



Carta al Editor

Cuestiones por resolver en el tratamiento con glucocorticoides de la infección COVID-19



Unresolved questions about the treatment of COVID-19 with corticosteroids

Sr. Editor:

Después de la publicación del grupo colaborativo RECOVERY¹, los glucocorticoides (GC) se han convertido en tratamiento de primera línea para los pacientes hospitalizados con COVID-19. Posteriormente, el *Journal of the American Medical Association (JAMA)* publicó otros tres artículos en pacientes críticos que han confirmado parcialmente este resultado (CoDEX, CAPE-COVID y REMAP-CAP COVID-19)². Por el contrario, el estudio METCOVID³, que incluía pacientes con distintos niveles de gravedad, no lo confirmó. Se han propuesto explicaciones para las diferencias entre los resultados de los estudios. Creemos que lo más importante de esta aparente contradicción es que nos recuerda que siguen existiendo preguntas sin respuesta para el uso de GC en la COVID-19.

La primera. ¿Qué pacientes son los que se benefician del tratamiento con esteroides? En otras palabras, ¿podemos establecer un

nivel de gravedad a partir del cual los pacientes se benefician con el uso de GC? De todas las preguntas, esta parece la única que tiene la respuesta más cierta (fig. 1). Los GC se han asociado con beneficios en los pacientes más graves. De tal forma, RECOVERY, CoDEX, CAPE-COVID y REMAP-CAP COVID-19 demostraron una clara reducción de la mortalidad en los pacientes críticos (reducción absoluta del riesgo [RAR] de mortalidad a los 21–28 días del 10%, IC 95% -5 a -14%). Esta mejoría no fue tan marcada en los pacientes graves, con necesidad de oxígeno, pero que no precisaban ventilación mecánica invasiva (RAR del 3%, con IC 95% -3 a 0%, con datos de RECOVERY y GLUCOCOVID). Por último, no hubo beneficio cuando el tratamiento se aplicó a pacientes ingresados sin necesidad de oxígeno suplementario (RECOVERY), e incluso se apreció una tendencia a la peor evolución del grupo tratado.

La segunda. ¿Cuál es el GC adecuado? ¿Cuál su dosis? Se han ensayado hasta tres GC (dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona). Es razonable pensar que no hay grandes diferencias entre ellos a dosis equivalentes. Los ensayos clínicos publicados han utilizado dosis entre intermedias y altas (de los 30 mg de equivalencia en prednisona al día en RECOVERY, a los 125 mg en CoDEX). Varios estudios observacionales en España han mostrado una posible mejor respuesta cuando los GC se dan en ciclos cortos a altas

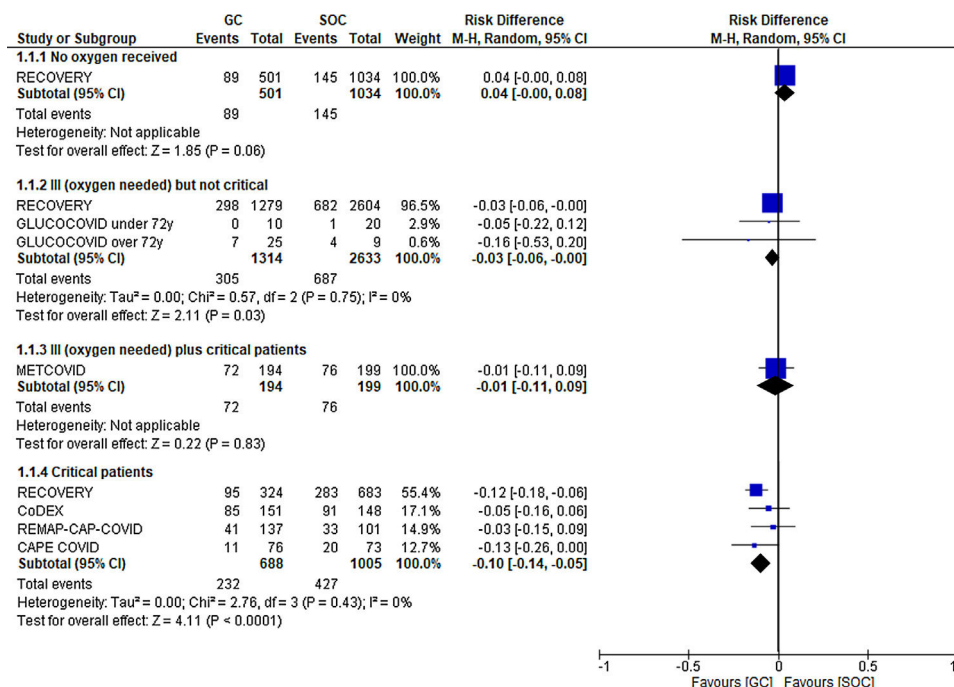


Figura 1. Forest plot de la reducción en mortalidad, de acuerdo con la gravedad en la COVID-19 tras el uso de glucocorticoides.

dosis (el equivalente a 300 a 600 mg de prednisona al día)^{4,5}. El beneficio adicional de estas dosis podría deberse a la activación de la vía no genómica de los corticoesteroides, lo que daría lugar a un efecto antiinflamatorio máximo.

La tercera. ¿Cuánto debe durar el ciclo de tratamiento? Todos los ensayos clínicos han valorado periodos cortos de tratamiento (desde los 5 días de METCOVID a los 14 de CAPE-COVID). No tenemos datos prospectivos sobre la posibilidad de que existan agudizaciones en los pacientes tras la retirada de los GC. Tampoco conocemos si algún subgrupo de pacientes podría beneficiarse de un descenso progresivo frente a un ciclo de duración prefijada.

La cuarta. ¿Cuál es el momento idóneo para comenzar el tratamiento con GC? Todos los ensayos clínicos han empezado el tratamiento de acuerdo con la severidad del paciente, sin tener en cuenta en los criterios de inclusión el tiempo de evolución de la enfermedad. Una publicación reciente plantea la administración durante la segunda semana de la evolución.

La quinta. ¿Se podría predecir la respuesta a los GC de acuerdo con los perfiles de laboratorio o los datos de las técnicas de imagen? Ninguno de los ensayos clínicos publicados tenía entre sus criterios de inclusión la presencia de marcadores de inflamación. Algunos parámetros, como la proteína C reactiva, o el cociente entre linfocitos y neutrófilos, se han asociado con el riesgo de muerte y se podría teorizar que los perfiles de laboratorio más inflamatorios podrían tener una respuesta mayor. Sin embargo, METCOVID no demostró diferencias en la respuesta, independientemente de los niveles de proteína C reactiva, ferritina o IL-6 pre-tratamiento.

Por último. ¿Debemos administrar GC conjuntamente con antivirales como remdesivir? ¿En la fase inflamatoria debemos administrarlos con otros inmunomoduladores como los antagonistas de IL-6 o IL-1, entre otros?

Tenemos evidencia de que los GC tienen efectos beneficiosos en los pacientes graves con la COVID-19. Ahora necesitamos continuar investigando para completar su guía de uso e implementación en la infección por SARS-CoV-2.

Financiación

Los autores han recibido financiación en la convocatoria de proyectos COVID-19 de sanidad de Castilla y León (SACYL), proyecto GRS COVID 68/A/20. País: España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
2. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020;324:1292–5.
3. Prado-Jeronimo CM, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (MetCovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 [en prensa].
4. Callejas Rubio JL, Luna del Castillo J, De la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155:159–61.
5. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*. 2020 [en prensa].

Luis Corral-Gudino^{a,b,*}, Jesica Abadía-Otero^{a,c}
y Julia Gómez-Barquero^{a,c}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Departamento de Medicina, Toxicología y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España

^c Consulta de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcorral@saludcastillayleon.es (L. Corral-Gudino).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.10.010>

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acute isolated appendicitis caused by aspergillus in a patient suffering from severe aplastic anemia



Appendicitis aislada aguda causada por aspergillus en un paciente con anemia aplásica grave

Dear Editor:

Fungal infection is an uncommon disease of appendicitis. The fungal appendicitis occurs in 1.15% of autopsy cases. The incidence of aspergillus appendicitis is even lower, just 0.01%.¹ This infection is seen primarily in patients with hematologic malignancies or transplantation who suffer from neutropenia, and also in immunodeficiency patients such as infected with human immunodeficiency virus (HIV). Clinical manifestations are diverse and nonspecific. Definitive diagnosis may require histopathologic evidence of fungal invasion of tissue, but this is not always feasible.² Early recognition is important to prevent complications or death. Although experience evaluating treatment strategies is limited, a combined medical and surgical approach is usually necessary.

We present a case of primary *Aspergillus* appendicitis diagnosed by histologic examination in a neutropenic patient with severe aplastic anemia. After persisting fever, he developed lower right quadrant abdominal pain. Abdominal computed tomography revealed enlargement with enhancing thickened wall of appendix and mild periappendiceal fat reticulation without evidence of wall disruption. These findings were consistent with acute appendicitis with secondary inflammation. The patient was taken up for emergency surgery after transfusion with platelets. Laparotomy revealed an inflamed, edematous appendix without appendiceal perforation and a large amount of pus mass adhered to the appendix surface. Histologically, the appendix was congestive and edematous, with degeneration, necrosis and exfoliation of some mucosa. Interstitial lymphoid connective tissue is hyperplasia and inflammatory cell infiltration could be seen on serosal surface. Fungal hyphae with acute-angle branching were observed, which suggested *Aspergillus* infection (Fig. 1). Voriconazole treatment was maintained after surgery, and no aspergillosis relapse or other invasive fungal infections were observed. The patient was admitted for stem cell transplantation successfully. Follow up to now, the prognosis of the patient is good.