

Estrategia de tratamiento corticoide en altas dosis *versus* bajas dosis en pacientes COVID-19 hospitalizados: efecto en la tasa de ingreso en UCI

GARCÍA MUÑOZ S, SANTOS SAN SEGUNDO M, CEBOLLA BELTRÁN T, BOSO RIBELLES V, FERRANDO PIQUERES R
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario de Castellón (España)

Fecha de recepción: 19/11/2020 - Fecha de aceptación: 24/11/2020

RESUMEN

Objetivo: La COVID-19 está asociada a daño pulmonar y alta tasa de mortalidad en pacientes ingresados. Los corticoides pueden reducir la progresión a insuficiencia respiratoria y muerte. El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto sobre la tasa de ingreso en UCI tras el cambio de estrategia en el tratamiento con corticoides, administración de bajas dosis frente a altas dosis.

Métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo observacional en el que se seleccionaron pacientes COVID-19 confirmado con indicación de inicio de tratamiento con corticoides. Para estudiar la asociación entre el tipo de corticoide utilizado y el ingreso en UCI, se construyó un modelo de regresión logística binaria en el que se incluyeron variables que podrían causar confusión o influir en la respuesta: sexo, edad, comorbilidades y datos analíticos.

Resultados: De 190 pacientes ingresados, 127 se incluyeron en el estudio. En ambos grupos los pacientes recibieron un mínimo de dos dosis de corticoides durante el ingreso. El 12,4% (12/97) de los pacientes que recibieron metilprednisolona (altas dosis) ingresaron posteriormente en UCI, frente al 30,0% (9/30) de los pacientes que recibieron dexametasona (bajas dosis). En el modelo de regresión logística construido permanecieron como factores predictivos de ingreso en UCI el tipo de corticoide (dexametasona a bajas dosis) ($p=0,002$), el sexo masculino ($p=0,023$), edad superior a 50 años ($p=0,014$) y nivel de IL-6 >70 pg/mL ($p=0,004$).

Conclusiones: En la población estudiada de pacientes hospitalizados por COVID-19, el uso de metilprednisolona a altas dosis se asocia a una menor tasa de ingreso en UCI que dexametasona a bajas dosis.

Palabras clave: **SARS-Cov-2, COVID-19, corticoides, UCI.**

High-dose versus low-dose corticosteroid treatment strategy in hospitalized COVID-19 patients: effect on the ICU admission rate

SUMMARY

Objective: COVID-19 is associated with lung damage and a high mortality rate in hospitalized patients. Corticoids may reduce the progression to respiratory failure and death. Our objective is to assess the effect on the ICU admission rate after the change in strategy in the treatment with corticosteroids, administration of low doses versus high doses.

Methods: A retrospective observational study was designed. Confirmed COVID-19 patients with an indication to start

treatment with corticosteroids were selected. To study the association between the type of corticosteroid used and admission to the ICU, a binary logistic regression model was constructed. This model included variables that could cause confusion or influence the response: sex, age, comorbidities, and analytical data.

Results: From 190 admitted patients, 127 were included in the study. In both groups, patients received a minimum of two doses of corticosteroids during ad-

mission. 12.4% (12/97) of the patients who received methylprednisolone (high doses) were subsequently admitted to the ICU, compared to 30.0% (9/30) of the patients who received dexamethasone (low doses). In the logistic regression model constructed, the type of corticosteroid (low-dose dexamethasone) ($p=0.002$), male sex ($p=0.023$), age over 50 years ($p=0.014$) and IL-6 level >70 pg/mL ($p=0.004$) remained as predictive factors for admission to the ICU.

Conclusions: In the studied population of patients hospitalized for COVID-19, the use of high-dose methylprednisolone is associated with a lower rate of admission to the ICU than low-dose dexamethasone.

Key words: **SARS-Cov-2, COVID-19, corticoids, ICU.**

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se detectó en la ciudad china de Wuhan un brote de neumonía por un nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo) por su relación genética con el coronavirus responsable del brote de SARS de 2003¹. La enfermedad causada por este virus fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19, por sus siglas del inglés Coronavirus Disease 2019. En apenas unos meses, se había extendido globalmente, declarándose pandemia el 11 de marzo de 2020².

La gran mayoría de pacientes con COVID-19 son asintomáticos o presentan sintomatología leve como tos, fiebre, fatiga o mialgias, principalmente, precisando únicamente de tratamiento sintomático mediante analgésicos y antipiréticos. Sin embargo, entre un 10-15% de los pacientes infectados presentan cuadros respiratorios graves desarrollando una insuficiencia respiratoria hipoxémica que requiere ingreso hospitalario para soporte ventilatorio. Un 3-5% de los pacientes contagiados requerirán ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)³.

Con la información que se dispone hasta el momento, se han distinguido dos fases en el desarrollo de la enfermedad. En la fase inicial, se produce una respuesta específica del sistema inmunitario, cuyo objetivo es, eliminar el virus y detener su reproducción. Sin embargo, si el organismo no es capaz de detener este proceso, se produce una respuesta inflamatoria grave, desencadenando una liberación masiva de citoquinas⁴. La elevación de los marcadores inflamatorios induce fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, reducción de la saturación de oxígeno (SatO₂) y lesiones sistémicas, desarrollando síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)⁵. Los niveles elevados de citoquinas inflamatorias se han asociado a mayor gravedad y peor pronóstico⁶, siendo el SDRA la principal causa de muerte en los pacientes con COVID-19⁷.

Debido a la hiperinflamación en la segunda fase de la enfermedad, varios estudios han evidenciado que los corticoides podrían ser útiles en el tratamiento de esta patología^{5,8,9}.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico aleatorizado RECOVERY, donde se ha estudiado el tratamiento con dexametasona. En este ensayo, más de 2.000 pacientes fueron tratados con dexametasona con una pauta de 6 mg una vez al día y se compararon con más de 4.000 pacientes que recibieron tratamiento habitual. Los resultados preliminares mostraron que la dexametasona reduce la mortalidad en una tercera parte en los pacientes con ventilación mecánica y en una quinta parte en los pacientes que sólo reciben oxígeno¹⁰.

Con esta nueva evidencia, la dexametasona fue la estrategia de tratamiento corticoide utilizada en el centro donde se desarrolló el trabajo que se presenta, iniciándose con dosis de 6 mg/día vía intravenosa (IV) o vía oral (VO) durante 10 días. Si se producía empeoramiento clínico, se intensificaba la terapia a dexametasona 8 mg c/8h IV.

Durante el periodo de estudio, debido a la experiencia del centro en el uso de corticoides en los primeros meses de la pandemia, se realizó un cambio de estrategia en el protocolo del hospital al no obtener aparentemente los resultados esperados. La nueva estrategia terapéutica utilizada, fue iniciar el tratamiento con corticoides a dosis altas y, tras esto, desescalar a dosis más bajas según criterio médico. En este caso se consideró la metilprednisolona como primera opción terapéutica, ya que fue el corticoide utili-

zado en la primera etapa de la pandemia con muy buenos resultados, iniciando el tratamiento con una pauta de 125-250 mg/día IV durante 3 días⁵. Posteriormente, se realizaba la desescalada a metilprednisolona bajas dosis con pauta de 40 mg c/12h. A los pacientes que ingresaban con clínica leve, se les administró directamente metilprednisolona a bajas dosis.

La COVID-19 sigue siendo una enfermedad poco conocida, dada su reciente aparición, y su tratamiento está en continua evolución. Por ello, resulta imprescindible continuar investigando acerca del comportamiento de esta enfermedad y de las posibles opciones farmacoterapéuticas.

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia del cambio de estrategia de la terapia de corticoides, de una estrategia de bajas dosis a una de alta dosis, en la tasa de ingreso en UCI de pacientes hospitalizados por COVID.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo observacional para evaluar el efecto sobre la tasa de ingreso en la UCI tras el cambio en la estrategia de la terapia con corticoides recogida en el protocolo de tratamiento de pacientes COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel. El estudio se llevó a cabo del 17 de agosto al 1 de noviembre de 2020 y se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 moderada-grave que requirieron ingreso hospitalario y en los que estaba indicado el inicio de terapia con corticoides.

Se consideraron criterios de exclusión aquellos pacientes que no requirieron inicio de tratamiento con corticoides, pacientes que ingresaron directamente en la UCI procedentes del Servicio de Urgencias y los pacientes que habían recibido una única dosis de corticoide previa al ingreso en UCI. Los pacientes en los que no fue posible el seguimiento por ingreso procedente de otro hospital, los no intensivos y las mujeres embarazadas también fueron excluidos del estudio.

El diagnóstico de COVID-19 se confirmó con la identificación de SARS-CoV-2 en al menos una muestra de exudado nasofaríngeo a través de la técnica analítica RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa).

El manejo farmacoterapéutico de los pacientes diagnosticados de COVID-19 se realizó mediante el seguimiento del protocolo del propio hospital, previamente consensuado por los servicios de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas), Medicina Intensiva, Farmacia Hospitalaria, Neumología y Pediatría. En este protocolo se definían los criterios de ingreso hospitalario indicativos de enfermedad moderada-grave: presencia de síntomas respiratorios y disnea, SatO₂ <94% o pacientes leves de alto riesgo [edad ≥60 años o con comorbilidades (diabetes mellitus (DM), hipertensión, EPOC, enfermedad cardiovascular, hepatopatías, neoplasias, inmunosupresión, entre otros)] sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. Del mismo modo, también estaban definidos los criterios de inicio de tratamiento con corticoides: pacientes graves con necesidad de ventilación mecánica o de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO de sus siglas en inglés) o necesitar oxigenoterapia, especialmente si llevan más de 7 días desde el inicio de los síntomas.

La recogida de los datos clínicos y demográficos de todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó mediante la consulta de la historia clínica informatizada a través del programa Orion Clinic®. Se realizó un seguimiento de todos los pacientes desde el ingreso hasta el alta hospitalaria o exitus.

Los datos recogidos fueron: datos demográficos [edad, sexo, y comorbilidades (DM, hipertensión, obesidad y dislipemia)] y datos analíticos [proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, dímeros D, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina e interleukina-6 (IL-6)] previos al inicio del tratamiento con corticoides. Además de estos, se recogieron datos sobre la duración de la estancia hospitalaria, necesidad de ingreso en UCI y duración del ingreso en esta unidad, así como, todos los fármacos recibidos para el tratamiento de la enfermedad incluidos en el protocolo, tanto la terapia corticoidea (dexametasona o metilprednisolona), como la profilaxis tromboembólica, la utilización de antibióticos y la administración de tocilizumab, anakinra o remdesivir.

La variable principal del estudio fue la tasa de ingreso en UCI tras el cambio de estrategia en la terapia con corticoides realizada en el protocolo del centro.

Se establecieron dos grupos de estudio comparándose los pacientes tratados inicialmente con dosis bajas de corticoides (dexametasona 6 mg/24h) frente al grupo de pacientes que recibieron dosis altas (metilprednisolona 125-250 mg /24h) al inicio del tratamiento corticoide.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS Statistics® considerando siempre un umbral de significación estadística p -valor $<0,05$. Las variables cuantitativas se resumieron mediante la media (intervalo de confianza de 95%) o me-

diana (rango intercuartílico, RIQ) según procedió a la distribución de los datos y las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas. Para estudiar la asociación entre el tipo de terapia corticoide utilizada y el ingreso en UCI se construyó un modelo de regresión logística binaria en el que se incluyeron las siguientes variables que podrían causar confusión o bien influir en la respuesta: sexo, edad, comorbilidades (DM, hipertensión, dislipemia) y datos analíticos (PCR, fibrinógeno, dímeros D, LDH, ferritina e IL-6). Para la introducción en el modelo, las variables cuantitativas se categorizaron en función del mejor punto de corte obtenido para el ingreso en UCI derivado de la correspondiente curva ROC.

RESULTADOS

En el periodo de estudio (15-agosto-2020 al 01-noviembre-2020), 190 pacientes ingresaron por COVID-19. De estos, un total de 127 pacientes (66,84%) se incluyeron en el presente estudio. Los motivos de exclusión de los pacientes restantes se encuentran detallados en la tabla 1.

Las características basales de los pacientes incluidos se encuentran recogidas en la tabla 2. La mediana de edad de los pacientes fue de 61,29 años (RIQ=49,31-79,75) años. Del total de pacientes, el 7,90% (n=10) fueron exitus durante el periodo que duró el estudio.

Tabla 1. Motivos de exclusión del estudio de los pacientes ingresados por COVID-19 durante el periodo de estudio

Criterios de exclusión	Frecuencia
Pacientes sin tratamiento con corticoides	49,21% (31)
Ingreso en UCI directamente desde el Servicio de Urgencias	28,57% (18)
Una única dosis de corticoides previa al ingreso en UCI	12,70% (8)
No candidatos a UCI	4,76% (3)
Imposibilidad de seguimiento por ingreso desde otro centro	3,17% (2)
Mujeres en estado gestacional	1,59% (1)

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del corticoide administrado

	Metilprednisolona (n=97)	Dexametasona (n=30)
Edad, mediana (RIQ)	61,29 (49,31-79,75)	52,63 (38,62-63,96)
Sexo femenino, % (n)	38,14 (37/97)	26,67 (8/30)
Patologías previas, % (n)		
Diabetes tipo 2	17,53 (17/97)	20,00 (6/30)
Hipertensión	44,33 (43/97)	23,33 (7/30)
Obesidad	27,84 (27/97)	23,33 (7/30)
Dislipemia	24,74 (24/97)	26,60 (8/30)
Datos analíticos basales, mediana (RIQ)		
Dímero D	660,00 (390,00-1680,00)	515,00 (285,00-850,00)
PCR	66,00 (26,25-109,50)	53,50 (24,00-99,75)
Ferritina	449,00 (297,00-764,00)	569,00 (274,50-1284,00)
Fibrinógeno	535,00 (444,00-611,00)	585,00 (427,00-678,00)
LDH	573,00 (451,50-70,75)	563,50 (447,25-611,50)
Interleukina 6	33,00 (16,60-68,05)	22,00 (15,00-41,00)
Otros tratamientos para el COVID-19, % (n)		
Antibiótico	93,81 (91/97)	96,67 (29/30)
Heparinas bajo peso molecular	89,69 (87/97)	86,67 (26/30)

Tabla 3. Otros tratamientos antiinflamatorios para la enfermedad por COVID-19

Medicamento, % (n)	Metilprednisolona (n=97)	Dexametasona (n=30)
Tocilizumab	13,40 (13/97)	13,33 (4/30)
Remdesivir	1,03 (1/97)	3,33 (1/30)
Anakinra	0	0

Tabla 4. Factores predictivos de ingreso en UCI

Variable	OR	(IC95%)	p
Tipo de corticoide*	12,83	(2,47-66,67)	0,002
Edad >50 años	9,11	(1,56-53,39)	0,014
Sexo femenino	0,13	(0,02-0,75)	0,023
IL-6 >70 pg/mL	10,27	(2,14-49,34)	0,004

*: dexametasona frente a metilprednisolona.

Se utilizó tocilizumab en un pequeño número de pacientes (Tabla 3) en ambos grupos del estudio ante empeoramiento clínico y tras no responder a terapia con corticoides. Anakinra, otra de las opciones de terapia biológica incluidas en el protocolo del centro, no fue utilizado en ninguno de los pacientes incluidos durante el periodo de estudio, a pesar de estar contemplada su utilización.

En ambos grupos los pacientes recibieron un mínimo de dos dosis de corticoides durante el ingreso.

El 12,4% (12/97) de los pacientes que recibieron metilprednisolona ingresaron posteriormente en UCI, frente al 30,0% (9/30) de los pacientes que recibieron dexametasona.

En el modelo de regresión logística construido permanecieron como factores predictivos de ingreso en UCI, la terapia con corticoide (utilización de dexametasona), el sexo, una edad superior a 50 años y un nivel de IL-6 >70 pg/mL. Los resultados de este modelo se muestran en la tabla 4.

DISCUSIÓN

El ensayo RECOVERY comparó la administración de 6 mg/día de dexametasona durante 10 días con la atención habitual en 6.425 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. La supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes tratados con dexametasona, especialmente en el subgrupo de 1.007 pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva¹⁰. Como resultado de los hallazgos de RECOVERY, dos ensayos adicionales de corticoides, centrados en pacientes de UCI, se detuvieron prematuramente después de la inclusión^{11,12}.

La evidencia actual sobre los principios farmacológicos que guían la administración de corticoides en el SDRA es escasa. Esta escasez de información puede haber dado lugar a la heterogeneidad de los protocolos de tratamiento y a una mala interpretación de los resultados disponibles.

Los corticoides son compuestos agonistas que se unen al receptor glucocorticoides (GR) produciendo su respuesta farmacológica. La eficacia clínica depende de la magnitud y la duración de la exposición al GR.

La terapia con corticoides tiene como objetivo apoyar la función reguladora central del receptor de glucocorticoides activado (GC-GR) durante el desarrollo y la resolución de la enfermedad. La respuesta inmune desregulada observada

en COVID-19 es cualitativamente similar a la del SDRA multifactorial¹³.

En los pacientes con COVID-19 grave, la expresión del GR en las células mieloides de lavado broncoalveolar está relacionada negativamente con la inflamación neutrófila del pulmón y la gravedad de los síntomas¹⁴.

Los corticoides atraviesan la membrana celular bifosfolípida por su composición lipofílica y se unen al GR en el citoplasma. Una vez activado, se reconocen dos vías en el mecanismo de acción: genómica y no genómica.

En el mecanismo genómico, el GR sufre un cambio conformacional, se activa y traslada al núcleo donde activa o inactiva la transcripción de genes por medio de elementos de respuesta del corticoides.

Parte de los efectos antiinflamatorios se deben a este mecanismo genómico de "transrepresión", donde el GR unido a su ligando interfiere con la activación de factores de transcripción, producción de citocinas proinflamatorias y factores para maduración leucocitaria. Se habla de "transactivación" al efecto de incrementar la síntesis de moléculas antiinflamatorias. Es importante recalcar que este mecanismo tarda de horas a días en presentarse^{15,16}.

Los efectos genómicos suelen predominar a dosis bajas de corticoides.

Los mecanismos no genómicos son inmediatos (segundos o minutos), resultado de interacciones físico-químicas. Se deben a la activación de cascadas de señalización intracelular mediadas por quinasas con efecto antiinflamatorio. Las rápidas acciones no genómicas incluyen la regulación antiinflamatoria, por ejemplo, la inhibición de la degranulación de los neutrófilos y la producción de aniones superóxido macrófagos, y la regulación vasomotora, por ejemplo, la potenciación de la respuesta sistémica a la norepinefrina y la inducción local de óxido nítrico endotelial.

Los efectos no genómicos generalmente se desencadenan en dosis sustancialmente más altas que los efectos genómicos y se intensifican en línea con la dosis creciente hasta estabilizarse con la terapia de dosis alta¹⁷.

Los pulsos de dosis altas de corticoesteroides han sido ampliamente utilizados en España en la primera parte de la pandemia, pero no en otros países para el tratamiento de COVID-19, por lo que la evidencia publicada es escasa.

El fundamento de su uso es detener el proceso de inflamación sistémica¹⁸ que se desarrolla en algunos pacientes con COVID-19 grave. Algunos estudios^{5,19,20}, ya han descrito los efectos positivos de pulsos de corticoesteroides sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave.

Se eligió como variable la tasa de ingresos en UCI, ya que el espacio en las unidades de atención intensiva es limitado, y la saturación de estas unidades se transformaría en una peor atención sanitaria y un posible aumento en la mortalidad.

El porcentaje de pacientes COVID que requieren ingreso en la UCI entre los hospitalizados varía según los estudios publicados; del 23-35% según datos del Center for Disease Control and Prevention del gobierno de Estados Unidos, a un 9,3% según la Sociedad Española de Medicina Interna del Registro SEMI-COVID-19²¹, un 16% en Italia²² y 17% según una cohorte británica²³.

Debido a los resultados obtenidos en la tasa de ingreso en UCI con la estrategia de corticoides a dosis bajas (30% de los pacientes hospitalizados), se planteó la hipótesis de que el efecto de la estrategia de corticosteroides con dosis altas pudiera ser mejor que la estrategia de baja dosis, ya que en la primera opción los corticoides actúan en diferentes vías (genómicas vs. no genómicas) sumando ambos efectos.

En este estudio, se encuentra una mejora significativa en la tasa de ingreso en UCI de los pacientes tratados con la estrategia de alta dosis de corticoesteroides (metilprednisolona) frente a los pacientes tratados con la estrategia de baja dosis de corticoesteroides (dexametasona).

Además de la terapia con corticoide (utilización de dexametasona), en el modelo de regresión logística construido se detectaron otros factores predictivos de ingreso en UCI como el sexo masculino, una edad superior a 50 años y un nivel de IL-6 >70 pg/mL, tal y como era esperable.

Entre las principales limitaciones de este estudio se encuentran su diseño observacional retrospectivo, el bajo número de pacientes incluidos y el hecho de que la variable principal sea una variable de proceso (ingreso en una unidad de cuidados intensivos), lo cual dificulta la obtención de unas conclusiones sólidas acerca del mayor beneficio de la utilización de dosis altas de corticoesteroides (metilprednisolona) frente a dosis bajas (dexametasona).

CONCLUSIONES

La estrategia de dosis alta de corticoesteroides se presenta como una mejor opción para el tratamiento de la COVID-19 grave que las dosis bajas, dadas las bases biológicas expuestas y los resultados obtenidos en este estudio en el que la tasa de ingreso en UCI fue menor. Esta hipótesis debe ser confirmada en estudios prospectivos aleatorios con un número mayor de pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
- WHO. Los nombres de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y del virus que la causa [Internet]. 2020. [citado 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

- CDC Weekly C. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020;2:113-22.
- 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.* 2020;14:971-8.
- Edalatifard 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.* 2020;
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43.
- Zobi IC, Héault B. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. 2018;6:1-32.
- RECOVERY Collaborative group, Horby P, Lim W, Emberson J, Mafham M, Bell J, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;1-11.
- 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 - J Am Med Assoc.* 2020;324:1307-16.
- Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voirot 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 - J Am Med Assoc.* 2020;324:1298-306.
- Azkar AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Vol. 75, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020. 1564-1581 p.
- Park JH, Lee HK. Re-analysis of Single Cell Transcriptome Reveals That the NR3C1-CXCL8-Neutrophil Axis Determines the Severity of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1-9.
- Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: Rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009;136:1631-43.
- Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017;43:1781-92.
- Buttgereit F, Da Silva JPA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:718-22.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
- Ruiz-Irastorza G, Pijoan JJ, Bereciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One.* 2020;15:1-17.
- Callejas Rubio JL, Luna del Castillo J de D, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc).* 2020;155:159-61.
- Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C, et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9:3488.
- Grasselli G, Pesenti A, Ceconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323:1545-6.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:1-12.