



EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS CORTICOIDES EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS CORTICOIDES EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2: ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

CORTICOV-19

ENCEPP number: Pendiente

Version: V2.0

Fecha: 16/04/2020

Promotor: Unidad de Infecciosas-Servicio Medicina Interna / Servicio de Farmacología Clínica (HUPHM)

1	INTRODUCCIÓN.....	3
2	OBJETIVOS.....	4
	Objetivo principal	4
	Objetivos secundarios:	4
3	MÉTODOS.....	4
	Diseño y ámbito del estudio	4
	Sujetos de estudio	5
	Periodo de observación.....	5
	Descripción de las cohortes y definición de la exposición	10
	Variables del estudio e instrumentos de medida	5
	Características demográficas y basales	5
	Características clínicas y analíticas de COVID-19.....	6
	Variables relacionadas con el tratamiento	6
	Variables de efectividad:	6
	Variables de seguridad.....	7
	Recogida y monitorización de datos	8
	Duración estimada del proyecto:	8
	Análisis estadístico	8
	Análisis descriptivo	8
	Medidas de frecuencia y asociación.....	9
	Análisis inferencial.....	9
4	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	10
5	BIBLIOGRAFÍA	12

1 INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, produce un cuadro de infección con manifestaciones fundamentalmente respiratorias. La presentación consiste en una primera fase virémica, de aproximadamente 7-10 días de duración, que en algunos casos se sigue de una fase en la que las manifestaciones son fundamentalmente secundarias a la inflamación tanto pulmonar como sistémica[1].

Durante la fase inicial virémica se recomienda el tratamiento con fármacos antivirales, especialmente en los casos que se acompañan de neumonía. Aproximadamente un 80% de los casos presentará resolución de los síntomas tras esta primera fase. Sin embargo, alrededor de un 20% presentarán evolución a un cuadro de neumonitis grave, que puede cursar con insuficiencia respiratoria grave que requiera ingreso en UCI y ventilación mecánica, con evolución a síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA).

En esta segunda fase se ha objetivado elevación de reactantes de fase aguda y marcadores de activación macrofágica. Se ha correlacionado la mala evolución con valores elevados de IL6, y se ha recomendado el tratamiento con antagonistas de la misma.

La escasa disponibilidad de terapias antiinflamatorias dirigidas como tocilizumab ha impulsado a la utilización de esteroides en estos pacientes, especialmente en los casos más graves y sin otras alternativas, pese a la recomendación inicial en contra. En base a estudios realizados en epidemias previas de SARS-CoV, MERS, y gripe H1N1 se desaconsejó inicialmente por la OMS la utilización de corticoides en esta indicación, debido a un posible efecto deletéreo, con prolongación de la excreción vírica, y más efectos secundarios[2]. En estos estudios, de baja calidad y con importantes limitaciones metodológicas, la administración de esteroides se iniciaba de una manera relativamente precoz tras el inicio de síntomas (4 días)[3]. Sin embargo, en la pandemia actual, la comisión nacional china aconseja el uso de 1-2 mg/kg/d de metilprednisolona durante 3-5 días en casos con deterioro respiratorio[4] y algunos trabajos sugieren un posible efecto beneficioso de la utilización de corticoides en la fase inflamatoria de la enfermedad, en pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) [5]. En este sentido, la utilización de esteroides como tratamiento adyuvante del SDRA moderado o grave ($[PaO_2/FiO_2]$ ratio <200) está aceptada en fases precoces (<14 d de evolución) a dosis de 1 mg/kg/de metilprednisolona en pacientes intubados[6]. La metilprednisolona en el SDRA avanzado y rápidamente progresivo mejora los síntomas y las lesiones pulmonares, pero no parece aumentar la supervivencia [7], sin embargo, esa inhibición de la tomenta inflamatoria puede permitir ganar tiempo para controlar la infección y prevenir el fracaso multiorgánico secundario y el shock [8].

Además, los esteroides se están utilizando de forma concomitante con otras terapias antiinflamatorias. Está por determinar el efecto conjunto de las mismas y el posible papel complementario de ambas terapias, especialmente en aquellos casos en los que por su vida media, el efecto de la terapia más dirigida requiere tiempo, y el corticoide podría servir para ganar tiempo hasta que una terapia más específica comience a ser eficaz, particularmente en pacientes críticos[8].

Sin embargo, no existe evidencia de buena calidad que avale su uso, y existe incertidumbre en cuanto al fármaco, la dosis y el momento adecuado para su administración. Los distintos corticoides actúan en diferente grado por la vía genómica o no genómica, siendo más rápida la acción antiinflamatoria por esta última vía, que predomina en metilprednisolona y dexametasona[9]. No existen datos que apoyen la utilización de dosis altas de esteroides versus la administración de dosis mayores en pulsos. Se desconoce si diferentes fases de la enfermedad podrían manejarse con diferentes dosis, y cuál sería el techo de la misma, dado que en otras patologías como el LES no se objetiva un beneficio mayor con dosis de 1g versus 500 mg de metilprednisolona [9], y se asocia con más efectos secundarios[8].

A la espera de resultados de los ensayos clínicos en marcha [10], consideramos necesario un análisis de la práctica clínica que se está llevando a cabo para orientar en estos primeros momentos las recomendaciones.

2 OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de corticoesteroides en el tratamiento de la neumonía intersticial por COVID19 en la planta de hospitalización para prevenir la necesidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI o muerte.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la efectividad y seguridad del uso de diferentes pautas de corticoesteroides (pauta continúa, bolos o pautas combinadas) en el tratamiento de la neumonía intersticial por COVID19
- Identificar las características clínicas que predicen una respuesta favorable al tratamiento con corticoesteroides en pacientes con neumonía intersticial por COVID19.
- Evaluar el valor predictivo y pronóstico de los diferentes factores proinflamatorios en este contexto clínico, tales como la fiebre mantenida o los diferentes biomarcadores, en este contexto clínico.

3 MÉTODOS

Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio con medicamentos post-autorización retrospectivo de cohortes.

A partir de los pacientes ingresados en el hospital por COVID-19 con diagnóstico de neumonía intersticial se seleccionarán dos cohortes en base a su exposición (o no) a tratamiento con corticoesteroides.

El estudio se realizará en las condiciones asistenciales reales, en el ámbito de las plantas COVID.

El estudio será coordinado por la Dra. Ana Fernández Cruz (Unidad de Infecciosas. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid) y por la Dra. Belén Ruiz Antorán (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid).

Los pacientes incluidos en el estudio se seleccionaron de forma retrospectiva a partir del registro de pacientes COVID de los hospitales participantes. Toda la información se recogerá a partir de la historia clínica del paciente.

Sujetos de estudio

Criterios de inclusión

Se incluirán en este estudio aquellos pacientes atendidos en el HU Puerta de Hierro Majadahonda que reúnan los siguientes criterios:

- Neumonía intersticial por COVID19
- Pacientes hospitalizados fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos

Periodo de observación

Los pacientes serán seguidos por sus respectivos médicos según la práctica clínica. Tras la inclusión se recogerán datos de los días 1, 3 y 7 post inclusión.

Variables del estudio e instrumentos de medida

Se recogerán los datos basales de los pacientes y del seguimiento hasta 7 días después del fin de tratamiento (para la cohorte de pacientes tratados con corticoesteroides) y hasta los 7 días después de la inclusión en el estudio (para la cohorte de pacientes no tratados).

Características demográficas y basales

Se recogerán datos basales de todos los pacientes, en relación a su año de nacimiento y sexo y comorbilidades asociadas (HTA, DM, antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, antecedentes oncológicos, trasplantes e índice de Charlson).

Adicionalmente se recogerá información en relación a tratamientos concomitantes relacionados con el pronóstico: Inmunomoduladores e inmunosupresores, IECAs, ARA-II y Aines.

Características clínicas y analíticas de COVID-19

En el momento de la inclusión del paciente en el estudio, se recogerán aspectos relacionados con la infección:

- Fecha inicio síntomas
- Fecha PCR COV POSITIVO
- Fecha ingreso
- Existencia de otras Infecciones confirmadas concomitantes

En el momento de la inclusión del paciente en el estudio, y los días 1, 3 y 7 de seguimiento se recogerá información relacionada con su situación clínica y analítica:

- Constantes vitales: T^a, FR, Saturación de oxígeno, TA
- Exploración física: Auscultación pulmonar y presencia de edemas
- Necesidad de oxigenoterapia, modalidad (gafas nasales, gafas nasales de alto flujo, mascarilla, mascarilla con reservorio, VM, ECMO), flujo, FiO₂ SaFi.
- Pruebas de imagen disponibles
- Analítica: Linfocitos, Neutrófilos, Dímero D, Act protrombina, proteína C reactiva, LDH, GOT, Ferritina, IL6 en el contexto de la práctica clínica.
- Tratamientos concomitantes relacionados con el COVID-19, fecha de inicio, fecha fin y posología.
- Localización del paciente (hospitalización, UCI, alta o exitus) y fecha del evento.

Variables relacionadas con el tratamiento

En todos los pacientes incluidos se recogerá información detallada de todos los tratamientos concomitantes relacionados con el COVID-19, incluida la fecha de inicio, fecha fin y posología.

Adicionalmente, en la cohorte de pacientes tratados con corticoesteroides se recogerá: fecha inicio de tratamiento, fecha fin, y pauta administrada, esta última en relación a la administración en pauta continua, bolos o ambas.

Variables de efectividad:

Variable principal de efectividad

% de pacientes que presentan un evento durante el periodo de seguimiento.

Se define evento como: la progresión a una puntuación 5, 6 o 7 en la 7-point Ordinale Scale (OMS) tras ingreso por COVID-19.

1. No hospitalizado con reanudación de las actividades normales
2. No hospitalizado, pero incapaz de reanudar las actividades normales
3. Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario
4. Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario
5. Hospitalizado, que requiere oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva

6. Hospitalizado, que requiere oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o ventilación mecánica invasiva

7. Muerte

Variables secundarias de efectividad

Tiempo hasta el evento

Mortalidad

Hospitalización en UCI

% de pacientes con necesidad de oxigenoterapia en cada una de sus modalidades (gafas nasales/ mascarillas tipo ventimask/ reservorio/ gafas nasales de alto flujo/VMNI ó VM/ECMO)

Días libres de oxígeno

Días sin ventilador.

Tiempo de hospitalización

Cambio en los niveles analíticos: Linfocitos, Neutrófilos, Dímero D, Act protrombina, proteína C reactiva, LDH, GOT, Ferritina, IL6

Variables de seguridad

% de pacientes que presentan un SAEs

Frecuencia de SAEs.

Se recogerán todas las reacciones adversas graves (SAEs) relacionados con los fármacos del estudio que serán registradas por los médicos responsables de los pacientes. EL registro se realizará a partir la historia clínica, desde la inclusión del paciente en el estudio hasta el fin del periodo de seguimiento.

Se define como SAE, como:

- Todo acontecimiento adverso que cause la muerte;
- Todo acontecimiento adverso que amenace la vida del enfermo;
- Todo acontecimiento adverso que provoque una discapacidad permanente;
- Todo acontecimiento adverso que requiera o prolongue la hospitalización;
- Todo acontecimiento adverso que suponga cáncer, anomalías congénitas;
- Todo acontecimiento adverso sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada),
- Todo acontecimiento que, no cumpliendo ninguno de los criterios anteriores, se considere clínicamente relevante en relación con la seguridad de los productos objeto de la investigación.

Adicionalmente se recogerán parámetros analíticos que a juicio del médico responsable del paciente estén relacionados con posibles efectos adversos durante el periodo de seguimiento.

Recogida y monitorización de datos

Toda la información reseñada será recogida en un formulario electrónico y grabada en una base de datos común, ambos específicamente diseñados para esta cohorte.

La monitorización de la base de datos generada se llevará a cabo empleando métodos analíticos y manualmente, para maximizar la calidad de la información, tras lo cual quedará disponible para su análisis exploratorio o específico. Según la financiación disponible, se buscará monitorización externa de los datos, al menos de un porcentaje de los pacientes incluidos en base.

Duración estimada del proyecto:

2 meses.

Cronograma del estudio

		ABRIL	MAYO	JUNIO
ASPECTOS REGULATORIOS Y DOCUMENTALES	Version final del protocolo y documentación			
	Aprobación del estudio por el CEIm			
	Solicitud clasificación EPA a la AEMPS			
	Registro en ENCEPP			
	eCRD electrónico versión final			
ESTUDIO COHORTES	Recogida de datos			
DIFUSION Y RESULTADOS	Informe final de resultados			
	Publicación del estudio			

Análisis estadístico

Los datos serán recogidos en una base de datos ACCESS, Microsoft Office 2000, diseñada para tal fin según el protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se realizará con el software IBM® SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versión 21 (IBM® Corporation, Somers, NY, EE.UU.) y con el paquete estadístico Epidat 3.1. Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación del 0,05.

Análisis descriptivo

Se realizará un análisis descriptivo para todas las variables del estudio, con los análisis apropiados dependiendo de la naturaleza de cada una de las variables:

- Las variables continuas: se presentan como media, rango y desviación estándar (DE).
- Las variables categóricas se presentan en % respecto total columna, N de cada categoría. Por grupo y globalmente.
- En variables ordinales con pocas categorías (menos de 10), se describirán con dos tablas: una con los parámetros descriptivos de las variables continuas (siempre que su interpretación tenga sentido) y otra con los de las variables categóricas. Para variables ordinales con >10 categorías se utilizará la misma aproximación que las variables continuas.

Medidas de frecuencia y asociación

Dentro de la cohorte de pacientes tratados se establecerán tres sub-cohortes en base a la pauta de corticoesteroides recibida: pauta continua, bolos o ambas.

Se calculará la incidencia en expuestos (cohorte tratada con corticoesteroides y las sub-cohortes establecidas en base a la pauta recibida) y en no expuestos (cohorte no tratada), para cada una de las variables de efectividad expuestas anteriormente). A partir de estas se calculará para cada una de las variables las medidas de asociación el riesgo relativo (RR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y reducción relativa del riesgo (RRR), con sus IC95%. Adicionalmente se calcularán los odds ratios (OR).

Se estimará el RR ajustado por comorbilidades y factores pronósticos.

Para dicho análisis se estratificará a los pacientes en base al grado de distrés en el momento de la inclusión en el estudio en tres categorías: No distrés, distrés moderado y distrés grave según SaFi ó PaFi:

- No Distrés >315 (SaFi) ó >300 (PaFi)
- SRDA moderado : 315-236 (SaFi) ó 300-200 (PaFi)
- SDRA grave < 236 grave (SaFi) ó <236 (PaFi)

En los pacientes categorizados como SIN DISTRES se establecerá un análisis por subgrupos considerando la persistencia de fiebre elevada y la presencia de biomarcadores elevados.

Análisis inferencial

Se calculará la proporción de pacientes con cada una de las variables de efectividad expuestas previamente en las diferentes cohortes (tratados vs no tratados; tratados en diferentes pautas vs no tratados) y tratados en diferentes pautas entre sí).

Se aplicarán diferentes pruebas de hipótesis según la naturaleza de la variable. Estas pruebas son: prueba exacta de Fisher para variables categóricas, la T de Student para variables continuas y la prueba U de Mann-Whitney para variables ordinales.

Se utilizarán modelos de regresión logística para identificar factores predictivos de ausencia de respuesta y eventos adversos graves. Se utilizará un análisis multivariado de regresión logística por etapas para identificar cualquier factor basal independiente que predijera la ausencia de respuesta o el desarrollo de eventos adversos

Tamaño muestral

Dadas las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio, se ha estimado que el porcentaje de eventos (ingreso en UCI o muerte) se sitúa entorno

al 25%. Considerando las 4 subcohortes planteadas, la estimación el número de pacientes a incluir en nuestro estudio es de 70 pacientes por cada cohorte. Total de pacientes previstos: 280.

La estimación de tamaño muestral se ha realizado mediante el paquete Epidat 3.1. Quiere ello decir que, a partir de este tamaño muestral, se podrán empezar a obtener conclusiones fiables sobre la variable primaria de eficacia. No obstante, por la naturaleza de las cohortes que se pretenden seguir, el reclutamiento podría continuar de forma indefinida y para cada subcohorte prevista (en relación con las diferentes pautas de tratamiento esteroideo) que se deriva de este estudio.

Descripción de las cohortes y definición de la exposición

Se definen dos cohortes con las mismas características clínicas (criterios de inclusión).

COHORTE DE PACIENTES TRATADOS CON CORTICOESTEROIDES

Son pacientes hospitalizados fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos con neumonía intersticial documentada

Factor de exposición: Tratamiento con corticoesteroides

La decisión de tratar y la elección del tratamiento, incluida la duración del tratamiento y el uso de otros tratamientos concomitantes concomitante, quedará totalmente a discreción del médico en base a las directrices establecidas en cada Centro o a las recomendaciones nacionales en relación al tratamiento del COVID-19¹.

COHORTE DE PACIENTES NO TRATADOS CON CORTICOESTEROIDES

Son pacientes hospitalizados fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos con neumonía intersticial documentada.

4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio se realizará según las recomendaciones éticas internacionales (Declaración de Helsinki y Convenio de Oviedo). El estudio será evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

El estudio se realizará de acuerdo a la actual legislación vigente en relación con los estudios post-autorización con medicamentos. Se solicitará a la AEMPS una clasificación expeditiva del estudio como EPA-OD.

Los pacientes serán identificados mediante un código numérico con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según

¹ <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>

establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Se garantizará que todas las personas implicadas en el estudio respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los pacientes incluidos en el mismo.

Los fármacos a estudio serán prescritos de acuerdo con la práctica habitual y los protocolos vigentes establecidos para el tratamiento del COVID-19.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Hasan K. Siddiqi M, MSCR, and Mandeep R. Mehra, MD, MSc. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION 2020.
2. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13rd March. 2020.
3. Ho JC, Ooi GC, Mok TY, et al. High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168(12): 1449-56.
4. Medicine NHCSAoTC. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). 2020.
5. 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.
6. Pastores SM, Annane D, Rochwerg B, Corticosteroid Guideline Task Force of S, Esicm. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Crit Care Med 2018; 46(1): 146-8.
7. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin Exp Rheumatol 2020; 38(2): 337-42.
8. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. Signal Transduct Target Ther 2020; 5: 18.
9. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(7): 1145-53.
10. Zhou YH, Qin YY, Lu YQ, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl) 2020.