

Journal Pre-proof



De Los Pulsos De Corticoides En Pacientes Con Síndrome De Liberación De Citoquinas Inducido Por Infección Por Sars-Cov-2

José Luis Callejas Rubio Juan de Dios Luna del Castillo Javier de la Hera Fernández Emilio Guirao Arrabal Manuel Colmenero Ruiz Norberto Ortego Centeno

PII: S0025-7753(20)30283-9
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medcli.2020.04.018>
Reference: MEDCLI 5197
To appear in: *Medicina Clinica*
Received Date: 10 April 2020
Accepted Date: 23 April 2020

Please cite this article as: Luis Callejas Rubio J, de Dios Luna del Castillo J, de la Hera Fernández J, Arrabal EG, Ruiz MC, Centeno NO, De Los Pulsos De Corticoides En Pacientes Con Síndrome De Liberación De Citoquinas Inducido Por Infección Por Sars-Cov-2, *Medicina Clinica* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.018>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Título: EFICACIA DE LOS PULSOS DE CORTICOIDES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS INDUCIDO POR INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Title: EFFECTIVENESS OF CORTICOID PULSES IN PATIENTS WITH CYTOKINE STORM SYNDROME INDUCED BY SARS-CoV-2 INFECTION

AUTORES

- José Luis Callejas Rubio^a
- Juan de Dios Luna del Castillo^b
- Javier de la Hera Fernández^c
- Emilio Guirao Arrabal^d
- Manuel Colmenero Ruiz^e
- Norberto Ortego Centeno^a

FILIACIONES DE LOS AUTORES

- ^aUnidad de Enfermedades Sistémicas. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. España
- ^bDepartamento de Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada. España
- ^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. España
- ^d Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. España
- ^e Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada. España

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

- Jose Luis Callejas Rubio
- Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada
- Av. de la Investigación, s/n, 18016 Granada

jlcallega@telefonica.net

Introducción: el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es una complicación grave de los pacientes COVID-19. La base del tratamiento es tocilizumab. El uso de glucocorticoides (GC) es controvertido. En otros SLC muy parecidos, como son el síndrome de activación macrófaga (SAM) y el síndrome hemofagocítico (SHF) los corticoides fundamentales. Nuestro objetivo es evaluar la eficacia de los GC en el SLC por COVID-19.

Pacientes: incluimos 92 pacientes con SLC por COVID-19 que recibieron GC, GC y tocilizumab y sólo tocilizumab. Determinamos marcadores de SLC. Evaluamos mortalidad, intubación y una variable combinada.

Resultados: en todos los casos los porcentajes de eventos fueron menores en el grupo de pacientes en los que se administraron GC. Las razones de riesgo de las variables finales de los grupos con GC frente al grupo en el que se administró sólo tocilizumab fue menor conforme se consideraron los GC, con significación estadística para la supervivencia.

Discusión: el uso precoz de pulsos de GC puede controlar el SLC, con un menor requerimiento de uso de tocilizumab y una disminución de eventos como la intubación y muerte.

Introduction: cytokine storm syndrome (CSS) is a serious complication of COVID-19 patients. Treatment is tocilizumab. The use of glucocorticoids (GC) is controversial. In other very similar CSS,

such as macrophage activation syndrome (MAS) and hemophagocytic syndrome (HFS), the main treatment are corticosteroids. Our objective is to evaluate the efficacy of GC in the CSS by COVID-19.

Patients: we included 92 patients with CSS associated to COVID-19 who received GC, GC, and tocilizumab and only tocilizumab. We determine CSS markers. We evaluated mortality, intubation, and a combined variable.

Results: in all cases the percentages of events were lower in the group of patients with GC was administered. The hazard ratio of the final variables with GC versus the group in which only tocilizumab was administered was lower as CGs were considered, with statistical significance for survival.

Discussion: the early use of GC pulses could control SLC, with a lower requirement to use tocilizumab and a decrease in events such as intubation and death.

PALABRAS CLAVE

- coronavirus covid-19
- cytokine release syndrome
- cytokine storm síndrome

INTRODUCCIÓN

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es una complicación grave de la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19)^{1,2}. La base de su tratamiento es fundamentalmente tocilizumab, un anti IL-6³. El empleo de glucocorticoides (GC) es controvertido⁴⁻⁶. Sin embargo, en la fase de hiperinflamación podrían ser muy beneficiosos, como sucede en otras patologías en las que existe una tormenta de citoquinas muy parecida a la que acontece en COVID-19, como son el síndrome de activación macrófaga (SAM) y el síndrome hemofagocítico (SHF)^{7,8}.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la administración de pulsos de GC en pacientes que presentan un SLC por COVID-19.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo observacional en los Servicio de Medicina Interna e Intensivos. Se incluyeron pacientes ingresados con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR y que cumplían criterios de SLC definidos por: elevación de IL-6 >40 pg/mL y/o dos de los siguientes: ferritina >300 microg/L, dímeros-D >1 mg/L y/o triglicéridos >300 mg/dl. Clasificamos a los pacientes en tres grupos: 1) los que recibieron sólo pulsos de GC, 2) pulsos de GC y tocilizumab simultáneamente, y 3) exclusivamente tocilizumab. Se clasificaron los pulsos en 2 mg/kg/día durante 3 días, 250 mg/día durante 3 días y 500 mg/día durante 3 días. Determinamos los niveles séricos de ferritina, PCR y dímeros-D antes de su administración y durante el seguimiento, con intervalos de 24-72 horas siguiendo la práctica habitual. Se determinaron como variables resultado finales la supervivencia, la necesidad de intubación y una variable combinada de estas dos últimas. Todos los pacientes dieron su consentimiento para el tratamiento.

~~ANÁLISIS ESTADÍSTICO~~ (Incluimos el apartado del análisis estadístico en la sección de Pacientes y método)

Se describieron las variables fundamentales del estudio atendiendo a la distribución de frecuencias y a las medidas básicas de resumen numérico, media, desviación típica y rango. El análisis del tiempo hasta que ocurría cada una de las variables de respuesta se hizo mediante la estimación de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y las estimaciones de las razones de riesgos se hizo mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las comparaciones entre tratamientos y dentro de tratamientos entre instantes, se analizaron mediante

un modelo lineal mixto con comparaciones por parejas cuando resultó significativo. Se empleó Stata 14.1.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 92 pacientes. Las características basales se muestran en la tabla 1.

De los 92 pacientes, 60 (65,2%) recibieron sólo pulsos de GC, 23 (25%) pulsos asociados a tocilizumab y 9 (9,8%) sólo tocilizumab. Se produjeron 7 (7,6%) fallecimientos y 5 (5,6%) intubaciones, falleciendo 1 de los pacientes que requirió intubación. La variable combinada intubación/fallecimiento ocurrió en 11(12,4%) casos. La mediana de seguimiento de los pacientes fue 11 días.

En la tabla 2 figuran los porcentajes, por tratamientos, de presentación de cada una de las variables finales consideradas, así como la razón de riesgos de los tratamientos frente al tratamiento en el que no se incluyen GC. En todos los casos los porcentajes de eventos fueron menores en el grupo de pacientes en que se administraron GC, siendo el grupo de tratamiento combinado en el que se consiguió un menor porcentaje de eventos.

Con respecto a las razones de riesgo de las diferentes variables de desenlace de los grupos con GC frente al grupo en el que se administró sólo tocilizumab, se observó que el riesgo de cada uno de los eventos fue menor conforme se consideró el tratamiento con GC, alcanzándose significación estadística en el caso de la supervivencia y una tendencia, aunque sin alcanzar significación, tanto para la intubación como para la variable combinada.

En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier existió una tendencia a una menor necesidad de intubación, fallecimiento y de la variable combinada. Se observó claramente que no hubo un aumento de fallecimientos en el grupo de pacientes que recibieron GC.

La evolución de los marcadores bioquímicos fue muy variable. Los niveles medios de ferritina iniciales fueron 1238 microg/L en el grupo de GC y tocilizumab, 832 microg/L en el de GC y 1024 microg/L en el de tocilizumab, sin observar un descenso significativo en ninguno de los grupos al final del seguimiento. Se observó un descenso significativo en la PCR ya en la primera determinación tras el tratamiento, que se mantuvo hasta el final del seguimiento en los tres grupos. Los dímeros-D permanecieron elevados sin descensos significativos.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que, en los pacientes con SLC inducido por COVID-19, la asociación de pulsos de GC parece asociarse a un mejor pronóstico de la enfermedad, con una clara tendencia a una menor mortalidad y necesidad de intubación.

El papel de los GC en los pacientes con COVID-19 no está bien establecido. En la revisión realizada por Rusell *et al*⁴ sobre la lesión pulmonar inducida por diferentes virus incluidos SARS y MERS y en el estudio de Wang D *et al*⁵ no se observó ningún efecto beneficioso, incluso se relacionaron con un probable aumento de mortalidad. Por ello, el uso de GC no se han recomendado. Recientemente Wu C *et al*⁶, demostraron una disminución del riesgo de mortalidad en pacientes con distrés respiratorio que recibieron metilprednisolona.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido evaluar la eficacia de los GC en otra complicación muy grave del SARS-CoV-2 como es SLC. La elevación de la PCR y de la ferritina son dos datos característicos y claves para su diagnóstico. A diferencia del SHF que tiene unos criterios diagnósticos⁷ y un sistema de puntuación para estimar la probabilidad de padecerlo llamado HScore⁹, no existen unos criterios bien establecidos para la definición del SLC. Nosotros consideramos que un paciente lo presentaba ante la presencia de una IL-6 elevada y/o la combinación de 2 ó más alteraciones analíticas, con elevación fundamentalmente de los niveles de ferritina. Todos los pacientes incluidos cumplieron los criterios, con unas ferritinas muy elevadas. El

tratamiento del SHF, muchas veces asociado con procesos infecciosos⁷, y otras con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas, denominándose en este caso un SAM⁸, se fundamenta en dos pilares. Por un lado, el tratamiento etiológico, si lo hubiere, y por otro el tratamiento de la tormenta de citoquinas¹⁰. En todos los casos, los GC en dosis altas y principalmente en pulsos constituyen la base del tratamiento. En el caso de SLC por SARS-CoV-2 el tratamiento recomendado ha sido tocilizumab^{2,3}, un fármaco caro y de difícil acceso para todos los pacientes. El hecho de que los GC se hayan mostrado eficaces en un elevado número de pacientes puede permitir administrarlo como segunda opción para los que no respondan.

En nuestro estudio decidimos valorar la respuesta al tratamiento mediante dos variables clínicas de gran impacto como son la necesidad de intubación y la mortalidad; por ello, sólo incluimos los pacientes que fallecieron que habían recibido algunos de los brazos de tratamiento, y excluimos a aquéllos que ingresaron directamente para intubación. Observamos que en los pacientes que recibieron pulsos de GC, bien de forma aislada o bien asociados a tocilizumab, hubo una tendencia a la disminución de los eventos muerte, intubación y la combinación de ambas, siendo mayor en los casos de combinación de ambos fármacos. No encontramos diferencias entre las distintas dosis utilizadas, por lo que probablemente, la dosis menor de 2 mg/kg/día durante 3 días sea la dosis más recomendable.

El interés de nuestro estudio se basa en la aplicación de pulsos de GC, un tratamiento eficaz contrastado en otras patologías similares al SLC por SARS-CoV2, más económico y accesible a otros tratamientos experimentales empleados en esta patología como es tocilizumab, y que por diferentes motivos se ha desaconsejado, demostrando su beneficio clínico objetivo. Las limitaciones del estudio son el carácter retrospectivo, el tamaño muestral, el número reducido de eventos clínicos, y el corto período de seguimiento por lo que los resultados deben confirmarse con un ensayo clínico con una n mayor y un mayor tiempo de seguimiento.

CONCLUSIÓN (incluimos la conclusión en la discusión).

Concluimos que en pacientes con COVID-19 es fundamental la identificación precoz del síndrome de liberación de citoquinas y que, en caso de aparición, el uso precoz de pulsos de GC puede controlarlo, probablemente con un menor requerimiento de uso de tocilizumab y con una disminución de eventos como la intubación y muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-34. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
2. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020:102537. DOI: [10.1016/j.autrev.2020.102537](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537)
3. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, *et al*. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. DOI: [10.1016/j.clim.2020.108393](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393)
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473-5. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)

5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.2020;323(11):1061-9. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
6. 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. *Intern Med.* 2020. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994)
7. Skinner J, Yankey B, Shelton BK. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *AACN Adv Crit Care.* 2019 Summer;30(2):151-64. DOI: [10.4037/aacnacc2019463](https://doi.org/10.4037/aacnacc2019463)
8. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018;10:117-28. DOI: [10.2147/OARRR.S151013](https://doi.org/10.2147/OARRR.S151013)
9. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, *et al.* Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20. DOI: [10.1002/art.38690](https://doi.org/10.1002/art.38690)
10. Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM.* 2020. DOI: [10.1093/qjmed/hcaa011](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa011)

Tabla1: características de los pacientes

Variables	
Edad (años)	63,9 ±12,9 (32-88)
Hombre/mujer	58(63%)/34(37%)
Pulsos de GC durante 3 días	
- 2 mg/kg/d	30/82 (36,5%)
- 250 mg/d	27/82 (32,9%)
- 500 mg/d	26/82 (31,7%)

GC: glucocorticoides; mg/kg/d: miligramos por kilogramo de peso y día; mg/d: miligramos al día

Tabla 2. Frecuencias de las tres medidas de desenlace por tratamientos y razones de riesgo (HR) para los modelos de regresión de Cox de tiempo hasta el evento.

Tratamiento	Supervivencia		Intubación		Combinado	
	Fr/n (%)	HR (IC 95%) significación	Fr/n (%)	HR (IC 95%) significación	Fr/n (%)	HR (IC 95%) significación
Tocilizumab	1/9 (11,1)	1	1/6 (16,7)	1	1/6 (16,7)	1
Pulsos GC	5/60 (8,3)	0,064 (0,03;1,181) p= 0,065	3/60 (5)	0,28 (0,019;4,19) p= 0,356	8/60 (13,3)	0,339 (0,032;3,64) p=0,372
Pulsos GC y tocilizumab	1/23 (4,4)	0,02 (0,0004;0,835) p= 0,040	1 (4,4)	0,24 (0,009;6,261) p= 0,391	2/23 (8,7)	0,175 (0,011;2,827) p= 0,219

Fr/n: frecuencias por desenlace. HR: Hazard ratio (razón de riesgos) estimada mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox. IC intervalo de confianza