

USO DE METILPREDNISOLONA COMO RESCATE EN PACIENTES COVID-19 CON USO INADECUADO DE DEXAMETASONA

USE OF METHYLPREDNISOLONE AS RESCUE IN COVID-19 PATIENTS WITH INAPPROPRIATE USE OF DEXAMETHASONE

Luis Enrique Núñez Moscoso (1,2,3,4)
Josselyn Bernal Urday (5)

- 1 - Servicio de Emergencia, Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” EsSalud, Arequipa
2 - Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín
3 - Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres filial Sur
4 - Facultad de Medicina, Universidad Continental
5 - Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” EsSalud, Arequipa

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el uso de metilprednisolona a dosis de 80 mg cada 12 horas endovenosa por 3 días en pacientes COVID-19 en donde se usó previamente dexametasona 6 mg cada 24 horas vía endovenosa sin indicación según el estudio RECOVERY (pacientes sin soporte ventilatorio) en mortalidad a 28 días y recuperación de la función ventilatoria.
Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 diagnosticado por prueba antigénica en los cuales se utilizó dexametasona 6mg cada 24 horas por vía endovenosa sin indicación según el estudio RECOVERY. En dichos pacientes se utilizó como medicamento de rescate metilprednisolona 80 mg cada 12 horas vía endovenosa por 3 días además de terapia convencional de soporte para la época. Se evaluó además mortalidad a los 28 días y recuperación de la función ventilatoria.
Resultados: De los 10 pacientes 5 fueron de sexo masculino y 5 de sexo femenino con una media de edad de 57,8 +- 11 años. Todos los pacientes recibieron previamente a la intervención dexametasona 6 mg cada 24 horas vía endovenosa por un promedio de 3,9 días. La saturación de oxígeno disminuyó en el período de mal uso de dexametasona de un promedio de 92,6% a 83,4%. El promedio del porcentaje de afectación pulmonar luego del tratamiento inadecuado con dexametasona fue de 49,5% en promedio. El uso de oxígeno en dicho momento fue de 12,2 litros por minuto por mascarador reservorio en promedio. Se utilizó metilprednisolona 80 mg cada 12 horas vía endovenosa por 3 días como terapia de rescate, luego de lo cual se pudo observar estabilización en el consumo de oxígeno. El tiempo promedio de destete del tratamiento con oxígeno fue de 21,5 días. Se evaluó la mortalidad a 28 días en la serie en mención, la que fue de 0%.
Conclusiones: Si bien es cierto se han encontrado beneficios en el uso de metilprednisolona como rescate en pacientes COVID-19, es menester de estudios prospectivos debidamente diseñados establecer con certeza el beneficio aquí esbozado, definiendo claros criterios de inclusión, formas de tratamiento, dosis y tiempo de este.

Palabras clave: metilprednisolona, COVID 19, dexametasona, soporte oxigenatorio

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of methylprednisolone at a dose of 80 mg intravenously every 12 hours for 3 days in COVID-19 patients where dexamethasone 6mg intravenously was previously used without indication according to the RECOVERY study (patients without ventilatory support) in mortality at 28 days and recovery of ventilatory function.
Material and Methods: A descriptive and retrospective study of patients older than 18 years with COVID-19 diagnosed by the antigenic test was carried out, in whom dexamethasone 6mg was used intravenously every 24 hours without indication according to the RECOVERY study. In these patients, methylprednisolone 80 mg every 12 hours was used intravenously for 3 days as well as a conventional support therapy for the time. Mortality at 28 days and recovery of ventilatory function were also evaluated.
Results: Of the 10 patients, 5 were male and 5 were female with a mean age of 57.8 +- 11 years. All patients received intravenous dexamethasone 6 mg every 24 hours prior to the intervention for an average of 3.9 days. Oxygen saturation decreased in the period of dexamethasone misuse from an average of 92.6% to 83.4%. The average percentage of lung involvement after inadequate treatment with dexamethasone was 49.5% on average. Oxygen use at that time was 12.2 liters per minute per reservoir mask on average. Methylprednisolone 80 mg was used intravenously every 12 hours for 3 days as rescue therapy, after which stabilization in oxygen consumption could be observed. The mean weaning time from oxygen treatment was 21.5 days. Mortality at 28 days was evaluated in these series, which was 0%.
Conclusions: Although it is true that benefits have been found in the use of methylprednisolone as rescue in COVID-19 patients, it is necessary to carry out properly designed prospective studies to establish with certainty the benefit outlined here, defining clear inclusion criteria, forms of treatment, doses and time of this.

Keywords: methylprednisolone, COVID-19, dexamethasone, oxygen support

INTRODUCCIÓN

La pandemia asociada a la infección por SARS-CoV-2 que inició en China a fines del año 2019 (1) extendiéndose rápidamente por todo el mundo en los siguientes meses generó mucha incertidumbre en muchos aspectos relacionados, por ejemplo: modo de transmisión, factores de riesgo e indudablemente tratamiento del proceso agudo (2,3). Durante los primeros meses del año 2020 se intensificó el estudio de la terapéutica para poder evitar el desarrollo progresivo de la enfermedad pulmonar, situación que generaba mucha morbilidad y mortalidad (4). Se proponían varios esquemas de tratamiento que incluían antivirales, antipalúdicos, ciertos antibióticos, antiparasitarios, esteroides, etc. Sin resultados claros (5). Fue hasta mediados del año 2020 que se presentaron los datos del estudio RECOVERY sobre el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID – 19 (6), donde en aquellos pacientes que utilizaban oxígeno o estaban en ventilación mecánica se evidenció una mejora sustancial en la mortalidad a 28 días, a diferencia de aquellos pacientes en donde no se utilizaba soporte ventilatorio. Este estudio importante generó mucha expectativa en la aplicabilidad de los esteroides, lo que llevó lamentablemente en nuestra localidad a un abuso y mal uso de estos.

Presentamos una serie de pacientes que fueron tratados previamente con esteroides sin indicación terapéutica (no utilizaban oxígeno o alguna forma de soporte ventilatorio) en los cuales notamos deterioro severo en su estado de salud. En este grupo se utilizó como rescate metilprednisolona 80 mg cada 12 horas por tres días aunado al manejo de soporte convencional para la época.

El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de metilprednisolona a dosis de 80 mg cada 12 horas endovenosa por 3 días en pacientes COVID-19 en donde se usó previamente dexametasona 6 mg cada 24 horas vía endovenosa sin indicación según el estudio RECOVERY (pacientes sin soporte ventilatorio) en mortalidad a 28 días y recuperación de la función ventilatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes mayores de 18 años con COVID-19 diagnosticado por prueba antigénica en los cuales se utilizó dexametasona 6mg cada 24 horas por vía endovenosa sin requerimiento previo de soporte ventilatorio, donde se pudo evidenciar empeoramiento de los parámetros clínicos y laboratoriales. En dichos pacientes se utilizó como medicamento de rescate metilprednisolona 80 mg cada 12 horas vía endovenosa por 3 días aunado a terapia convencional de soporte para la época. Se evaluó además mortalidad a los 28 días y recuperación de la función ventilatoria.

La recolección de datos se hizo durante el período del 1º de octubre al 30 de noviembre del año 2020, se utilizó una ficha de recolección de datos, se tomó en consideración aquellos pacientes que aceptaron participar en la serie de casos. Se trató de tener una relativa homogeneidad en los datos presentados.

RESULTADOS

De los 10 pacientes 5 fueron de sexo masculino y 5 de sexo femenino con una media de edad de 57,8 +- 11 años. 4 pacientes no tenían antecedentes patológicos conocidos (Tabla 1).

TABLA 1: PACIENTES ANTES DEL INICIO DE DEXAMETASONA

Paciente	Sexo	T. Síntom Edad as	P. Antigé nica	Uso de Esteroi des	Sat. inicio (0,21)	Comorbil idad
Paciente 1	Femenino	64 5 días	Positiv a	4 días	93%	Ninguna
Paciente 2	Masculino	54 4 días	Positiv a	3 días	94%	HTA
Paciente 3	Masculino	60 4 días	Positiv a	3 días	93%	HTA
Paciente 4	Femenino	47 3 días	Positiv a	3 días	92%	Obesidad
Paciente 5	Femenino	69 5 días	Positiv a	4 días	93%	Diabetes
Paciente 6	Masculino	65 6 días	Positiv a	4 días	92%	Obesidad
Paciente 7	Masculino	68 4 días	Positiv a	5 días	91%	Ninguna
Paciente 8	Masculino	48 5 días	Positiv a	4 días	93%	Ninguna
Paciente 9	Femenino	50 5 días	Positiv a	5 días	93%	Obesidad
Paciente 10	Femenino	53 4 días	Positiv a	4 días	92%	Ninguna

Todos los pacientes recibieron previamente a la intervención dexametasona 6mg cada 24h vía endovenosa por un promedio de 3,9 días. El tiempo promedio de inicio de síntomas fue de 4,5 días. La saturación de oxígeno disminuyó en el período de mal uso de dexametasona de un promedio de 92,6% a 83,4%. En este período se encontró una proteína c reactiva de 54,3 mg/l en promedio y un dímero D de 1,6 ug/ml en promedio. El promedio del porcentaje de afectación pulmonar luego del tratamiento inadecuado con dexametasona fue de 49,5% en promedio (Figuras 1, 2 y 3).



FIGURA 1: PACIENTE 1 ANTES DEL TRATAMIENTO



FIGURA 2: PACIENTE 4 ANTES DEL TRATAMIENTO



FIGURA 3: PACIENTE 8 ANTES DEL TRATAMIENTO

El uso de oxígeno en dicho momento fue de 12,2 litros por minuto por mascarera reservorio en promedio. Se utilizó metilprednisolona 80mg cada 12h vía endovenosa por 3 días como terapia de rescate, luego de lo cual se pudo observar estabilización en el consumo de oxígeno. El tiempo promedio de destete del tratamiento con oxígeno fue de 21,5 días (Tabla 2).

TABLA 2: SE DESCRIBE A LOS PACIENTES LUEGO DEL USO INADECUADO DE DEXAMETASONA, SE EVIDENCIA LA MEJORÍA LUEGO DE LA INDICACIÓN DE TERAPIA CON METILPREDNISOLONA A DOSIS INDICADA.

Paciente	Sat. luego Dexa	PCR	Dímero D	PaO2	% TEM	O2 máximo	Anticoagulación	Uso de ATB	Tiempo destete
Paciente 1	85%	54 mg/l	1.1 ug/ml	56 mmHg	45%	10 L/min	Si	No	15 días
Paciente 2	60	83% mg/l	1.8 ug/ml	64 mmHg	40%	10 L/min	Si	No	17 días
Paciente 3	48	83% mg/l	0.9 ug/ml	52 mmHg	40%	12 L/min	Si	No	20 días
Paciente 4	86	84% mg/l	3.2 ug/ml	47 mmHg	50%	Doble sistema	Si	No	50 días
Paciente 5	80%	86 mg/l	1.3 ug/ml	60 mmHg	70%	10 L/min	Si	Si	18 días
Paciente 6	56	85% mg/l	1.6 ug/ml	58 mmHg	45%	15 L/min	Si	No	21 días
Paciente 7	47	83% mg/l	2.0 mg/dl	68 mmHg	60%	15 L/min	Si	No	24 días
Paciente 8	44	84% mg/l	1.2 ug/ml	64 mmHg	40%	10 L/min	Si	No	18 días
Paciente 9	83%	46 mg/l	1.3 ug/ml	66 mmHg	45%	10 L/min	Si	No	16 días
Paciente 10	50	85% mg/l	1.6 ug/ml	68 mmHg	12	50% L/min	Si	No	16 días

El 100% de los pacientes de la serie utilizó anticoagulación con enoxaparina en un rango de 40 mg a 80 mg por vía subcutánea al día. Durante el período de seguimiento 1 paciente tuvo la necesidad de utilizar antibióticos. Se evaluó la mortalidad a 28 días en la serie en mención, la que fue de 0%.

DISCUSION

Al conocerse la infección por SARS-CoV-2, se asumió que el inicio clínico era expresión de la infección viral y el periodo post agudo era consecuencia de una desregulación del sistema inmunológico, más conocida como "tormenta de citoquinas" (2). La corticoterapia en fase aguda infecciosa demostró su utilidad en el estudio RECOVERY donde se describió una mejoría en la supervivencia con el uso de dexametasona en aquellos pacientes con requerimiento de algún tipo de asistencia respiratoria (6). Otros autores reportaron similares beneficios utilizando dosis mayores de metilprednisolona en fase aguda, en un rango de 250 mg a 1g por día (8,9,11). De todas formas, es actualmente el mal uso de dexametasona el que genera consecuencias deletéreas en los pacientes con COVID-19, incluso la muerte (10). A nuestro conocimiento no existe algún estudio en la región

sobre el uso de metilprednisolona como rescate en aquellos pacientes que evolucionan tórpidamente luego de una inadecuada e innecesaria terapéutica basada en dexametasona. Durante la pandemia pudimos observar y tratar pacientes en los cuales los parámetros ventilatorios decaían luego de un mal uso de dexametasona, lo que nos motivó a usar metilprednisolona 80 mg cada 12 horas vía endovenosa como medicamento de rescate en dichos pacientes aunado a la medicación con evidencia conocida a la época. El uso terapéutico de la metilprednisolona como medicamento de rescate se basó en su poder antiinflamatorio de acción rápida incluso a dosis bajas, sustentado por su acción por vía no genómica, lo que la hace una opción interesante como terapia de rescate (12,13). Si bien estos beneficios extrapolados al COVID-19 son de estudios en enfermedades autoinmunes sistémicas (14), al inicio de la pandemia se postuló las dosis bajas de metilprednisolona para el tratamiento de la fase pulmonar en estos pacientes. Los corticosteroides pueden alterar el fenómeno inflamatorio por la vía clásica genómica y a través de las vías no genómicas de inicio más rápido. Estas respuestas no genómicas requieren exposición a altas dosis de corticosteroides con una respuesta dependiente de la dosis (15). Los estudios in vitro muestran una mayor respuesta con metilprednisolona que la dexametasona. Cuando se usan corticosteroides para enfermedad pulmonar, por lo general se requieren dosis altas de esteroides para lograr un efecto directo sobre las proteínas asociadas a la membrana celular. En el contexto de una enfermedad pulmonar como el rechazo agudo del trasplante de pulmón, neumonitis por enfermedades autoinmunes o toxicidad asociada a drogas, la metilprednisolona, pero no la dexametasona ha sido el esteroide clínicamente preferido por sus efectos antiinflamatorios (16). Esta preferencia se apoya cuando se considera la vía antiinflamatoria y características de los diferentes corticoides. Además, el tratamiento con metilprednisolona durante un período más corto también puede minimizar los efectos secundarios sistémicos (17). En conjunto, altas dosis de metilprednisolona durante un corto período de tiempo podrían conferir mayores beneficios terapéuticos por su influencia en la vía inflamatoria y disminución del tiempo de exposición (18). En nuestro estudio encontramos un real beneficio del uso de metilprednisolona a dosis de 80 mg cada 12 horas endovenoso por tres días en aquellos pacientes donde hubo previamente un mal uso de dexametasona tanto en la estabilización de la función ventilatoria y requerimiento de oxígeno y en la mortalidad a 28 días. Existen algunos trabajos recientes sobre el uso de metilprednisolona en el manejo de pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a COVID (19,20), pero no como uso de rescate, de allí la importancia de esta serie. Este trabajo retrospectivo sobre una serie de casos tiene claras limitaciones: la falta de un grupo control y también la falta de aleatorización en el tratamiento indicado. La decisión sobre la dosis a utilizar fue definida por el propio médico tratante

analizando clínicamente cada caso en forma individual. Aun así, los resultados favorables descriptos en los pacientes permiten sugerir que el tratamiento planteado tendría un efecto beneficioso tanto clínico como radiográfico en pacientes con evolución tórpida de la neumonía grave por COVID-19.

Podemos concluir que, si bien es cierto se han encontrado beneficios en el uso de metilprednisolona como rescate en pacientes COVID-19, es menester de estudios prospectivos debidamente diseñados establecer con certeza el beneficio aquí esbozado, definiendo claros criterios de inclusión, formas de tratamiento, dosis y tiempo de este.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-33.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109:102433.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, 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; 180:934-943.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. Updated March 7, 2020.
6. Horby P, WS Lim WS, Emberson J, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2021; 384:693-704.
7. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA*. 2020;324(13):1292-1295.
8. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5:57.
9. Veronese N, Demurtas J, Yang L, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature. *Front Med* 2020; 7:170.
10. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust* 2020; 212:416-420.
11. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi, M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomized controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020; 56:2002808 <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-202>

12. Papamanoli A, Yoo J, Grewal P, et al. High dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020;56(6):2002808.
13. COVID-19 treatment guidelines: corticosteroids. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2020 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>.
14. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, et al. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3408–3417.
15. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):482-489.
16. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An observational Study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):799-806.
17. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:183-4. (In Chinese.)
18. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395:683-4.
19. Salvarani C, Massari M, Costantini M, et al. Intravenous methylprednisolone pulses in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2022; 60: 2200025.
20. Hong S, Wang H, Zhang Z, Quiao L. The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Steroids* 2022; 183: 109022.

Financiamiento Autofinanciado

Conflictos de interés Ninguno

Correspondencia lnunez10@hotmail.com
lnunezm@unsa.edu.pe

Luis Enrique Núñez Moscoso

<https://orcid.org/0000-0002-4843-978X>

Josselyn Bernal Urdy

<https://orcid.org/0009-0003-8086-4561>