

Editorial

2 de septiembre de 2020

Corticosteroides en el SDRA COVID-19 Evidencia y esperanza durante la pandemia

Hallie C. Prescott, MD, Maestría^{1,2}; Todd W. Rice, MD, MSc³

afiliaciones de autor [Información del artículo](#)

JAMA. 2020; 324 (13): 1292-1295. doi: 10.1001 / jama.2020.16747

Centro de recursos COVID-19

Los corticosteroides, como la hidrocortisona y la dexametasona, tienen efectos antiinflamatorios, antifibróticos y vasoconstrictores, que los intensivistas han intentado aprovechar durante décadas para mejorar los resultados en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y choque séptico. En la primera descripción del SDRA en 1967, Ashbaugh y sus colegas señalaron que "los corticosteroides parecían tener valor en el tratamiento de pacientes con embolia grasa y posiblemente neumonía viral".¹

Durante las décadas siguientes, muchos ensayos clínicos han probado la utilidad de los corticosteroides en pacientes críticamente enfermos con neumonía, choque séptico o SDRA. Sin embargo, debido a tamaños de muestra limitados, estrategias de dosificación variables y hallazgos inconsistentes, los resultados no fueron concluyentes. La adopción de este enfoque terapéutico fue modesta en 2014, con solo el 18% de 2377 pacientes con SDRA en el estudio LUNG SAFE que recibieron corticosteroides.²

Durante los últimos 3 años, los datos acumulados de ensayos clínicos aleatorios (ECA) más grandes y bien realizados han sugerido el beneficio de los corticosteroides en el SDRA y el choque séptico. El ensayo APROCCHSS reclutó a 1241 pacientes con shock séptico que recibieron vasopresores en dosis altas durante al menos 6 horas y encontró que los pacientes aleatorizados a dosis bajas de hidrocortisona más fludrocortisona tenían una menor mortalidad a los 90 días (43,0% frente a 49,1%, $p = 0,03$).³ El ensayo ADRENAL reclutó a 3658 pacientes con shock séptico que estaban recibiendo vasopresores durante al menos 4 horas y encontró que los pacientes aleatorizados a la infusión de hidrocortisona en dosis bajas frente a placebo tenían una duración más corta de la ventilación mecánica (6 frente a 7 días, $p < 0,001$) y resolución más rápida del shock (3 frente a 4 días, $p < 0,001$),⁴ aunque la mortalidad a los 90 días no fue diferente. El ensayo DEXA-ARDS inscribió a 277 pacientes con SDRA de moderado a grave y encontró que los pacientes asignados al azar a dosis altas de dexametasona en comparación con cuidados intensivos de rutina continua tenían una mortalidad por todas las causas a 60 días más baja (21% frente a 36%, $p = 0,005$) y más días sin ventilador (12 frente a 7, $p < 0,001$).⁵

En los metanálisis que incorporaron estos ECA recientes, el uso de corticosteroides se asoció con una resolución más rápida del choque y la ventilación mecánica en el choque séptico y una posible menor mortalidad tanto en el choque séptico como en el SDRA.^{6,7} Sin embargo, debido a los hallazgos inconsistentes en los estudios individuales y a la preocupación persistente de que los efectos adversos importantes, como la infección secundaria y el delirio, puedan estar submedidos e infrarreportados en estos ensayos clínicos, muchos médicos se mostraron reacios a prescribir corticosteroides para estas afecciones.

Al inicio de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la orientación con respecto a los corticosteroides fue mixta. Las pautas de la campaña Surviving Sepsis Campaign para COVID-19 publicadas en marzo de 2020 emitieron una recomendación débil para el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 y SDRA que requerían ventilación mecánica, pero también indicaron que algunos miembros del panel de expertos prefirieron no hacer una recomendación hasta más altas -Se disponía de pruebas de calidad.⁸ Por el contrario, las directrices de la Infectious Diseases Society of America publicadas en abril de 2020 emitieron una recomendación débil contra los corticosteroides, excepto para los pacientes con COVID-19 y SDRA tratados en el contexto de un ensayo clínico.⁹

Si bien los primeros datos observacionales de China sugirieron un beneficio potencial de mortalidad de los corticosteroides en COVID-19,¹⁰ estudios previos de corticosteroides en otras neumonías virales, especialmente el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), encontraron una asociación con aclaramiento viral y preocupaciones reforzadas de que los corticosteroides pueden afectar la respuesta del huésped al SARS-CoV-2.^{11,12} Además, un metaanálisis de estudios observacionales sugirió un aumento de la mortalidad con el tratamiento con corticosteroides en la neumonía por influenza.⁷

A medida que la pandemia de COVID-19 se extendía por todo el mundo, los médicos luchaban por sopesar los posibles beneficios de los corticosteroides frente a los muchos daños potenciales asociados con estos medicamentos. A pesar de estar abrumados con pacientes críticamente enfermos, varios grupos de ensayos clínicos en todo el mundo lanzaron ECA de alta calidad de corticosteroides para COVID-19 grave. Además, reconociendo la urgencia de agregar datos de estos ensayos para guiar el manejo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) coordinó un metaanálisis prospectivo de estos ECA en curso (PROSPERO [CRD42020197242](https://doi.org/10.1136/2020.197242)). Los grupos de ensayos clínicos acordaron compartir datos, incluso antes de la aceptación de los datos de sus ensayos individuales para la publicación primaria.

Con un comunicado de prensa el 16 de junio de 2020, en el que se informaron los resultados del ensayo RECOVERY con sede en el Reino Unido, el enfoque existente para tratar y estudiar pacientes con COVID-19 experimentó un cambio importante. En este gran ensayo aleatorizado de etiqueta abierta que incluyó a 6425 pacientes (2104 aleatorizados para recibir dexametasona y 4321 aleatorizados para recibir la atención habitual), el tratamiento con

dexametasona (6 mg / d durante 10 días) redujo la mortalidad en un tercio en los pacientes que recibieron ventilación mecánica (29,3% vs 41,4%, respectivamente; cociente de tasas, 0,64 [IC del 95%, 0,51-0,81]) y en una quinta parte en pacientes que recibieron oxígeno suplementario (23,3% vs 26,2%, respectivamente; 0,82 [IC del 95%, 0,72-0,94]) en comparación con la atención habitual sola.¹³ Sin embargo, no hubo beneficio entre los pacientes que no recibieron asistencia respiratoria (1,19 [IC del 95%, 0,91-1,55]), y no se pudo excluir la posibilidad de daño.

En este punto de la pandemia, la publicación en servidores de preimpresión antes de la revisión por pares era común, pero este comunicado de prensa proporcionó un nuevo grado de ansiedad. Sin acceso a los detalles completos del ensayo, los médicos no estaban seguros de si comenzar a usar dexametasona en pacientes hospitalizados con COVID-19 y, si la usaban, cómo debían implementarla en la práctica. Los investigadores clínicos también se enfrentaron a preguntas difíciles. ¿Debería cambiarse el grupo de control de ensayos para incluir dexametasona? ¿Carecen los médicos de equilibrio para inscribir pacientes? ¿Fue poco ético seguir inscribiendo pacientes con COVID-19 en otros ensayos controlados con placebo de corticosteroides? ¿O los datos de RECUPERACIÓN fueron lo suficientemente rigurosos como para detener otros ECA de corticosteroides en el tratamiento de COVID-19?

La respuesta a todas estas preguntas resultó ser sí. Las guías de práctica se actualizaron para incluir recomendaciones sólidas para el uso de corticosteroides en pacientes que reciben ventilación mecánica; el equilibrio clínico y la práctica cambiaron en consecuencia; y se detuvo la inscripción en otros ensayos de corticosteroides en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Este número de *JAMA* incluye 3 ECA multicéntricos que evaluaron la terapia con corticosteroides en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, así como el metanálisis prospectivo patrocinado por la OMS. Los 3 ensayos detuvieron la inscripción en junio de 2020 después del comunicado de prensa de RECUPERACIÓN. El metanálisis incluyó pacientes reclutados hasta el 9 de junio de 2020, con el razonamiento de que el manejo clínico de los pacientes inscritos posteriormente probablemente estuvo influenciado por los resultados de RECOVERY.

El ensayo REMAP-CAP, un ensayo multicéntrico y multinacional de plataforma adaptativa existente para la neumonía, asignó al azar a 403 pacientes con COVID-19 grave (en la unidad de cuidados intensivos [UCI] y recibiendo apoyo de órganos respiratorios o cardiovasculares) a 1 de 3 grupos abiertos : hidrocortisona fija en dosis baja, hidrocortisona dependiente del choque o sin hidrocortisona.¹⁴ El resultado principal del estudio fue los días en que los pacientes permanecieron vivos y sin soporte de órganos hasta el día 21. La mediana de días sin soporte de órganos fue 0 para cada grupo de estudio, lo que refleja la enfermedad crítica prolongada experimentada por muchos pacientes con COVID-19. El modelo bayesiano encontró que la hidrocortisona en dosis fija (93% de probabilidad), así como la hidrocortisona dependiente de choque (80% de probabilidad), eran probablemente superiores a ninguna

hidrocortisona, pero los datos fueron insuficientes para confirmar un único régimen óptimo.¹⁴ Además, las probabilidades no cumplieron con las probabilidades preespecificadas para definir el éxito.

El ensayo CoDEX asignó al azar a 299 pacientes en 41 UCI en Brasil con SDRA moderado o grave y COVID-19 a dosis altas de dexametasona de etiqueta abierta (20 mg / d durante 5 días, luego 10 mg / d durante 5 días) frente a la atención habitual sola .¹⁵ El resultado primario fueron los días sin ventilador hasta el día 28, que fueron mayores en los pacientes asignados al azar a la dexametasona (6,6 frente a 4,0; $p = 0,04$).¹⁵ Dos tercios de los pacientes (66,9%) estaban recibiendo vasopresores en el momento de la aleatorización y el 35% de los pacientes asignados al azar a la atención habitual recibieron al menos 1 dosis de corticosteroides, lo que podría reducir el tamaño del efecto entre los grupos de estudio. Si bien la mortalidad a 28 días no fue significativamente diferente entre los pacientes asignados al azar a corticosteroides frente a la atención habitual (56,3% frente a 61,5%, $P = .83$), detener el estudio temprano cuando se anunciaron los resultados de RECOVERY dio como resultado un tamaño de muestra que no tenía el poder suficiente para evaluar adecuadamente el efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad.

En el único ensayo ciego controlado con placebo de los 3, CAPE COVID aleatorizó a 149 pacientes en 9 UCI en Francia con enfermedad respiratoria grave de COVID-19 a hidrocortisona en dosis bajas (infusión de 200 mg / d, disminuida por protocolo) frente a placebo.¹⁶ El resultado primario del fracaso del tratamiento de 21 días, definido como muerte o soporte respiratorio continuo con ventilación mecánica u oxígeno de alto flujo, ocurrió en el 42,1% de los pacientes asignados al azar a hidrocortisona frente al 50,7% de los asignados al azar a placebo ($p = 0,29$).^{dieciséis}

El metanálisis prospectivo del Grupo de Trabajo de Evaluación Rápida de Evidencia de la OMS para Terapias COVID-19 (REACT) reunió datos de 7 ensayos (RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, CAPE COVID y 3 ensayos adicionales) con un total de 1703 pacientes (678 habían sido asignados al azar a corticosteroides y 1025 a la atención habitual o placebo), de los cuales el 59% eran del ensayo RECOVERY.¹⁷ La mortalidad a 28 días fue menor en los pacientes aleatorizados a corticosteroides: 222 muertes entre 678 pacientes aleatorizados a corticosteroides en comparación con 425 muertes entre 1025 pacientes aleatorizados a la atención habitual o placebo (odds ratio resumido, 0,66 [IC del 95%, 0,53, -0,82]; $P < 0,001$), con poca heterogeneidad entre los estudios.¹⁷ La asociación entre la administración de corticosteroides y la reducción de la mortalidad fue similar para la dexametasona y la hidrocortisona, lo que sugiere que el beneficio es un efecto de clase general de los glucocorticoides y no es específico de ningún corticosteroide en particular; fue similar con los regímenes de corticosteroides con dosis más bajas y más altas, aunque estas estimaciones fueron imprecisas, lo que dejó la cuestión de la dosis con una respuesta menos definitiva; y fue similar entre los pacientes con menos vs más de 7 días de síntomas en la aleatorización, aunque todos los pacientes fueron hospitalizados con enfermedad crítica COVID-19.

Los corticosteroides también parecen estar asociados con un beneficio entre los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, ya sea que estén recibiendo ventilación mecánica u oxígeno sin ventilación mecánica. Aunque el metanálisis sugiere que el beneficio puede ser mayor en aquellos que no reciben ventilación mecánica, la imprecisión en este resultado es alta debido al reclutamiento de relativamente pocos pacientes no ventilados mecánicamente en la mayoría de los ensayos y la inclusión de todos los pacientes que reciben oxígeno del RECOVERY ensayo en esta comparación (debido a la ambigüedad sobre qué pacientes inscritos en RECOVERY estaban realmente gravemente enfermos). Aunque el metanálisis sugiere que los corticosteroides podrían no estar asociados con una mejor mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y shock, este resultado es propenso al sesgo tanto por el uso de corticosteroides fuera del protocolo en el grupo de atención habitual como por la exclusión de los pacientes que ya reciben corticosteroides en la selección. En general, el metanálisis indica que la administración de esteroides está claramente asociada con un beneficio entre los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, aunque el umbral exacto en el que se debe prescribir corticosteroides a un paciente individual sigue sin estar claro.

Los esfuerzos de los grupos de ensayos clínicos para el lanzamiento y la realización de ensayos de alta calidad en medio de una pandemia deben reconocerse como un logro importante. El acuerdo entre los investigadores para compartir datos inéditos con la OMS es un ejemplo de cómo la ciencia puede avanzar y es fundamental en medio de lo que probablemente sean numerosos ECA con poca potencia.¹⁸ Los ensayos requirieron una infraestructura de investigación establecida, equipos de estudio dedicados y un equilibrio clínico que a menudo estuvo ausente durante la pandemia.¹⁹ Los corticosteroides son económicos, fácilmente disponibles y, según estos datos, se asocian con una reducción de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Los hallazgos no solo guían el manejo de pacientes con COVID-19 grave, sino que también contribuyen a la base de evidencia que informa el tratamiento del SDRA en pacientes sin COVID-19. Algunos médicos pueden cuestionar por qué los corticosteroides demostraron beneficios en pacientes con SDRA relacionado con COVID-19, después de décadas de incertidumbre y hallazgos mixtos sobre el uso de esteroides en pacientes con SDRA. Sin embargo, las estimaciones agrupadas del efecto del tratamiento en SDRA en pacientes con COVID-19 son similares a las estimaciones agrupadas de ensayos recientes sobre SDRA en pacientes sin COVID-19,⁷ lo que sugiere que el beneficio puede ser similar independientemente de la etiología del SDRA.

La pandemia de COVID-19 puede verse como un punto de inflexión en la larga saga del uso de corticosteroides en enfermedades críticas, lo que representa el punto en el que se acumularon datos suficientes para emitir una recomendación sólida para tratar a los pacientes con SDRA con corticosteroides. Sin embargo, no será el final de la saga. El enfoque tradicional una vez enseñó que los resultados de los ensayos clínicos deben aplicarse a todos los pacientes que cumplen con la inclusión para el ensayo. Sin embargo, ahora se reconoce que existe una heterogeneidad sustancial del efecto del

tratamiento entre los pacientes, de modo que el enfoque del tratamiento probablemente se pueda refinar más allá del simplista "tratar a todos los que cumplen con las inclusiones del ensayo".²⁰ Por ejemplo, los pacientes con una enfermedad aguda más leve pero con comorbilidades que aumentan el riesgo de efectos adversos relacionados con la medicación, como el delirio y la infección secundaria, pueden tener menos probabilidades de beneficiarse de los corticosteroides.

La publicación de estos 3 ensayos aleatorizados de corticosteroides y el metanálisis prospectivo en este número de *JAMA* representa un importante paso adelante en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Si bien los resultados de RECOVERY fueron aceptados porque brindaban esperanza en el tratamiento de esta enfermedad catastrófica, numerosas limitaciones del estudio impidieron una confianza total en el uso de corticosteroides en pacientes hospitalizados con COVID-19. Estos ensayos y el metanálisis han fortalecido la confianza, han definido aún más el beneficio y han cambiado la atención habitual del SDRA relacionado con COVID-19 para incluir los corticosteroides.

Sin embargo, quedan muchas preguntas clínicamente importantes. ¿El beneficio y la dosis óptima de corticosteroides difieren entre los diferentes subfenotipos de ARDS? ¿Debe individualizarse la administración de corticosteroides, con el inicio, la dosificación y la duración guiados por la respuesta clínica o los biomarcadores, como la proteína C reactiva? ¿La inflamación se recupera después de la interrupción de los corticosteroides en algunos pacientes y disminuirlos gradualmente mejoraría los resultados? ¿Cuáles son la verdadera incidencia y el tratamiento óptimo de los efectos adversos, dado que la mayoría de los ensayos aleatorios son diseños pragmáticos de etiqueta abierta con informes mínimos de efectos adversos? ¿Deberían tratarse con corticosteroides los pacientes menos gravemente enfermos o no hospitalizados? ¿Cuál es el umbral de gravedad de la enfermedad en el que ahora están indicados los corticosteroides? ¿Los corticosteroides retrasan la eliminación del SARS-CoV-2, especialmente en los pacientes menos enfermos no hospitalizados y, de ser así, ¿afecta esto a los resultados clínicos? ¿Debe administrarse remdesivir u otras terapias potencialmente activas con corticosteroides? Si bien queda mucho trabajo sobre los detalles exactos de la implementación en la práctica clínica, los hallazgos consistentes de beneficio en estos estudios proporcionan datos definitivos de que los corticosteroides deben ser el tratamiento de primera línea para los pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

La pandemia de COVID-19 ha traído miedo y un mar de cambios al mundo. Estos estudios brindan evidencia y algunas esperanzas de que se haya identificado un tratamiento efectivo, económico y seguro. Esperanza porque los corticosteroides proporcionan un tratamiento ampliamente disponible para los pacientes más gravemente enfermos con COVID-19. Pero también esperanzas de la ciencia, al demostrar la capacidad de las redes para lanzar rápidamente y completar ensayos aleatorios, incluso durante una carga clínica sin precedentes; de la voluntad de las redes de colaborar y unir fuerzas para realizar importantes ensayos clínicos con mayor rapidez; y del alto nivel de

coordinación e intercambio de datos facilitado por organizaciones como la OMS para responder de manera más definitiva y eficiente preguntas clínicas importantes en el tratamiento de COVID-19. Con estos esfuerzos y con pruebas rigurosas, llega la esperanza.

[Volver arriba](#)

Información del artículo

Autor para correspondencia: Todd W. Rice, MD, MSc, Departamento de Medicina, Universidad de Vanderbilt, T-1218 MCN, Nashville, TN 37232 (todd.rice@vumc.org).

Publicado en línea: 2 de septiembre de 2020. doi: [10.1001 / jama.2020.16747](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16747)

Declaraciones sobre conflictos de intereses: la Dra. Prescott informó que forma parte del Panel de directrices de la campaña Sobrevivir a la sepsis. El Dr. Rice informó los honorarios personales de Cumberland Pharmaceuticals y los honorarios personales de Avisa Pharmaceutical fuera del trabajo presentado.

Financiamiento / Apoyo: este contenido es el resultado del trabajo apoyado con recursos y el uso de las instalaciones del Centro Médico de Ann Arbor VA.

Papel del financiador / patrocinador: El Centro Médico VA de Ann Arbor no tuvo ningún papel en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Descargo de responsabilidad: este artículo no representa las opiniones del Departamento de Asuntos de Veteranos o del gobierno de los EE. UU.

Referencias

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. dificultad respiratoria aguda en adultos. *The Lancet* . 1967; 2 (7511): 319-323. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(67\) 90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7) PubMedGoogle AcadémicoCrossref
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; Investigadores LUNG SAFE; Grupo de Ensayos ESICM. Epidemiología, patrones de atención y mortalidad de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda en unidades de cuidados intensivos en 50 países. *JAMA* . 2016; 315 (8): 788-800. doi: [10.1001 / jama.2016.0291](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref
3. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; Red CRICS-TRIGGERSEP. Hidrocortisona más fludrocortisona para adultos con shock séptico. *N Engl J Med* . 2018; 378 (9): 809-818. doi: [10.1056 / NEJMoa1705716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716) PubMedGoogle AcadémicoCrossref
- 4.

Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators y el Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad de Cuidados Intensivos de Australia y Nueva Zelanda. Tratamiento complementario con glucocorticoides en pacientes con shock séptico. *N Engl J Med*. 2018; 378 (9): 797-808. doi: [10.1056 / NEJMoa1705835](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705835) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

5.

Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al; Dexametasona en la red ARDS. Tratamiento con dexametasona para el síndrome de dificultad respiratoria aguda: un ensayo controlado aleatorio multicéntrico. *The Lancet Respir Med*. 2020; 8 (3): 267-276. doi: [10.1016 / S2213-2600 \(19\) 30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

6.

Fang F, Zhang Y, Tang J, et al. Asociación del tratamiento con corticosteroides con resultados en pacientes adultos con sepsis: una revisión sistemática y metanálisis. *JAMA Intern Med*. 2019; 179 (2): 213-223. doi: [10.1001 / jamainternmed.2018.5849](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5849) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

7.

Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, et al. Eficacia y seguridad de los corticosteroides en COVID-19 según la evidencia de COVID-19, otras infecciones por coronavirus, influenza, neumonía adquirida en la comunidad y síndrome de dificultad respiratoria aguda: una revisión sistemática y un metanálisis. *CMAJ*. 2020; 192 (27): E756-E767. doi: [10.1503 / cmaj.200645](https://doi.org/10.1503/cmaj.200645) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

8.

Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM y col. Campaña Sobreviviendo a la Sepsis: directrices sobre el manejo de adultos críticamente enfermos con coronavirus 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020; 48 (6): e440-e469. doi: [10.1097 / CCM.0000000000004363](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

9.

Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH y col. Directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América sobre el tratamiento y el manejo de pacientes con COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa478. doi: [10.1093 / cid / ciaa478](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478) PubMedGoogle Académico

10.

Wu C, Chen X, Cai Y, et al Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte en pacientes con neumonía por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (7): 934-943. doi: [10.1001 / jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994) ArtículoGoogle AcadémicoCrossref