

ESTUDIO DE LOS GLUCOCORTICOIDES Y OTROS FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS SARS-CoV-2 INGRESADOS EN LOS SERVICIOS DE INFECCIOSAS Y MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

ACRÓNIMO: COV2-MIIHUC

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces.
GUILLERMO RUIZ IRASTORZA

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Cruces.
ELENA BERECIARUA BASTARRICA

Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Cruces.
JOSE IGNACIO PIJOAN ZUBIZARRETA

1.-INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus como agente causal de un brote de casos de neumonía en Wuhan (provincia de Hubei, China). Este virus ha sido denominado SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) y es causa de un cuadro clínico de gravedad variable denominado Covid-19 (Coronavirus disease 2019) [1]. La infección ha causado una pandemia a escala global, siendo responsable en nuestro hospital de un elevado número de ingresos con una tasa de mortalidad que en Euskadi ronda el 5% de los pacientes que han requerido hospitalización [2].

La Covid-19 es una infección con un espectro de enfermedad amplio, que va desde casos asintomáticos o con síntomas mínimos hasta cuadros potencialmente mortales de neumonía bilateral y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); aunque la neumonía es la manifestación grave más frecuente de la infección y la principal causa de mortalidad [3-7] otras complicaciones potencialmente mortales incluyen arritmias, daño agudo miocárdico/miocarditis, eventos tromboembólicos y shock séptico [6-8]. Algunos pacientes con síntomas iniciales leves progresan a formas graves en el curso de una semana aproximadamente, requiriendo hospitalización por neumonía [4, 6].

La edad avanzada, la presencia de comorbilidades (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, HTA, enfermedad pulmonar o renal crónica, cáncer) y el sexo masculino se han identificado como factores de mal pronóstico o asociados a una mayor mortalidad [7-10]. Ciertas alteraciones analíticas se han asociado también con una peor evolución, tales como la linfopenia o la elevación de LDH, PCR, ferritina, CPK, troponina o dímero D [11-13]. Algunos de estos parámetros se modifican con rapidez durante la evolución de los pacientes hospitalizados y parece que al menos algunos de ellos (por ejemplo, el descenso progresivo de los linfocitos o la elevación progresiva del dímero D) podrían identificar a pacientes con mayor morbimortalidad [6]. Muchos de los pacientes que desarrollan formas graves de Covid-19 muestran en la analítica una respuesta inflamatoria muy llamativa con elevación simultánea de varios marcadores inflamatorios que recuerda a un síndrome de liberación de citoquinas y que clínicamente se asocia con

la persistencia de fiebre elevada, mayor riesgo de desarrollar SDRA y mayor mortalidad (6, 11-14).

Se desconoce cuál es el tratamiento más adecuado de las formas graves de Covid-19, más allá de las medidas de soporte (oxigenoterapia, ventilación mecánica) en los casos con neumonía grave. No existen estudios amplios ni de calidad suficiente, aunque en base a comunicaciones anecdóticas o estudios *in vitro* hay varios fármacos que se han utilizado, tanto por su posible efecto antiviral como antiinflamatorio (lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina, interferón β 1b, tocilizumab). Existen algunos ensayos clínicos en curso (remdesivir, tocilizumab, sarilumab, siltuximab) de los que no se dispone de información [14-22]. Algunos de estos fármacos han sido incluidos en el protocolo de tratamiento elaborado en el Hospital Universitario Cruces (HUC) [23].

El uso de glucocorticoides fue inicialmente desaconsejado por la OMS y los CDC de Estados Unidos salvo que existiera indicación por otro motivo (por ejemplo, exacerbación de asma o EPOC) [24, 25]. Sin embargo, tras alguna comunicación anecdótica de mejores resultados en pacientes tratados con corticoides [12] y tras el reconocimiento por parte de los clínicos de que un cierto número de pacientes graves desarrollan un respuesta inflamatoria intensa, se ha incorporado a la práctica clínica el uso de corticoides, con frecuencia en bolos (por ejemplo, en el protocolo de tratamiento del HUC [23]), aunque no existe evidencia de cuál es la posología más adecuada o de cuál es el momento óptimo de inicio. Desde el inicio de la utilización generalizada de este protocolo se ha observado empíricamente una mejor evolución de los pacientes que, por supuesto, hay que cuantificar y analizar.

2.-OBJETIVOS

- Analizar el efecto del tratamiento con glucocorticoides sobre la evolución clínica desfavorable de los pacientes (necesidad de ingreso en UCI y/o necesidad de ventilación mecánica y/o fallecimiento), incluyendo el modo de administración (pulsos vs. dosis convencionales) y el momento de inicio.
- Identificar otros factores clínicos y analíticos asociados a una evolución desfavorable (definida como necesidad de ingreso en UCI y/o necesidad de ventilación mecánica y/o fallecimiento).

3.-MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.-TIPO DE ESTUDIO: Estudio observacional retrospectivo.

3.2.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 (RT-PCR positiva) en el Sº de Medicina Interna y la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HUC desde el 1 de marzo de 2020.

3.3.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Edad menor de 18 años.

3.4.-DURACIÓN DEL ESTUDIO: Está previsto realizar la recogida de datos de todos los pacientes atendidos en los dos servicios que cumplan los criterios de inclusión hasta el 1 de mayo de 2020.

3.5.-VARIABLES A ESTUDIO: Se elaborará una base de datos con las siguientes variables:

Variable		Codificación
CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	SEXO	0=Mujer 1=Hombre
	EDAD	Numérica (años)
	PROCEDENCIA	0=Domicilio 1=Institucionalizado 2=Hospitalizado en HUC
CODIGO	Código de identificación	COV2-MIIHUC###
INGRESO	Fecha de ingreso	Fecha
COMORBILIDADES	Diabetes mellitus	0=No, 1=Sí
	Obesidad	0=No, 1=Sí
	HTA	0=No, 1=Sí
	Enfermedad pulmonar (EPOC, asma, SAHS)	0=No, 1=Sí
	Enfermedad cardiaca (Insuficiencia cardiaca, FA, otras arritmias, cardiopatía isquémica)	0=No, 1=Sí
	Neoplasia activa	0=No, 1=Sí
	Enfermedad neurodegenerativa	0=No, 1=Sí
	EAS	0=No, 1=Sí
	Inmunodepresión	0=No, 1=Sí
MANIFESTACIONES CLÍNICAS AL INGRESO	Fecha de inicio de síntomas	Fecha
	Fiebre >38° al ingreso	0=No, 1=Sí
	Disnea al ingreso	0=No, 1=Sí
ANALÍTICA AL INGRESO	Gravedad de la neumonía (CURB65)	0 a 5
	pO2 arterial al ingreso	Numérica
	SatO2 al ingreso	Numérica
	Pa/Fi al ingreso	Numérica
	Sa/Fi al ingreso	Numérica
	pH al ingreso	Numérica
	Cr al ingreso	Numérica
	Leucocitos totales al ingreso	Numérica
	Linfocitos al ingreso	Numérica
	Plaquetas al ingreso	Numérica
	Ferritina al ingreso	Numérica

	LDH al ingreso	Numérica
	Troponina al ingreso	Numérica
	CPK al ingreso	Numérica
	Dímero D al ingreso	Numérica
	PCR al ingreso	Numérica
	Procalcitonina al ingreso	Numérica
ANALÍTICA/CLÍNICA DÍA +7/+10	pO2 arterial	Numérica
	pH	Numérica
	Cr	Numérica
	Leucocitos	Numérica
	Linfocitos	Numérica
	Plaquetas	Numérica
	Ferritina	Numérica
	LDH	Numérica
	Troponina	Numérica
	CPK	Numérica
	Dímero D	Numérica
	PCR	Numérica
	Procalcitonina	Numérica
	FiO2	Numérica
	SatO2	Numérica
	Sa/Fi	Numérica
Pa/Fi	Numérica	
TRATAMIENTO	Lopinavir/ritonavir	0=No, 1=Sí
	Lopinavir/ritonavir fecha inicio	Fecha
	Lopinavir/ritonavir fecha fin	Fecha
	Hidroxicloroquina	0=No, 1=Sí
	Hidroxicloroquina fecha inicio	Fecha
	Hidroxicloroquina fecha fin	Fecha
	Hidroxicloroquina dosis total	Numérica (mg)
	Interferón β1b	0=No, 1=Sí
	Interferón β1b fecha inicio	Fecha

	Interferón β 1b fecha fin	Fecha
	Corticoides < 100 mg/d	0=No, 1=Sí
	Corticoides < 100 mg/d fecha inicio	Fecha
	Corticoides < 100 mg/d fecha fin	Fecha
	Corticoides < 100 mg/d dosis total	Numérica (mg)
	Corticoides (bolos > 100 mg/d)	0=No, 1=Sí
	Corticoides (bolos > 100 mg/d) fecha inicio	Fecha
	Corticoides (bolos > 100 mg/d) fecha fin	Fecha
	Corticoides (bolos) dosis total	Numérica (mg)
	Corticoides (bolos > 100 mg/d) segunda tanda	
	Corticoides (bolos > 100 mg/d) segunda tanda fecha inicio	
	Corticoides (bolos > 100 mg/d) segunda tanda fecha fin	
	Corticoides (bolos > 100 mg/d) segunda tanda dosis total	
	Azitromicina	0=No, 1=Sí
	Azitromicina fecha inicio	Fecha
	Azitromicina fecha fin	Fecha
	Ceftriaxona	0=No, 1=Sí
	Otros antibióticos	0=No, 1=Sí
	Tocilizumab	0=No, 1=Sí
	Tocilizumab fecha inicio	Fecha
	Tocilizumab fecha fin	Fecha
	Otros	0=No, 1=Sí
	Otros (descripción)	Nombre del fármaco
	Otros fecha	Fecha
EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO	Coinfección (neumococo, otros)	0=No, 1=Sí
	Infección nosocomial	0=No, 1=Sí
	Tromboembolismo	0=No, 1=Sí
	Arritmias ventriculares	0=No, 1=Sí
	VMNI	0=No, 1=Sí
	VM invasiva - IOT	0=No, 1=Sí
	Ingreso en UCI/REA	0=No, 1=Sí

Ingreso en UCI/REA fecha	Fecha
Fallecimiento	0=No, 1=Sí
Fallecimiento fecha	Fecha
Alta	0=No, 1=Sí
Alta fecha	Fecha
Linfocitos finales	Numérica
Ferritina final	Numérica
Dímero D final	Numérica

3.5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO BÁSICO

Se llevará a cabo inicialmente un análisis descriptivo de la cohorte, para establecer su nivel de gravedad inicial en función de parámetros clínicos, radiológicos y analíticos, las comorbilidades, los tratamientos antivirales recibidos, la utilización o no de glucocorticoides y de qué manera (pulsos vs. dosis convencionales) y la evolución final de los pacientes (alta, ingreso en UCI, intubación, muerte).

En una segunda fase, se evaluarán las variables clínicas en un estudio univariante para analizar su relación con las diferentes variables finales: alta, ingreso en UCI, intubación y muerte. Se analizará de forma adicional la evolución analítica de los pacientes en los parámetros más importantes (linfocitos, ferritina y dímero D).

Dentro de las variables analizadas, nos centraremos de forma especial en el tratamiento con glucocorticoides. Se compararán en el análisis univariante los pacientes tratados vs. no tratados, los que recibieron pulsos vs. dosis convencionales vs. no tratados y el momento evolutivo de la enfermedad en que se administró el tratamiento.

Posteriormente, se ajustarán los resultados introduciendo en modelos multivariantes las variables independientes con una $p \leq 0.1$ en los análisis univariantes.

Para todo ello, se utilizarán las siguientes pruebas.

- **Análisis de normalidad de variables cuantitativas:** *Prueba de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors.*
- **Descripción de variables:**
 - Variables cualitativas: *Porcentajes.*
 - Variables cuantitativas con distribución normal: *Media y desviación estándar.*
 - Variables cuantitativas de distribución no normal: *Mediana y extremos (rango).*
- **Comparaciones entre grupos (análisis univariantes):**
 - *Test exacto de Fischer* para las variables cualitativas.
 - *Prueba de la t de Student no pareada* para las variables cuantitativas de distribución normal.
 - *Prueba U de Mann-Whitney* para las variables cuantitativas de distribución no normal.
- **Análisis multivariantes:**

- *Regresión logística binaria* (con eliminación secuencial de variables no significativas si procede), para las variables dependientes “Evolución desfavorable (Si/No)”, “Ingreso en UCI (si/no)”, “Fallecimiento (si/no)”.

3.6.- OTROS ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se pueden plantear, de forma complementaria, en función de los datos disponibles:

- Análisis de series temporales interrumpidas, modelizando la incidencia de muerte/ingreso en UCI-REA de los pacientes que ingresan en ambos servicios cada semana y estableciendo dos períodos, el anterior al inicio de corticoides y el posterior.
- Análisis tipo supervivencia (tiempo desde ingreso hasta diversos eventos, que podría incluir variables tiempo-dependientes (incluyendo siempre la administración de esteroides)).
- Otras técnicas adicionales se discutirán entre los investigadores en función de los datos y resultados de las técnicas previamente descritas.

3.7.- ASPECTOS ETICO-LEGALES

- Todas las personas del equipo que van a recoger los datos desde Osabide son personal médico involucrado en la asistencia a esos pacientes y autorizado para acceder a las historias clínicas.
- La base de datos se generará a partir de los datos de la historia clínica e inicialmente estará codificada, para permitir realizar correcciones y resolver dudas y discrepancias. En todo momento estará protegida y almacenada en un ordenador con clave de acceso personal por parte del investigador coordinador del estudio. Una vez completada y depurada la base los datos, se anonimizará antes de proceder al análisis.
- Dado el carácter observacional del estudio, la naturaleza retrospectiva de los datos y su gestión anonimizada, se solicita la exención del consentimiento informado por parte del CEIm de Euskadi.

3.8.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Siendo un estudio retrospectivo de práctica clínica habitual, no aleatorizado, es posible que el análisis de los datos se vea afectado por sesgos de selección a la hora de instaurar los diferentes tratamientos, así como que otros factores de confusión no tenidos en cuenta en el diseño de la base de datos jueguen un papel. Se ha procurado la recogida exhaustiva de variables que a día de hoy sabemos que pueden jugar un papel como predictores de evolución clínica que nos permitan el ajuste de los resultados. Se plantea como análisis de sensibilidad la estimación del efecto del uso de corticoides a través de un modelo ponderado por la probabilidad de que los pacientes recibieran corticoides (segunda fase del protocolo asistencial) a través de la generación de un índice de propensión del uso de esteroides.

3.9.- DISTRIBUCIÓN DE TAREAS Y CRONOGRAMA

- GUILLERMO RUIZ IRASTORZA: Diseño y coordinación del estudio, análisis de los datos, interpretación de los resultados y elaboración del borrador inicial del manuscrito.
- ELENA BERECIARTUA: Diseño del estudio, recogida de datos, interpretación de los resultados y revisión del manuscrito.
- JOSE IGNACIO PIJOAN: Diseño del estudio, análisis de los datos, interpretación de los resultados y elaboración del borrador inicial del manuscrito, revisión del manuscrito.
- COLABORADORES MIR:
 - JOKIN DOMINGUEZ
 - ALEJANDRO RODRIGO
 - PAULA GARCÍA ESCUDERO
 - SUSANNA DUNDER
 - CARLOTA GÓMEZ CARBALLO
 - JIMENA VARONA

Todos ellos estarán encargados de la cumplimentación revisada de la base de datos, y participarán en la interpretación de los resultados y revisión del manuscrito.

- Se pretende completar la recogida de datos en dos semanas y completar el análisis estadístico en otras dos. Esperamos que el manuscrito pueda estar listo en 6 semanas tras el inicio del estudio.

3.10.- PRESUPUESTO

- No hay financiación. No se precisa contratación de personal ni adquisición de material fungible. El proyecto se llevará a cabo a partir del esfuerzo y tiempo extra de dedicación del equipo investigador.

4.-BIBLIOGRAFÍA

- 1.-World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
- 2.-Osakidetza. Boletín informativo diario Covid-19. euskadi.eus.
- 3.-Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
- 4.-Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
- 5.-Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
- 6.-Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
- 7.-Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
- 8.-Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020.
- 9.-Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.9.-22.-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.
- 10.-Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
- 11.-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.
- 12.-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.
- 13.-Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
- 14.-Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.
- 15.-Gilead. Gilead Sciences Statement on the Company's Ongoing Response to the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-the-company-ongoing-response-to-the-2019-new-coronavirus> (Accessed on February 02, 2020).
- 16.-Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929.
- 17.-Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020.

- 18.-Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.
- 19.-Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020; :105932.
- 20.-Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020.
- 21.-Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, et al. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:147.
- 22.-Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904.
- 23.-Recomendaciones para manejo de pacientes Covid-19. Actualización 03/04/2020. Hospital Universitario Cruces, OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces.
- 24.-Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (Accessed on February 14, 2020).
- 25.-World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management> (Accessed on February 02, 2020).