

El papel de los corticoesteroides en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de México

The role of corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 at Mexico general Hospital

Leonel Iturbide-Mauricio^{1*}, Jessica Palacios-Vaca¹, Jesús R. Calleja-López², Monserrat Pérez-Navarro³, José A. García-García⁴ y Ana M. Espinosa-García⁵

¹Departamento de Servicio Social, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla de Baz, Estado de México; ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora; ³Servicio de Nefrología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ⁴Dirección de Educación y Capacitación en Salud, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ⁵Departamento de Farmacología Clínica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México. México

Resumen

Objetivo. Comparar la evolución de los pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento a base de corticoesteroides frente a los pacientes que recibieron la terapia estándar. **Método.** Estudio de tipo retrospectivo, observacional y analítico. Se recolectaron los expedientes clínicos de las diferentes unidades de terapia intensiva y se obtuvieron datos de los pacientes confirmados de COVID-19, mayores de 18 años, que estuvieron hospitalizados. Se dividió la población en dos grupos: pacientes que recibieron tratamiento con corticoesteroides y pacientes que recibieron terapia estándar. **Resultados.** De un total de 1603 pacientes ingresados a hospitalización, 984 (62.9%) fallecieron. El resultado principal fue la identificación mediante razón de momios (odds ratio [OR]: 4.68; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 3.75-5.83; $p = 0.001$) como riesgo para defunción con uso de esteroides sistémicos, así como con uso de ventilación mecánica invasiva (OR: 2.26; IC95%: 1.80-2.82; $p < 0.001$). El sexo masculino fue el más afectado, con 1051 (65.6%) pacientes. La media de edad fue de 56 años (± 14). **Conclusiones.** El uso de corticoesteroides se asoció con mal pronóstico en los pacientes hospitalizados por COVID-19, en comparación con los que recibieron la terapia estándar.

Palabras clave: COVID-19. Mortalidad. Corticoesteroides. Insuficiencia respiratoria aguda.

Abstract

Objective. To compare the evolution of hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 who received corticosteroid-based treatment versus patients who received standard therapy. **Method.** Retrospective, observational, and analytical study. Clinical records were collected from the different intensive care units, and data were obtained from confirmed COVID-19 patients over 18 years of age who were hospitalized. The population was divided into two groups: patients who received corticosteroid treatment, and those who received standard therapy. **Results.** A total of 1603 patients were admitted to hospital, and of these 984 (62.9%) were discharged due to death. The main result was the identification by odds ratio (OR: 4.68; 95% confidence interval [95%CI]: 3.75-5.83; $p = 0.001$) as risk for death to the use of systemic steroids, as well as the use of invasive mechanical ventilation (OR: 2.26; 95%CI: 1.80-2.82; $p < 0.001$). The male gender was the most affected with 1051 (65.6%) patients.

*Correspondencia:

Leonel Iturbide-Mauricio

E-mail: leonelmauricio3196@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-04-2022

Fecha de aceptación: 23-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000233

Cir Cir. 2023;91(2):233-239

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Mean age was 56 years (\pm 14). Conclusions. Corticosteroid use was associated with poor prognosis in patients hospitalized for COVID-19 compared to those receiving standard therapy.

Keywords: COVID-19. Mortality. Corticosteroids. Acute respiratory failure.

Introducción

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causante de la COVID-19 y surgió en Wuhan, China, a fines de 2019 a partir de una fuente zoonótica. La mayoría de los casos de COVID-19 son asintomáticos o dan como resultado una enfermedad leve^{1,2}. Sin embargo, en un porcentaje sustancial de pacientes se desarrolla una enfermedad respiratoria que requiere atención hospitalaria, y como tales infecciones pueden progresar a una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica que requiere soporte ventilatorio prolongado¹.

En pacientes críticos de COVID-19, los distintos tratamientos con medicamentos como remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir e interferón tuvieron poco o ningún impacto en la mortalidad, la necesidad de intubación o la estancia hospitalaria³. Los glucocorticoides (GC), incluida la dexametasona, se han utilizado ampliamente como fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores eficaces, y podrían ser beneficiosos para tratar la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2. Varios estudios han mostrado la aplicación de GC en el síndrome respiratorio agudo grave en 2002, el síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2012, la influenza grave y la neumonía adquirida en la comunidad^{1,4}.

El estudio RECOVERY¹, un ensayo clínico aleatorizado en el cual participaron más de 6400 pacientes hospitalizados con COVID-19, proporcionó la evidencia del tratamiento con dexametasona a dosis de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días. La dexametasona logró reducir la mortalidad a 28 días en quienes recibieron asistencia respiratoria, reduciendo la mortalidad hasta un 17%; sin embargo, no se encontró ningún beneficio en los pacientes que no requirieron oxígeno. Los ensayos clínicos publicados han utilizado dosis entre intermedias y altas (prednisona 30 mg de equivalencia al día, dexametasona 125 mg).

Previo a la publicación de este estudio, muchas pautas de tratamiento de la COVID-19 declararon que el uso de GC estaba contraindicado o no recomendado. Sin embargo, la dexametasona está en la lista de

medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud y está disponible en todo el mundo a bajo costo. Las pautas emitidas por los responsables médicos en el Reino Unido y por los National Institutes of Health de los Estados Unidos de América se actualizaron recomendando el uso de GC en pacientes hospitalizados con COVID-19^{1,5}. En consecuencia, la dexametasona ahora se considera el estándar de cuidado para los pacientes con COVID-19 grave⁶.

Varios estudios observacionales en España han mostrado una mejor respuesta cuando los GC se dan en ciclos cortos a altas dosis (el equivalente a 300-600 mg de prednisona al día). El beneficio adicional de estas dosis podría deberse a la activación de la vía no genómica de los GC, lo que daría lugar a un efecto antiinflamatorio máximo⁷.

En un estudio, Wang et al.⁸ encontraron que la administración de metilprednisolona pareció no reducir el riesgo de muerte en pacientes con neumonía por COVID-19. Fallecieron 23 de 50 pacientes, lo cual es una tasa de mortalidad bastante alta, casi del 50%. Por lo tanto, en términos de indicación, menor dosis y duración, los autores sugerían que la aplicación de metilprednisolona requiere una mayor investigación⁸.

Las estimaciones han sugerido que hasta el 12% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 han requerido ventilación mecánica invasiva, y la mayoría desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En el examen histológico pulmonar de pacientes con COVID-19 se ha encontrado daño alveolar difuso con membranas hialinas, características del SDRA. Además, en la COVID-19 es frecuente un estado inflamatorio y esto puede contribuir al fallo multiorgánico en los pacientes. Los GC pueden ejercer un efecto importante en el control de esta respuesta exacerbada⁹.

La respuesta inmunitaria antiviral es crucial para eliminar el virus invasor. Sin embargo, una respuesta inapropiada puede causar un estado hiperinflamatorio sistémico y producir complicaciones como el SDRA y falla orgánica multisistémica. El tratamiento temprano de esta hiperinflamación puede ser importante para reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19¹⁰.

Aunque la mayoría de los pacientes infectados permanecerán asintomáticos o desarrollarán síntomas

leves, hasta un 20% pueden presentar una enfermedad grave con neumonía e insuficiencia respiratoria. La administración de oxígeno es la piedra angular del tratamiento de apoyo y se requiere en aproximadamente el 15% de los casos, mientras que la ventilación mecánica invasiva es necesaria hasta en un 5-7% de los casos graves. Dado que la mortalidad en los pacientes con ventilación invasiva puede ser muy alta, detener la progresión de la insuficiencia respiratoria de moderada a grave debería reducir la mortalidad por COVID-19¹¹.

La alta concentración de citocinas/quimiocinas inflamatorias amplifica el daño tisular destructivo a través de la disfunción endotelial y la vasodilatación, lo que permite el reclutamiento de células inmunitarias, en este caso macrófagos y neutrófilos. La fuga vascular y la función de barrera comprometida promueven la endotelitis y el edema pulmonar, lo que limita el intercambio de gases que luego facilita un ambiente hipóxico, lo cual conduce a insuficiencia respiratoria y orgánica. El medio inflamatorio induce a las células endoteliales a regular al alza las moléculas de adhesión de leucocitos, promoviendo así la acumulación de células inmunitarias que también pueden contribuir a la rápida progresión de la insuficiencia respiratoria. La hiperinflamación en el pulmón induce además cambios transcripcionales en los macrófagos y los neutrófilos que perpetúan el daño tisular que finalmente conduce a un daño pulmonar irreversible. La evidencia reciente sugiere que la inflamación sistémica induce secuelas a largo plazo en los tejidos del corazón^{12,13}.

Los GC son tanto antiinflamatorios como inmunosupresores; se unen a los receptores intracelulares para modular la transcripción génica de mediadores proinflamatorios. También inhiben los genes que expresan la enzima ciclooxygenasa 2 para suprimir la síntesis de prostaglandinas, lipoxinas, leucotrienos y tromboxano. Se han utilizado para una amplia gama de afecciones. Los GC sistémicos e inhalados se utilizan para tratar muchos trastornos respiratorios, como el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonitis¹⁴.

El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de GC en los pacientes con COVID-19 hospitalizados en las distintas unidades de cuidados intensivos (UCI) del Hospital General de México. Los registros indican solo el uso de tres GC (dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona), encontrándose que no hay grandes diferencias entre ellos a dosis equivalentes.

Método

Estudio de tipo retrospectivo, observacional y analítico. Se recolectaron los expedientes clínicos de pacientes COVID-19 de las UCI del Hospital General de México; como medida de protección, los expedientes fueron desinfectados mediante esterilización con ozono.

Se obtuvieron los datos clínicos de pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 con una prueba de qRT-PCR (*quantitative real time polymerase chain reaction*) positiva y que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo del 1 de abril al 31 de diciembre de 2020. Toda la información se registró en una base de datos.

La población estudiada se dividió en dos grupos: pacientes que recibieron GC sistémicos (dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona) y pacientes con terapia estándar, para posteriormente comparar la evolución clínica. En las diferentes UCI, la terapia estándar consistió en medicamentos como anticoagulantes, antibióticos, analgésicos y oxígeno suplementario.

La estadística descriptiva incluyó análisis de frecuencia (porcentajes) para las variables categóricas, y medias y desviación estándar o medianas para las variables continuas. Las comparaciones se determinaron mediante la prueba de ANOVA para las variables continuas y mediante la prueba de χ^2 para las variables categóricas. Todos los valores de p fueron de dos colas, con 0.05 como umbral de significancia estadística.

Resultados

Se incluyeron 1603 expedientes clínicos de pacientes adultos hospitalizados por infección causada por SARS-CoV-2 (Fig. 1), los cuales tuvieron un promedio de edad de 56 años (± 14). En la tabla 1 se muestran las principales variables clínicas de la muestra del estudio, y en la tabla 2 los valores de las principales variables bioquímicas.

En los 1603 expedientes clínicos se documentó que el promedio de hospitalización fue de 12 días (± 11). El rango de días de hospitalización fue de 0 a 109. Es importante señalar que 141 pacientes hospitalizados fallecieron en las primeras 48 horas de su estancia; 68 de ellos en las primeras 24 horas. Fue notorio que, de los 141 fallecidos en las primeras 48 horas, 109 (77%) no recibieron ni una sola dosis de GC.

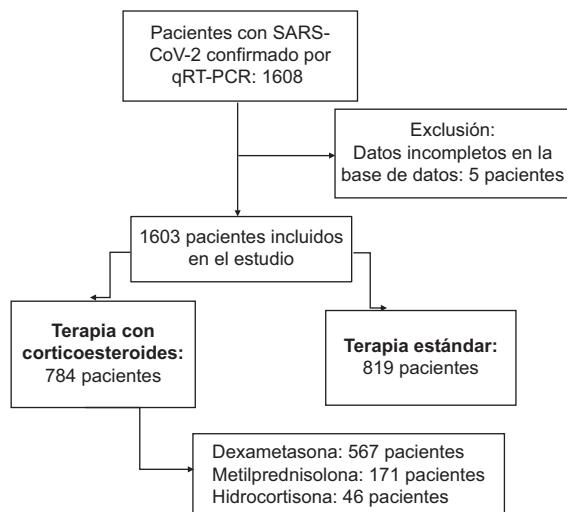


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el número de pacientes incluidos en cada grupo de estudio.

La principal comorbilidad en los pacientes que recibieron GC incluyó hipertensión arterial (38.2%), diabetes *mellitus* (38.1%) y obesidad (30.4%), mientras que en los pacientes que recibieron la terapia estándar fueron enfermedad renal crónica (52.5%), obesidad (51%) y diabetes *mellitus* (49.3%).

En los expedientes de los 984 pacientes fallecidos se documentó que el 62.9% habían recibido algún GC sistémico. De los 819 pacientes que no recibieron GC sistémicos, 365 (44.6%) fallecieron, frente a 619 (79%) que sí recibieron algún GC (Fig. 2).

En cuanto a la saturación de oxígeno, estimada mediante oximetría de pulso, el promedio fue del 73% (± 17). La fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) que se suministró a los pacientes a su ingreso se documentó que fue en promedio del 26% (± 15) (Fig. 3), señalando que si bien hubo pacientes que no requirieron oxígeno al ingreso, hubo otros que necesitaron intubación endotraqueal inmediata con apoyo mecánico ventilatorio con FiO_2 del 100%.

Al dividir los expedientes clínicos de los 1603 pacientes hospitalizados en los dos grupos (los que recibieron GC sistémicos y los que no) se procedió a realizar un análisis estadístico utilizando una prueba t de Student para grupos independientes; en la tabla 3 se muestran los resultados.

En el análisis de tablas cruzadas se identificó una razón de momios (OR, *odds ratio*) de 4.68 como riesgo para defunción con el uso de GC sistémicos (tabla 4). Se hicieron diversos modelos para el análisis de regresión logística binaria (mejoría/defunción) y se controlaron variables potencialmente confusoras, al evitar

Tabla 1. Principales características clínicas

	Frecuencia (n = 1603)	Porcentaje*
Sexo		
Hombre	1051	66
Mujer	552	34
Uso de corticosteroides		
No se utilizaron	819	51
Dexametasona	567	35
Metilprednisolona	171	11
Hidrocortisona	46	3
Uso de antibacterianos		
Sí	1443	90
No	160	10
Uso de anticoagulantes		
Sí	498	31
No	1105	69
Asistencia mecánica ventilatoria		
No requirieron	1122	70
Requirieron ventilación mecánica invasiva	444	28
Otras condiciones	37	2
Motivo de egreso		
Defunción	984	61
Mejoría	619	39

*Porcentaje redondeado.

Tabla 2. Valores en sangre de parámetros bioquímicos al ingreso al hospital (n = 1603)

	Media ± DE	Rango
Dímero D	4699 ± 9031	31-43,968
Leucocitos	11319 ± 6481	2500-45,000
Neutrófilos	9753 ± 6076	300-42,500
Linfocitos	1043 ± 1837	100-35,800
Procalcitonina	2.6 ± 10.2	0.01-100
Ferritina	1271 ± 1550	2-9966
Proteína C reactiva ultrasensible	203 ± 128	1-479

DE: desviación estándar.

que en el modelo no se modificaran abruptamente las OR al introducir nuevas variables en los diferentes modelos. Finalmente, el modelo con mayor parsimonia se obtuvo teniendo como variable única el uso de GC sistémicos, con una OR de 4.68 (intervalo de confianza del 95%: 3.75, 5.83; $p = 0.0001$). En otros modelos, la edad y los valores de dímero D y de proteína C reactiva mostraron una OR levemente superior a 1, los tres con un valor de $p = 0.0001$.

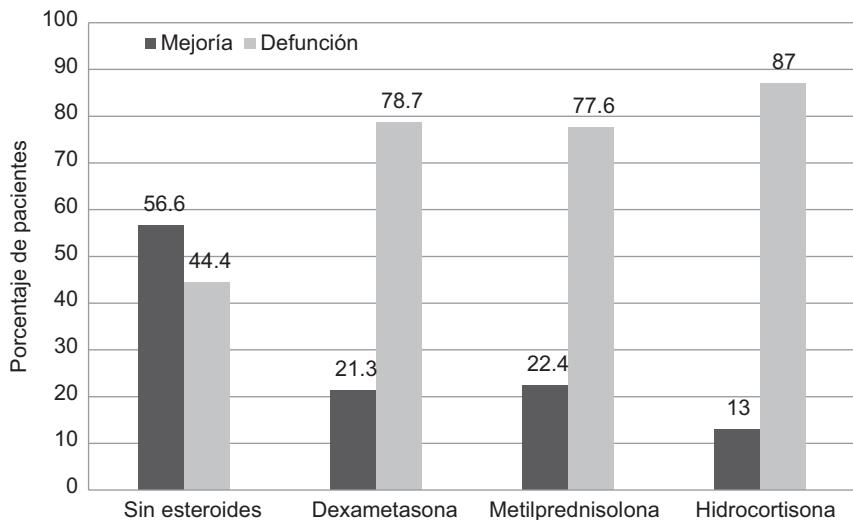


Figura 2. Motivo de egreso y terapias adyuvantes. Porcentaje de egresos por mejoría con los diferentes tratamientos: sin esteroides ($n = 454$), dexametasona ($n = 121$), metilprednisolona ($n = 38$) e hidrocortisona ($n = 6$). Porcentaje de egresos por defunción sin esteroides ($n = 363$), con dexametasona ($n = 446$), con metilprednisolona ($n = 132$) y con hidrocortisona ($n = 40$).

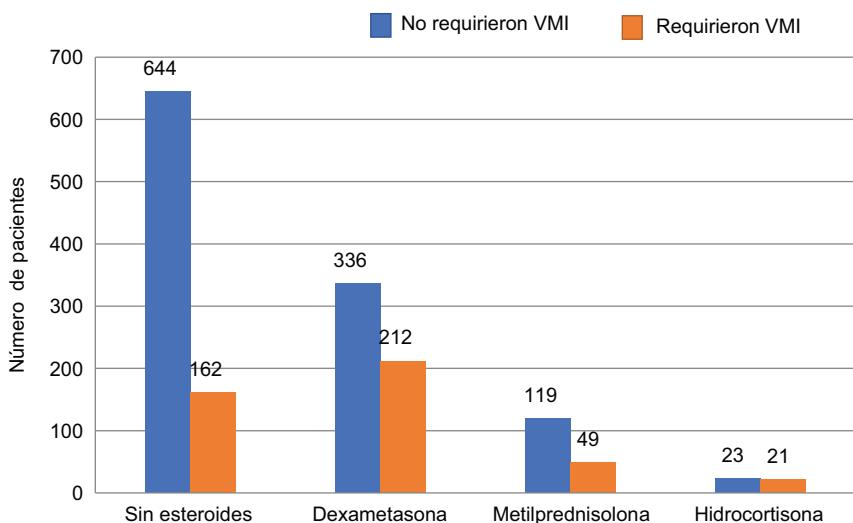


Figura 3. Uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) y de terapias adyuvantes.

Discusión

Durante la pandemia de COVID-19, el tratamiento de estos pacientes fue uno de los principales retos para el personal de salud. En este estudio se revisó el uso de GC en los pacientes con COVID-19 hospitalizados en las UCI del Hospital General de México. Uno de los principales tratamientos utilizados desde el inicio de forma empírica fueron los GC, mostrando beneficios en gran parte de los pacientes en comparación con otros tipos de tratamiento. Sin embargo, fue después de la publicación del estudio RECOVERY que se

mostró que los pacientes con ventilación mecánica invasiva eran los que obtenían el mayor beneficio, y no todos los pacientes infectados por SARS-CoV-2 eran candidatos a este manejo, sino que tenía ciertas indicaciones¹.

Distintas publicaciones en todo el mundo documentaron la evidencia científica de los beneficios de los GC en este tipo de pacientes¹⁵⁻¹⁷; sin embargo, también existen estudios en los que se ha observado un efecto negativo, sobre todo en pacientes con comorbilidad¹⁸⁻²⁰. En el estudio de Provencio et al.²¹ se hace referencia a que el riesgo de muerte fue significativamente

Tabla 3. Comparación entre los grupos de enfermos que recibieron algún tipo de corticoesteroide sistémico y los que no lo recibieron (n = 1603)

	Grupo sin corticoesteroide	Grupo con corticoesteroide	p (IC95%)
Edad, años	53.6	58.1	0.0001 (-6.73 a-2.32)
Días de hospitalización	10.9	13.1	0.010 (-3.89 a-0.54)
Oxímetría de pulso	76.2	71.0	0.0001 (2.58 a-7.81)
Dímero D	3,350	5,937	0.0001 (-4023 a-1149)
Leucocitos en sangre	10,112	12,444	0.0001 (-3.30 a-1.36)
Neutrófilos en sangre	8,538	10,884	0.0001 (-3.25 a-1.43)
Proteína C reactiva ultrasensible	188	216	0.031 (-51.99 a-2.53)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Asociación entre el uso de corticoesteroides y el desenlace durante la hospitalización

Terapia con corticosteroides	OR (IC95%)	p
Mortalidad (n = 619)	4.68 (3.75 a 5.83)	< 0.001
Uso de ventilación mecánica invasiva (n = 282)	2.26 (1.8 a 2.82)	< 0.001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

mayor en los pacientes que recibieron GC durante la hospitalización, en comparación con aquellos que no los recibieron (51.3% vs. 25.7%; p < 0.001).

En México, la mayor parte de la población que se infectó por el SARS CoV-19 contaba con una o más de las principales enfermedades en comorbilidad: hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y obesidad, entre otras²²⁻²⁴.

En nuestro estudio, con 1603 pacientes ingresados a hospitalización por infección por SARS-CoV-2, los GC no mostraron beneficio terapéutico. El análisis del uso de los GC en las UCI mostró una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria y un mayor uso de ventilación mecánica invasiva. En cuanto a los días de hospitalización, no hubo diferencia significativa entre los pacientes que recibieron GC sistémicos y los que fueron tratados con terapia estándar. El sexo masculino tuvo mayor porcentaje de hospitalización y mayor requerimiento de GC. Dentro del grupo de los GC, el que se asoció a menor mortalidad y menor uso de ventilación mecánica invasiva fue la metilprednisolona. Por el contrario, la hidrocortisona fue el que mostró mal pronóstico, requiriendo mayor ventilación mecánica. Los pacientes que recibieron la terapia estándar (anticoagulantes, antibióticos y oxígeno suplementario)

tuvieron un mayor porcentaje de egresos por mejoría y un menor uso de ventilación mecánica invasiva.

Una de las grandes limitaciones que tiene el presente estudio es que en los expedientes clínicos no se identificaron todas las variables para estratificar la gravedad de la enfermedad desde el punto de vista clínico. Esto nos exige tomar con reservas los resultados que se presentan, ya que el uso de GC sistémicos probablemente se debió a la mayor gravedad de la enfermedad aunado al deterioro clínico de los pacientes que finalmente fallecieron, y no fue la causa ni estuvo asociado al deceso de los enfermos. Interpretarlo de otra forma nos llevaría a tomar como válida una «asociación espuria» o de «causalidad en reversa».

Otro posible sesgo en el análisis estadístico realizado fue la falta de información por expedientes clínicos incompletos; por ejemplo, no todos tenían en sus indicaciones las dosis y la duración del tratamiento con GC. Además, no se logró analizar cada una de las variables que influyeron en el motivo de egreso, como los marcadores inflamatorios, y tampoco se conocía si hubo pacientes con automedicación de GC desde su casa.

Los GC inhalados podrían ser una intervención terapéutica para pacientes con COVID-19, pues en el SDRA han demostrado reducir los niveles de marcadores inflamatorios y también parecen mejorar la fisiología pulmonar^{14,25}. Nosotros consideramos que para mejorar la administración de los distintos GC (dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona) en pacientes con COVID-19 es necesario analizar la presencia de comorbilidad con cada uno de ellos y así tener un mejor manejo clínico de esta enfermedad.

Conclusiones

En los pacientes hospitalizados por COVID-19, el uso de diferentes GC (dexametasona, metilprednisolona o hidrocortisona) se asoció con un mal pronóstico. Los pacientes que recibieron GC durante la hospitalización presentaron mayor mortalidad y requirieron mayor uso de ventilación mecánica invasiva, en comparación con los pacientes que recibieron la terapia estándar.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal de salud del Hospital General de México y al servicio de farmacología clínica por su gran interés y colaboración en este proyecto.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y la publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
2. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis.* 2019;77:ftaa006.
3. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiayamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497-511.
4. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267-76.
5. Berlin DA, Gulick RM, Martínez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2451-60.
6. Corral-Gudino L, Abadía-Otero J, Gómez-Barquero J. Unresolved questions about the treatment of COVID-19 with corticosteroids. *Med Clin (Barc).* 2020;156:143-4.
7. 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.* 2020;5:57.
8. 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.* 2020;324:1307-16.
9. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care.* 2021;25:2.
10. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One.* 2020;15:e0237831.
11. Østergaard L. SARS-CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9:e14726.
12. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100-15.
13. Rafiullah M, Siddiqui K. Uso de corticosteroides en la neumonía viral: experiencia hasta ahora y el avance de la dexametasona en la enfermedad por coronavirus-2019. *Revista de Investigación de Eficacia Comparativa.* 2020;9:1247-54.
14. Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020;8:846-7.
15. López-Medrano F, Pérez-Jacoste Asín MA, Fernández-Ruiz M, Carretero O, Lalueza A, Maestro de la Calle G, et al.; Immunomodulation Therapy for COVID-19 Group. Combination therapy with tocilizumab and corticosteroids for aged patients with severe COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2021;105:487-94.
16. Lafaurie M, Martin-Blondel G, Delobel P, Kamar N, Charpentier S, Sommet A, et al. Impact of previous exposure to systemic corticosteroids on unfavorable outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;22:14.
17. Toda M, Fujii K, Yoshifiji A, Kondo Y, Itoh K, Sekine K, et al. Clinical efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and steroid pulse therapy for critical COVID-19 in HD patients. *Clin Exp Nephrol.* 2021;26:75-85.
18. Radovanovic D, Pini S, Franceschi E, Pecis M, Airoldi A, Rizzi M, et al. Characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients during the first 28 days of the spring and autumn pandemic waves in Milan: an observational prospective study. *Respir Med.* 2021;178:106323.
19. Okoye C, Rogani S, Franchi R, Pompili IM, Calabrese AM, Mazzarone T, et al. Pitfalls of early systemic corticosteroids home therapy in older patients with COVID-19 pneumonia. *Geriatrics (Basel).* 2022;7:21.
20. Akter F, Araf Y, Hosen MJ. Corticosteroids for COVID-19: worth it or not? *Mol Biol Rep.* 2021;49:567-76.
21. Provençal M, Mazarico Gallego JM, Calles A, Antoñanzas M, Pangua C, Mielgo Rubio X, et al. Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVIDA study. *Lung Cancer.* 2021;157:109-115.
22. De Oliveira SM, Martins L, Lupino-Assad AP, Medeiros-Ribeiro AC, de Moraes DA. Severity and mortality of COVID-19 in patients with systemic sclerosis: a Brazilian multicenter study. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:151987.
23. Parra-Bracamonte GM, López-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol.* 2022;52:93-8.
24. Námedys-Silva SA, Alvarado-Avila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarro E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: a multi-center observational study. *Heart Lung.* 2022;50:28-32.
25. Cárdenas G, Chávez-Canales M, Espinosa AM, Jordán-Ríos A, Anica Malagon D, Márquez Murillo MF, et al. Intranasal dexamethasone: a new clinical trial for the control of inflammation and neuroinflammation in COVID-19 patients. *Trials.* 2022;23:148.