en comparación con la atención habitual (38).

A continuación, se pasó a describir y discutir los resultados evaluados de esta revisión sistemática.

6.4 Resultados de la revisión sistemática

6.4.1 Mortalidad

El uso de glucocorticoides de acción corta como la HC a dosis bajas, entre 50 y 200 mg, en pacientes con un nivel de la enfermedad de graves a críticos, no ha producido beneficios con respecto a la reducción de la mortalidad (30, 32). Al igual que Lu et al. (39), expuso que la administración de dosis bajas de HC aumenta la mortalidad en comparación con la administración de un único tratamiento antiviral. Añadiendo que cada 10 mg que se vaya aumentando de dosis existe un 4% más de probabilidad de muerte (39). No se sabe si podría tener eficacia a dosis altas ya que por el momento falta evidencia.

Tres ensayos clínicos (25, 28, 31) utilizaron glucocorticoides de acción media como la MP a dosis bajas y en pacientes con un nivel de gravedad leve, no se ha observado beneficio en la tasa de mortalidad.

Sin embargo, en pacientes graves Edalatifard et al. (28) demostró que las dosis altas de MP, especialmente la administración en pulsos de 250 mg durante 3 días reducen significativamente la mortalidad de los pacientes, especialmente en aquellos que precisen algún soporte respiratorio (VMI, mascarilla de reservorio, cánulas nasales). Corral et al. (31) diferencia el análisis de resultados por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP). En la tabla de resultados (Anexo 1) se explica la diferencia entre ambos. Sin embargo, en la discusión solo se va a hablar de los (ITT). Donde se apreció que las dosis altas de MP ocasionan una menor frecuencia de la mortalidad, sin embargo, no llega a ser significativo. Según un estudio de cohorte retrospectivo, la administración de MP a pacientes graves redujo significativamente el riesgo de muerte (40).

Por último, 4 estudios (19, 26, 27, 29) utilizaron glucocorticoides de acción larga como la DM. Al contrario que con la MP se ha visto beneficio en la administración de dosis bajas (6mg) durante 10 días a pacientes graves y especialmente en los que requerían de VMI u O₂ (19), en comparación con aquellos que utilizaron dosis altas (20 mg/d 1-5 día + 10 mg/d 6-10 día) durante el mismo tiempo (26, 27, 29).

Los estudios de cohorte aseguraron también una reducción de la tasa de mortalidad en los grupos donde se administró glucocorticoides (41, 42). Además, uno de ellos (42) hizo una distinción entre administrar 1mg/kg/día frente a pulsos de MP, para averiguar si pudiera tener relación con las dosis administradas. Se concluyó no haber ninguna diferencia con relación a la tasa de muerte entre ellas.

El hecho de que los glucocorticoides sean más efectivos en los pacientes con un nivel de la gravedad elevada a diferencia de los que tengan un gravedad más leve se puede deber a que al encontrarse la enfermedad más avanzada existan más complicaciones a nivel respiratorio, por

tanto, en este caso los glucocorticoides son muy efectivos ya que logran la supresión de la inflamación principalmente en el sistema respiratorio.

6.4.2 Ventilación Mecánica Invasiva

Según las características de los pacientes, los resultados se pueden diferenciar en, inicio de la VMI, en aquellos que en un principio no la precisaban (19,27, 30, 31). Y cese o días sin la necesidad de VMI, en aquellos que desde un principio la requerían (19, 26, 29, 32).

En esta revisión sistemática solo se han visto resultados significativos en los estudios que utilizaron glucocorticoides de acción rápida (DM) (19, 26, 29).

A la hora de valorar la necesidad o fin de la VMI se debe hacer hincapié en el estado clínico del paciente. Tomazini et al. (26) y Villar et al. (29) señalaron que dosis altas de DM (20 mg/d 1-5 día + 10 mg/d 6-10 día) durante un tiempo de 10 días, en pacientes graves, ingresados en la UCI e intubados, logró aumentar los días sin VMI. Mientras que la administración de la misma dosis de DM a pacientes con un nivel de gravedad leve no se apreció que aportase beneficio (27). Por otro lado, las dosis bajas de DM redujeron la necesidad de iniciar VMI en aquellos que en un principio no la requerían (19).

Con respecto al estudio de Corral et al. (31), se observó una menor frecuencia de la necesidad de VMI, sin embargo, no logró ser significativa.

En comparación con otros estudios, varios estudios de cohorte reflejaron que existe una reducción significativa en la necesidad de aplicar VMI en aquellos grupos que fueron tratados con glucocorticoides (40, 43). Además, uno de ellos (43), demostró que en pacientes que requerían soporte de O₂, tenían una menor probabilidad de necesitar VMI, tras la administración de MP.

Los resultados extraídos de esta revisión sistemática concuerdan con las recomendaciones internacionales que existen en la actualidad sobre los glucocorticoides. Donde se puede apreciar que pacientes con un deterioro de la oxigenación, necesidad de ventilación mecánica u otro soporte de O₂, con un exceso de la respuesta inflamatoria y un diagnóstico de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), se ven favorecidos por los glucocorticoides a diferencia de los que no necesiten suplementación de O₂ y no sufren de hipoxemia, pudiendo ser perjudiciales para estos últimos (18).

6.4.3 Duración hospitalaria y duración/ ingreso UCI

No se han visto grandes beneficios del uso de glucocorticoides con respecto a la estancia hospitalaria. Según el estudio de Corral et al. (31), se ha observado que dosis altas de MP ocasionan una menor frecuencia con respecto a la incidencia del ingreso en la UCI, sin embargo, no ha llegado a ser significativo. Por otro lado, se ha visto como dosis altas de DM en pacientes con un grado de la enfermedad de leve a moderado no aporta datos significativos con respecto a la duración hospitalaria, pero aumenta los días de UCI en aquellos que acaben siendo ingresados aquí (27). Se puede pensar que el administrar dosis altas de un glucocorticoide de larga duración en pacientes que aún no se encuentran graves, puede hacer que empeore el pronóstico de la enfermedad. Por el contrario, un estudio de cohorte indicó que la administración de MP a dosis bajas (0.5 – 1 mg) dos veces al día durante 3 días considera una reducción en la incidencia de ingreso en UCI (41).

6.4.4 Alta hospitalaria

Dos ensayos, Tang et al. (25) y Horby et al. (19) mostraron la efectividad de los glucocorticoides con respecto a la probabilidad de alta hospitalaria. No se vieron datos significativos en ninguno de ellos, sin embargo, Horby et al. (19) aseguró una mayor probabilidad de alta en el grupo que recibió dosis bajas de DM y especialmente en aquellos que precisaban de VMI. Ya que al igual que en los anteriores resultados se ha podido comprobar que la función de los glucocorticoides es mayor en los pacientes que precisan de algún soporte de O₂.

6.4.5 Diseminación virus

En este TFG se ha podido comprobar como el uso de corticosteroides afecta negativamente a la eliminación del virus, prolongando su duración en el cuerpo (25, 28, 44,45).

Tang et al. (25) señaló en su estudio, como afecta la incorporación del virus a las células inmunitarias, observando que tras la administración de MP se produce una disminución de las células inmunitarias (linfocitos T) en los 7 días posteriores y al cabo de 14 días una reducción en las células Natural Killers (NK). Por el contrario, se observó un aumento de las células mieloides. Además de observar mayor tiempo de eliminación del virus en los que no sufrían insuficiencia respiratoria hipoxémica a diferencia de los que sí. Es por esta razón, por lo que la eliminación del virus es más prolongada en el grupo tratado con glucocorticoides, siendo de 10 días, frente a los 6 en el grupo con tratamiento habitual. Edalatifard et al. (28) también lo demostró, ya que tras la administración de pulsos de MP descubrió un aumento de glóbulos blancos a los 3 días del tratamiento, aumento de plaquetas y disminución de hemoglobina y linfocitos. No existen controversias con respecto a este tema, ya que estudios de cohortes también lo afirman (44, 45). Un estudio valoró si podía tener relación con la cantidad de dosis administrada dividiendo los grupos según, dosis altas de MP, dosis bajas de MP y sin corticoides, reafirmando una mayor duración del virus en el grupo MP, sin distinción entre las diferentes dosis (45).

Un estudio de cohorte reveló otros factores que pueden afectar a la prolongación del virus además de los glucocorticoides como son, la fiebre alta (>38.5 ° C) y el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la hospitalización (45).

Debido a que el uso de glucocorticoides puede suprimir las células inmunitarias para frenar la tormenta de citocinas, por consecuencia, esto conllevaría a producir una mayor expansión y duración del virus SARS-COV-2 en el cuerpo del paciente.

7. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Esta revisión sistemática se caracteriza por presentar una serie de limitaciones como son: la heterogeneidad del tratamiento, ya que no se evaluó la efectividad de un solo glucocorticoide sino el de tres (HC, MP, DM), teniendo estos distinto potencial de acción. Diferencias en la duración de la administración del tratamiento, a excepción de la DM, que se administra en todos los ensayos durante el mismo tiempo. Diferentes dosis entre mismos fármacos y uso de tratamientos complementarios pudieron también repercutir en los resultados de la revisión sistemática. Además, las características de los participantes como, los distintos niveles de gravedad de la enfermedad y el uso de distintas terapias complementarias, como soportes de O₂, también han podido influir en los resultados.

Por otro lado, varios ensayos escogidos en esta revisión no han logrado alcanzar el tamaño necesario de la muestra como son el ensayo de Tang et al. (25), Dequin et al. (30), Corral et al. (31) y Angus et al. (32), no logrando alcanzar el poder estadístico suficiente para encontrar diferencias significativas entre los resultados. Por último, se aprecia cierto sesgo de contaminación en los estudios de Tomazini et al. (26) y Corral et al. (31), donde se produce la administración de corticoides al grupo control durante el periodo del estudio, debido al deterioro clínico de algunos pacientes.

Las fortalezas de esta revisión sistemática son la especificidad a la hora de elegir a los pacientes, ya que únicamente se seleccionaron los hospitalizados por SARS-COV-2. Además de centrarse en los grupos con mayor gravedad de la enfermedad y mayor probabilidad de riesgo de muerte. También se ha observado que a pesar de la poca evidencia disponible se han visto resultados significativos. Con la realización de este TFG se ha conseguido valorar algunos aspectos con relación al impacto que ocasionan los glucocorticoides en pacientes que se encuentran en distintos niveles de gravedad de la enfermedad para de esta forma tener más conocimientos a la hora de valorar su uso en la práctica. Además de dar a conocer de ante mano los posibles efectos adversos que pueden llegar a ocasionar y así y tener una mayor constancia a la hora de administrarlos.

8. CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática, tras analizar la evidencia en ensayos clínicos aleatorizados y ensayos de control se concluye:

- Los glucocorticoides son eficaces solo en aquellos pacientes que se encuentren en un nivel avanzado y grave de la enfermedad, por el contrario, en aquellos pacientes que se encuentren en una fase inicial de la enfermedad no se ha apreciado ningún beneficio, pudiendo llegar a ser hasta perjudiciales.
- Dosis bajas de DM (6 mg durante 10 días) y pulsos de MP (250 mg durante 3 días) en pacientes con un nivel de moderado a grave de la enfermedad reducen significativamente la tasa de mortalidad, en aquellos que requieran VMI y/o soporte de O₂. Sin ver efecto claro en los que no recibían ningún soporte respiratorio.
- La DM a dosis altas en pacientes graves e intubados logra aumentar los días sin VMI, y por el contrario las dosis bajas de DM en pacientes graves, pero no intubados, logra disminuir la necesidad de iniciar VMI.
- No se han visto beneficio en el tiempo de estancia la hospitalaria con la administración de glucocorticoides. Además, la DM a dosis altas en pacientes con un nivel leve de la enfermedad puede perjudicar a largo plazo, alargando posteriormente la estancia en la UCI.
- Mayor probabilidad de alta en el grupo con dosis altas de DM y especialmente en aquellos que requerían de VMI.
- La administración de glucocorticoides como tratamiento temprano para la COVID-19 puede prolongar la eliminación del SARS-COV-2 del cuerpo del paciente, especialmente en aquellos que no presentan insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.

9. APLICACIONES ENFERMERÍA

La farmacología se caracteriza por ser una de las ciencias biomédicas básicas, por ocuparse del diagnóstico, prevención y tratamiento de una enfermedad. Ocupa un papel imprescindible en la enfermería para una correcta utilización y administración de los fármacos.

Los profesionales de enfermería deben de tener un adecuado conocimiento de los fármacos ya que de ello depende la salud y vida del paciente.

En el proceso enfermero se puede apreciar los conocimientos con respecto a la farmacología que deben tener los profesionales de enfermería. En la etapa de valoración, la enfermera se encarga de revisar la historia clínica del paciente y comprueba si tiene alergias a algún medicamento prescrito por el médico, además, de evaluar la vía de administración y sus posibles dificultades. En la etapa del diagnóstico, es la enfermera quien distingue si existe un manejo ineficaz de la terapia por parte del propio paciente o familiares, advirtiendo las posibles reacciones adversas e interacción con otros medicamentos o alimentos. En la etapa de planificación, la enfermera es la encargada de realizar el cálculo de dosis del medicamento a administrar, la preparación de este según si hay que disolverlo, en que sustancia y en qué proporción o si hay que administrarlo directamente, además de encargarse de la permeabilización de la vía de administración. En el momento de la ejecución, el profesional debe conocer la vía adecuada por donde administrar ese fármaco, sitio de inyección, dosis, horarios, frecuencia correcta, interacciones con otros medicamentos administrados, indicaciones y contraindicaciones. Además, de informar al paciente la función que tiene el medicamento que se le va a administrar y sus posibles reacciones adversas instrumentándole de los signos y síntomas que puede ocasionar. Por último, en la etapa de evaluación, la enfermera debe comprobar si se ha alcanzado el objetivo terapéutico teniendo, por tanto, unos conocimientos amplios acerca de la función farmacológica.

De esta forma, todos estos conocimientos son necesarios ya que es la enfermera quien se va a encargar de preparar, administrar, detectar efectos adversos, informar a los pacientes de los principales aspectos que debe conocer y educar en el consumo de estos.

Por otro lado, tiene una responsabilidad legal además de ética en el momento de actuar ya que pueden ser demandadas por negligencia.

Por ello, en este caso el personal de enfermería debe tener conocimientos acerca de la enfermedad que se está viviendo actualmente (COVID-19) y de los tratamientos que se están administrando para conseguir combatirla. En este caso, especialmente, de los glucocorticoides. Deben de conocer la clasificación de estos según el tiempo de duración, los tipos que existen, las dosis necesarias de cada uno, interacciones con otros tratamientos que se les estén administrando de forma habitual, duración de la eficacia de cada uno, beneficios y riesgos que pueden ocasionar, frecuencia y velocidad de administración, además de tener muy presentes las reacciones adversas que pueden producir.

De esta forma se consigue unos cuidados de calidad que no serían posibles sin el correcto trabajo de la enfermería.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. [Internet] 1966 Jan 8;1(7428):76-7. Disponible en: doi: 10.1016/s0140-6736(66)92364-6
2. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *Journal of Infection*. [Internet] 2020; 81. (1): 1–9. Disponible en: Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. [Internet] 2020 264. 2020;26(4):450–2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>
4. Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G, Chan KP, Wong CW, Ng LC, Se-Thoe SY, Oon L, Bai X, Stanton LW, Ruan Y, Miller LD, Vega VB, James L, Ooi PL, Kai CS, Olsen SJ, Ang B, Leo YS. Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. [Internet] 2004 ;350(17):1740–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15103000/>
5. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. [Internet] 2020 Mar;55(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081636/>
6. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 77. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. Renave; [Internet]. [Consultado 13 Jun 2020]. 2021 May. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2077_05%20de%20mayo%20de%202021.pdf
7. INE. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. [Consultado 13 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/index.htm>
8. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. [Internet] 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32182409/>
9. Ebinger JE, Achamallah N, Ji H, Claggett BL, Sun N, Botting P, Nguyen TT, Luong E, Kim EH, Park E, Liu Y, Rosenberry R, Matusov Y, Zhao S, Pedraza I, Zaman T, Thompson M, Raedschelders K, Berg AH, Grein JD, Noble PW, Chugh SS, Bairey Merz CN, Marbán E, Van Eyk JE, Solomon SD, Albert CM, Chen P, Cheng S. Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. *PLoS One*. [Internet] 2020 Jul 23;15(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702044/>
10. China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). [Internet]. [Consultado 13 Jun 2020]. 2020. Disponible en: <http://kify.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>
11. Pastian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol*. [Internet] 2020 Sep;14(3):331–7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Zhu X, Liu Q, Du L, Lu L, Jiang S. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *J Thorac Dis*. [Internet] 2013 Aug;5 Suppl 2(Suppl 2):S142-8. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23977435/>
13. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. [Internet] 2020 Sep-Oct;14(5):971-978. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320713/>
 14. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Hear Lung Transplant*. [Internet] 2020 May ;39. (5):405-407. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390/>
 15. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. [Internet] 2020 May 12;323(18):1824-1836. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282022/>
 16. Alonso AH. Aspectos Farmacológicos y Clínicos de los Glucocorticoides. Disponible en: <https://www.clinicaecomusculo.com.pe/wp-content/uploads/2019/04/Aspectos-Farmacol%C3%B3gicos-y-Cl%C3%ADnicos-de-los-Glucocorticoides.pdf>
 17. Organización Mundial de la Salud. Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19: orientaciones evolutivas. OMS; [Internet]. [Consultado 10 May 2020]. 2020 Sep. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334338>.
 18. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. [Internet] 2020 Mar;46(5):854–87. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5>
 19. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. [Internet] 2020;384(8):693–704. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
 20. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. [Internet] 2020;324(13):1330-1341. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876694/>
 21. Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. [Internet] 2021 Mar;93(3):1538-1547. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881007/>
 22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. [Internet] 21 Jul 2009; 6(6): e1000097. Disponible en: doi:10.1371/journal.pmed1000097
 23. Martínez Díaz JD, Ortega Chacón V, Muñoz Ronda FJ. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia: modelos de formulación. *Enferm. glob*. [Internet] 2016 Jul; 15(43): 431-438. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000300016&lng=es.
 24. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J, Westmorland M. Critical Review Form – Quantitative Studies. McMaster University. Adapted Word Version Used with Permission. The EB Group would like to thank Dr. Craig Scanlan, University of Medicine and Dentistry of NJ, [Internet] for providing this Word version of the quantitative review form. __Disponible en: <https://www.unisa.edu.au>
 25. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A

- Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. [Internet] 2021;100(2):116–26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486496/>
26. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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*. [Internet] 6 Oct 2020;324(13):1307–1316. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876695/>
 27. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. [Internet] Apr 2021; 897:173947. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607104/>
 28. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. [Internet] 2020 Dec;56(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943404/>
 29. 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*. [Internet] 2020 Mar;8(3):267–276. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2213260019304175/fulltext>
 30. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. [Internet] 6 Oct 2020;324(13):1298–1306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876689/>
 31. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. [Internet] Apr 2021; 133(7-8):303–311. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534047/>
 32. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. [Internet] 6 Oct 2020;324(13):1317–1329. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876697/>
 33. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Liu B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *bioRxiv*. [Internet] 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
 34. Gobierno de España. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria. [Internet]. [Consultado 11 Jun 2020]. 18 Jun 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
 35. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV. [Internet] [Consultado 11 Jun 2020] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-8-7-2020.pdf?x60265>
 36. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of

- patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes, Obes Metab.* [Internet] 2020 Aug 1;22(8):1443–54. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14086>
37. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, Pirracchio R, Rochweg B. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet] 2019 Dec 6;12(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808551/>
 38. Abdelrahman Z, Liu Q, Jiang S, Li M, Sun Q, Zhang Y, Wang X. Evaluation of the Current Therapeutic Approaches for COVID-19: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Front Pharmacol.* [Internet] 2021 Mar 15; 12:607408. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005525/>
 39. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* [Internet] 2020 May 19;24(1):241. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32430057/>
 40. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* [Internet] 2020 Jul 1;180(7):934-943. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>
 41. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, Miller J, Kenney RM, Alangaden G, Ramesh MS; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2020 Nov 19;71(16):2114-2120. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427279/>
 42. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sancho-López A, Mills-Sánchez P, Centeno-Soto GA, Blanco-Alonso S, Javaloyes-Garachana L, Galán-Gómez A, Valencia-Alijo Á, Gómez-Irusta J, Payares-Herrera C, Morrás-Torre I, Sánchez-Chica E, Delgado-Téllez-de-Cepeda L, Callejas-Díaz A, Ramos-Martínez A, Múñez-Rubio E, Avendaño-Solá C. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* [Internet] 2020 Aug 20;64(9):e01168-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571831/>
 43. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* [Internet] 2020 5:1. 2020 Apr 28;5(1):1–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0158-2>
 44. Chen X, Zhu B, Hong W, Zeng J, He X, Chen J, et al. Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* [Internet] 2020 Sep 1; 98:252–60. Disponible en: doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.091
 45. Li S, Hu Z, Song X. High-dose but Not Low-dose Corticosteroids Potentially Delay Viral Shedding of Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2021 Apr 8;72(7):1297-1298. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588877/>

11. ANEXOS

Anexo 1. Tabla de resultados

Tabla 2. Resumen de la evidencia del uso de corticosteroides en COVID-19

Autor y Año	País	Diseño de estudio	Características de la muestra	Participantes		Grupos		Tiempo de la intervención (días)	Resultados	Conclusiones
				n	Edad media o rango de edad	Control	Intervención			
Tang X et al. (2021) (28)	Beijing, Hubei (china)	Ensayo de control clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, simple ciego.	<u>Gravedad mínima:</u> Neumonía por COVID-19 Ingresados en planta durante < 72h (etapa inicial) 41 (47.7%) con IRA	86 GC: 43 GI: 43	56 (39-66) Hombres : 41 (47.7)	Terapia estándar COVID-19 ¹ + 100 ml de NaCL 0.9%	Terapia estándar de COVID-19 ¹ + <u>Dosis baja:</u> 1 mg / kg / d de MP en 100 ml NaCL 0.9%	7	GI vs. GC ==Mortalidad == DH == Ingreso UCI ==Incidencia alta ↑Diseminación virus.	Dosis bajas de MP a pacientes en fase inicial de la enfermedad no han mostrado ningún beneficio. Ha ocasionado una eliminación del virus más lenta, especialmente en aquellos que no sufrían IRA.
						67 (77.9%) antivirales 61 (70.9%) antibióticos				
Horby et al. (2020) (29)	Reino Unido	Ensayo controlado, abierto, (RECOVERY)	<u>Gravedad moderada:</u> Pacientes hospitalizados Pacientes con VMI Pacientes sin VMI	6425 GC:432 1 GI:210 4	66.1 ± 15.7 36% mujeres	Atención estándar ²	Atención estándar ² + <u>Dosis baja:</u> 1 dosis de 6 mg/d de DM (oral o intravenoso)	10	GI vs. GC ↓Mortalidad ↓Necesidad VMI == Cese VMI == Incidencia de alta	Dosis bajas de DM reducen significativamente la mortalidad y la necesidad de inicio de VMI. Ocasionan una mayor probabilidad de alta y cese de la VMI.
	Brasil	Ensayo clínico, multicéntrico,	<u>Gravedad de moderada a grave:</u>	299	61			10	GI vs. GC ==Mortalidad	Dosis altas de DM aumenta los días sin necesidad de VMI en

Tomazini et al. (2020) (30)		aleatorizado, abierto (CoDEX)	Pacientes con SDRA moderado a grave ³ por COVID-19. Pacientes con VMI Pacientes en UCI	GC:148 GI: 151	37% mujeres	Atención estándar sola ⁴	Atención estándar ⁴ + <u>Dosis alta:</u> 20 mg/d Dexametasona (DM) en 5 días + 10 mg/d de DM en siguientes 5 días o hasta alta.		↑ Días sin VMI == Duración UCI	pacientes con una gravedad moderada de la enfermedad.
Jamaati H et al. (2021) (31)	Teherán, Irán	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	<u>Gravedad de leve a moderada:</u> Pacientes con SDRA de leve a moderada por COVID-19 ⁵ Pacientes hospitalizados Pacientes en UCI	50 GC:25 GI:25	62 18 (72%) varones en cada grupo.	Atención estándar ⁶	Atención estándar ⁶ + <u>Dosis alta:</u> 20 mg /d de DM del 1-5 día + 10 mg/d del 6-10 día	10	GI vs. GC ==Mortalidad ==Necesidad VMI ==DH ↑ Duración UCI	Dosis altas de DM a pacientes con un nivel de la enfermedad de leve a moderado ocasiona un aumento de días en la UCI. Además, los datos de mortalidad, duración hospitalaria, y necesidad de VMI son mayores en el GI que GC, aunque no significativos.
Edalatidard M et al. (2020) (32)	Irán	Ensayo clínico controlado aleatorio, simple ciego	<u>Enfermedad por COVID-19 grave.</u> Fase pulmonar temprana (antes de necesitar VMI) SO ₂ <90%	68 GC:34 GI:34	58.5 ±16.6 23(37.1%) mujeres 39(62.9%) hombres	Atención estándar ⁷	Atención estándar ⁷ + Pulso de MP (250 mg/día)	3	GI vs. GC ↓Mortalidad	Pulsos de MP en la fase pulmonar temprana reduce significativamente la mortalidad y el tiempo hasta la mejoría clínica.

			Pacientes en UCI No intubados							
Villar J et al. (2020) (33)	España	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico DEXA-COVID19	<u>Gravedad moderada a grave:</u> Pacientes en UCI Pacientes intubados Pacientes con SDRA de moderado a grave ⁸	277 GC:138 GI:139	56+-58	Tratamiento convencional ⁹	Tratamiento convencional ⁹ + <u>Dosis alta:</u> 20 mg/d DM del 1- 5 día + 10 mg/d del 6 -10 día.	10	GI vs. GC == Mortalidad ↑Días sin VMI	Dosis altas de DM aumenta significativamente los días sin VMI y ocasiona una menor probabilidad de mortalidad (21% frente a 36%).
Dequin PF et al. (2020) (34)	Francia	Ensayo secuencial, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico (CAPE COVID)	Pacientes en UCI Pacientes críticos de COVID-19 121 de 149 (81.2%) ventilados mecánicamente	149 GC: 73 GI:76	62.2 (30.2%) mujeres	Placebo ¹⁰ + Atención estándar para la IRA	Atención estándar para la IRA + <u>Dosis baja:</u> Hidrocortisona (HC) 200 mg / d (1-7 día) + 100 mg / d (8-11 día) + 50 mg / d (11-14 día)	14	GI vs. GC == Mortalidad ==Necesidad VMI	Dosis bajas de HC a pacientes críticos de COVID-19 no aportó beneficios significativos.
Corral L et al. (2021) (35)	España	Ensayo aleatorizado, abierto, controlado, de dos brazos (GLUCOCOVID)	<u>Gravedad de moderada a grave:</u> Pacientes con SARS-COV-2 grave Pacientes hospitalizados en planta	64 GI: 35 GC:29	70 ± 12 39 (61%) varones	Atención estándar (SOC) ¹¹	Atención estándar (SOC) ¹¹ + <u>Dosis alta:</u> MP 40mg 2 veces/día (1-3 día) +	6	GI vs. GC (PP) ↓Mortalidad ↓Necesidad VMI ↓Ingreso UCI	Resultados según (ITT), tuvieron menos frecuencia de los hechos, pero sin llegar a ser significativos. Sin embargo, los resultados extraídos en (PP) (pacientes que

			Pacientes con duración de síntomas de al menos 7 días				20mg 2 veces/día (4-6 día)		(ITT) == Mortalidad ==Necesidad VMI ==Ingreso UCI	recibieron mínimo 3 dosis de MP antes de la aleatorización) ocasionaron una reducción significativa en la mortalidad, la necesidad de VMI e ingreso en la UCI.
Angus D et al. (2020) (36)	Australia, Nueva Zelandia, Reino Unido, Canadá, Estados Unidos, Unión Europea	Ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico, internacional (REMAP-CAP)	Pacientes graves Pacientes en UCI Pacientes con choque /shock Pacientes con VMI Pacientes sin VMI	384 GI:137 GII (Pacientes dependientes de shock): 146 GC:101	59.5-60.4 hombres (70.6% - 71.5%);	Atención estándar ¹²	<u>Dosis baja:</u> GI:50 mg c/6h hidrocortisona GII: 50 mg c/6h hidrocortisona	7 28	GI y GII vs. GC == Mortalidad == Días sin VMI == Duración UCI	Dosis bajas de HC ocasionaron una mejoría en los días sin necesidad de soporte de órganos en los pacientes que recibieron HC en dosis fijas y HC en dosis dependientes de choque, con un 93% y 80% respectivamente en comparación con el GC.

¹. Plan de diagnóstico y tratamiento para COVID-19 (versión de prueba 6) *Chin Med J.* 17 de marzo de 2020 (34).

². No refiere.

³. SDRA moderada a grave según los “Criterios de la definición de Berlín de moderado a grave” = PaO₂: FiO₂ ≤200.

⁴ No refiere.

⁵ PaO₂/FiO₂: entre 100y 300mmhg.

⁶ Soporte de oxígeno, soporte de líquidos y lopinavir / ritonavir (200/50 mg, dos veces/día).

⁷ Sulfato de hidroxiquina, lopinavir y naproxeno.

⁸ PaO₂/ FiO₂ ≤ 200 mmhg.

⁹ Cuidados intensivos de rutina continuos.

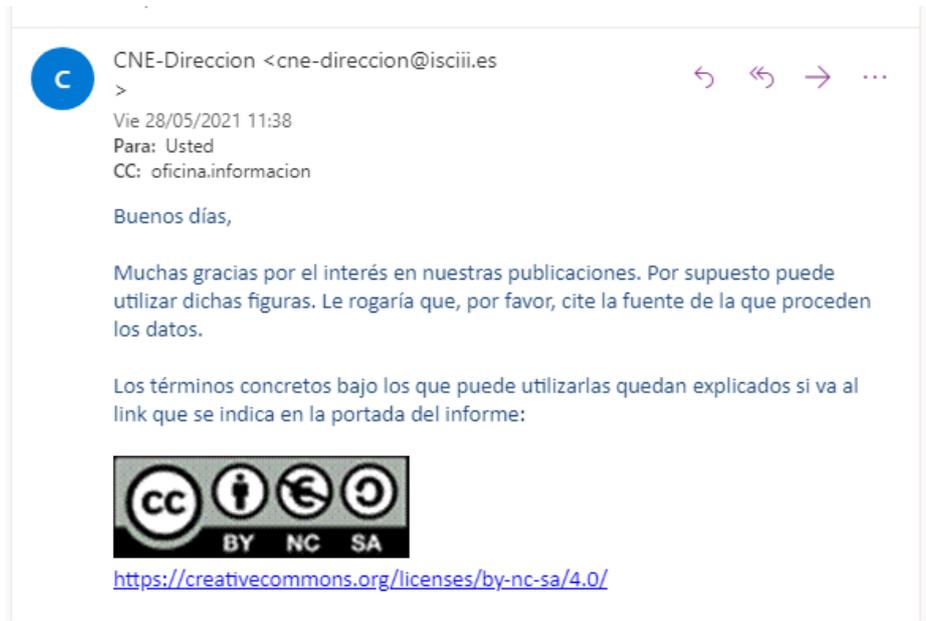
¹⁰ Solución salina.

¹¹ Paracetamol, oxigenoterapia, heparina de bajo peso molecular, antibióticos, azitromicina, hidroxicloroquina y lopinavir más ritonavir

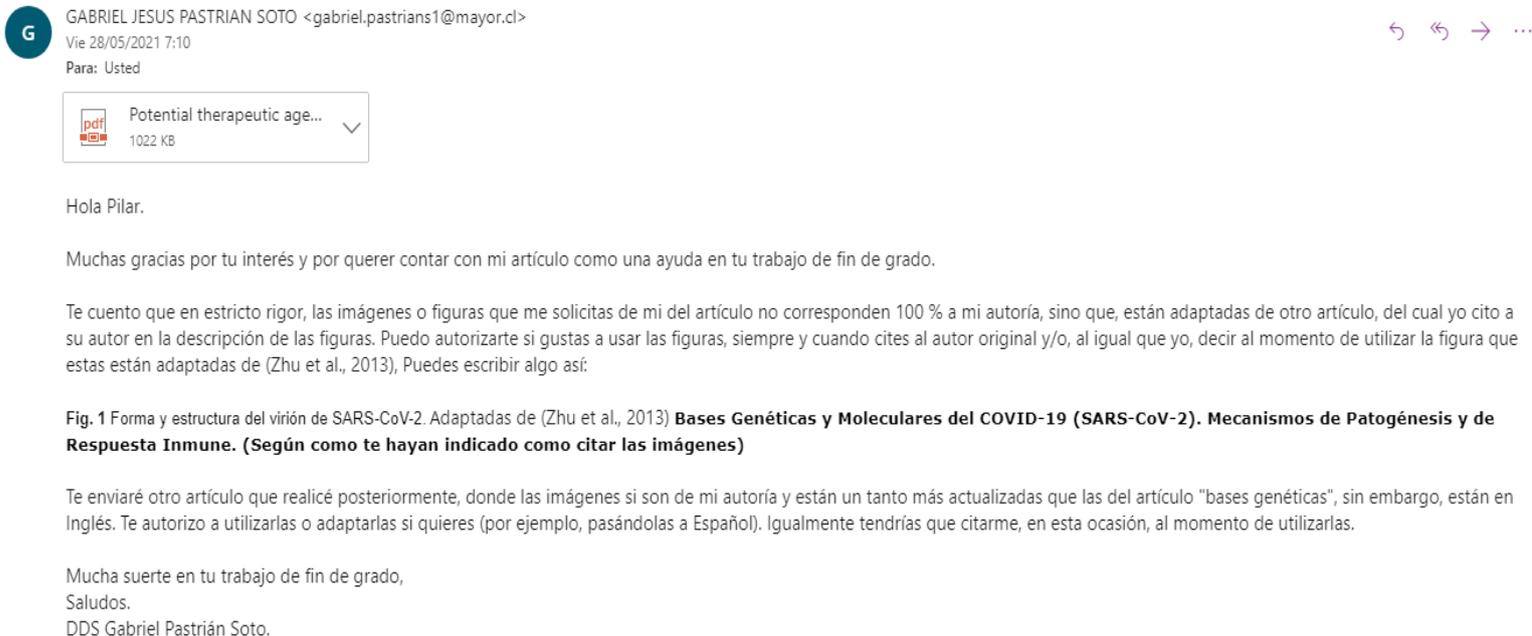
¹² No refiere.

Abreviaturas: DM: Dexametasona, DH: Duración Hospitalaria, GC: Grupo Control, GCS: Glucocorticoides, GI: Grupo Intervención, GII: Grupo Intervención 2, HC: Hidrocortisona, IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda; ITT: Intención de tratar, MP: Metilprednisolona, PP: Por Protocolo, SOC: estándar de atención, SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VMI: Ventilación Mecánica Invasiva.

Anexo 2. Permisos de las figuras.



11.2.1 Permiso figuras: Figura 1. Curva epidémica de casos de COVID-19 según gravedad, Figura 2. Distribución del número de casos por grupos de edad, Figura 3. Situación clínica según grupos de edad, Figura 4. Distribución por edad y sexo, Casos de COVID-19 notificados.



11.2.2 Permiso figuras: Figura 5. Forma y estructura del virión de SARS-CoV-2, Figura 6. Mecanismo de patogénesis de SARS-CoV-2.