

Investigación original

Cuidando al paciente críticamente enfermo

2 de septiembre de 2020

Efecto de la dexametasona en los días con vida y sin ventilador en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda moderada o grave y COVID-19

El ensayo clínico aleatorizado CoDEX

Bruno M. Tomazini, MD^{1,2}; Israel S. Maia, MD, MSc^{3,4}; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD^{3,4}; et al Otavio Berwanger, MD, PhD⁵; Regis G. Rosa, MD, PhD^{4,6}; Viviane C. Veiga, MD, PhD^{4,7}; Álvaro Avezum, MD, PhD⁸; Renato D. Lopes, MD, PhD^{9,10}; Flavia R. Bueno, MSc¹; María Vitoria AO Silva¹; Franca P. Baldassare¹; Eduardo L. V. Costa, MD, PhD^{1,11}; Ricardo A. B. Moura, MD¹; Michele O. Honorato, MD¹; Andre N. Costa, MD, PhD^{1,12}; Lucas P. Damiani, MSc³; Thiago Lisboa, MD, PhD^{3,4,13}; Letícia Kawano-Dourado, MD, PhD³; Fernando G. Zampieri, MD, PhD^{3,4}; Guilherme B. Olivato, MD^{5,14}; Cassia Righy, MD, PhD^{15,16}; Cristina P. Amendola, MD¹⁷; Roberta M. L. Roepke, MD^{2,18}; Daniela H. M. Freitas, MD¹¹; Daniel N. Forte, MD, PhD^{1,19}; Flávio G. R. Freitas, MD, PhD^{4,20}; Caio CF Fernandes, MD²¹; Livia MG Melro, MD²²; Gedealvares FS Junior, MD²³; Douglas Costa Morais²⁴; Stevin Zung, MD, PhD²⁴; Flávia R. Machado, MD, PhD^{4,20}; Luciano CP Azevedo, MD, PhD^{1,4,25}; para la COALICIÓN COVID-19 Brasil III Investigadores

afiliaciones de autor [Información del artículo](#)

JAMA. 2020; 324 (13): 1307-1316. doi: 10.1001 / jama.2020.17021

Centro de recursos COVID-19

Puntos clave

Pregunta En pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y síndrome de dificultad respiratoria aguda moderada o grave (SDRA), ¿la dexametasona intravenosa más atención estándar en comparación con la atención estándar sola aumenta el número de días con vida y sin ventilación mecánica?

Hallazgos En este ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 299 pacientes, el número de días con vida y sin ventilación mecánica durante los primeros 28 días fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con dexametasona más atención estándar en comparación con la atención estándar sola (6,6 días frente a 4,0 días) .

Significado dexametasona intravenosa más atención estándar, en comparación con la atención estándar sola, dio como resultado un aumento estadísticamente significativo en el número de días con vida y sin ventilación mecánica durante 28 días.

Resumen

Importancia El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) debido a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se asocia con una mortalidad sustancial y el uso de recursos de atención médica. El uso de dexametasona podría atenuar la lesión pulmonar en estos pacientes.

Objetivo Determinar si la dexametasona intravenosa aumenta el número de días sin ventilador entre los pacientes con SDRA asociado a COVID-19.

Diseño, ámbito y participantes Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en 41 unidades de cuidados intensivos (UCI) en Brasil. Los pacientes con COVID-19 y SDRA de moderado a grave, según la definición de Berlín, se inscribieron del 17 de abril al 23 de junio de 2020. El seguimiento final se completó el 21 de julio de 2020. El ensayo se detuvo antes de la publicación de un estudio antes de alcanzar el tamaño de muestra planificado de 350 pacientes.

Intervenciones Veinte mg de dexametasona por vía intravenosa al día durante 5 días, 10 mg de dexametasona al día durante 5 días o hasta el alta de la UCI, más atención estándar (n = 151) o atención estándar sola (n = 148).

Principales resultados y medidas El resultado primario fueron los días sin ventilador durante los primeros 28 días, definidos como estar vivo y sin ventilación mecánica. Los resultados secundarios fueron la mortalidad por todas las causas a los 28 días, el estado clínico de los pacientes el día 15 utilizando una escala ordinal de 6 puntos (que va desde 1, no hospitalizado a 6, muerte), días sin UCI durante los primeros 28 días, ventilación mecánica duración a los 28 días, y puntuaciones de la Evaluación Sequential Organ Failure (SOFA) (rango, 0-24, con puntuaciones más altas que indican una mayor disfunción orgánica) a las 48 horas, 72 horas y 7 días.

Resultados Se inscribió un total de 299 pacientes (edad media [DE], 61 [14] años; 37% mujeres) y todos completaron el seguimiento. Los pacientes aleatorizados al grupo de dexametasona tuvieron una media de 6,6 días sin ventilador (IC del 95%, 5,0 a 8,2) durante los primeros 28 días frente a 4,0 días sin ventilador (IC del 95%, 2,9 a 5,4) en el grupo de atención estándar (diferencia, 2,26; IC del 95%, 0,2-4,38; $P = 0,04$). A los 7 días, los pacientes del grupo de dexametasona tenían una puntuación SOFA media de 6,1 (IC del 95%, 5,5-6,7) frente a 7,5 (IC del 95%, 6,9-8,1) en el grupo de atención estándar (diferencia, -1,16; IC del 95%, -1,94 a -0,38; $P = .004$). No hubo diferencias significativas en los resultados secundarios preespecificados de mortalidad por todas las causas a los 28 días, días sin UCI durante los primeros 28 días, duración de la ventilación mecánica a los 28 días o escala ordinal de 6 puntos a los 15 días. Treinta y tres pacientes (21,9%) en el grupo de dexametasona frente a 43 (29,1%) en el grupo de atención estándar experimentaron infecciones secundarias, 47 (31,1%) frente a 42 (28,3%) necesitaron insulina para el control de la glucosa y 5 (3,3%) vs 9 (6,1%) experimentaron otros eventos adversos graves.

Conclusiones y relevancia Entre los pacientes con COVID-19 y SDRA moderado o grave, el uso de dexametasona intravenosa más atención estándar en comparación con la atención estándar sola resultó en un aumento estadísticamente significativo en el número de días sin ventilador (días con vida y sin ventilación mecánica) más de 28 días.

Registro de ensayos ClinicalTrials.gov Identificador: [NCT04327401](#)

Introducción

Tres meses después de la aparición de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ¹ provocada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia. ² Las estimaciones han sugerido que hasta el 12% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 han requerido ventilación mecánica invasiva, ^{3,4} y la mayoría desarrolló síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). ⁵ Se ha encontrado daño alveolar difuso con membranas hialinas, ⁶ características del SDRA, en el examen histológico pulmonar de pacientes con COVID-19. Además, un estado inflamatorio no controlado es frecuente con COVID-19 ^{7,8} y puede contribuir al fallo multiorgánico en estos pacientes. Los corticosteroides pueden ejercer un efecto en el control de esta respuesta exacerbada. ⁹

Varios ensayos evaluaron la función de los corticosteroides para el SDRA no COVID-19 con resultados contradictorios. ^{10,11} Los estudios observacionales de otras enfermedades virales sugirieron que los corticosteroides podrían aumentar la carga viral en pacientes con SARS-CoV ¹² y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). ¹³ Un metaanálisis identificó una asociación entre los corticosteroides y una mayor mortalidad entre los pacientes con influenza. ¹⁴ Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron pacientes con COVID-19 indicaron que el uso de dexametasona redujo la mortalidad en pacientes hospitalizados que requerían oxígeno suplementario o ventilación mecánica. ¹⁵

El ensayo clínico aleatorizado COVID-19 Dexametasona (CoDEX) se realizó para evaluar la eficacia de la dexametasona intravenosa en pacientes con SDRA de moderado a grave debido a COVID-19. La hipótesis era que la dexametasona aumentaría el número de días con vida y sin ventilación mecánica durante los primeros 28 días.

Métodos

Diseño y supervisión del estudio

Realizamos un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, abierto, iniciado por un investigador en 41 unidades de cuidados intensivos (UCI) en Brasil. El protocolo del ensayo ([Suplemento 1](#)) y el plan de análisis estadístico se enviaron para su publicación antes del primer análisis intermedio ¹⁶ ([Suplemento 2](#)). El estudio fue aprobado por la Agencia Brasileña de Regulación Sanitaria, la Comisión Nacional Brasileña de Ética en

Investigación y todos los comités de ética de los sitios participantes. Se obtuvo el consentimiento informado escrito u oral antes de la aleatorización del representante legal de cada paciente. El ensayo fue supervisado por un comité de seguimiento de datos y seguridad (DSMC) externo e independiente.

Pacientes

Se inscribieron pacientes que tenían al menos 18 años, habían confirmado o sospechado una infección por COVID-19 (eMétodos en el [Suplemento 3](#)) y estaban recibiendo ventilación mecánica dentro de las 48 horas de haber cumplido los criterios de SDRA de moderado a grave con presión parcial de oxígeno en sangre arterial para fracción de oxígeno inspirado ($PaO_2 : FIO_2$) relación de 200 o menos. Se realizó un diagnóstico de SDRA según los criterios de la Definición de Berlín.¹⁷ Los criterios de exclusión fueron embarazo o lactancia activa, historia conocida de alergia a la dexametasona, uso de corticosteroides en los últimos 15 días para pacientes no hospitalizados, uso de corticosteroides durante la estancia hospitalaria actual durante más de 1 día, indicación de uso de corticosteroides para otras afecciones clínicas (p. Ej., choque séptico refractario), uso de inmunosupresores, quimioterapia citotóxica en los últimos 21 días, neutropenia por neoplasias hematológicas o sólidas con invasión de médula ósea, rechazo del consentimiento o muerte esperada en las próximas 24 horas ([Figura 1](#)). Durante el período de estudio, refinamos algunos de los criterios de inclusión y exclusión. Los detalles completos se proporcionan en el [Suplemento 3](#).

Procedimientos de juicio

La aleatorización se realizó a través de un sistema en línea¹⁸ utilizando números aleatorios generados por computadora y bloques de 2 y 4, desconocidos para los investigadores, y se estratificó por centro. El tratamiento grupal se reveló al investigador solo después de que toda la información relacionada con la inscripción de pacientes se registrara en el sistema en línea (métodos electrónicos en el [Suplemento 3](#)).

Los pacientes elegibles fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir 20 mg de dexametasona por vía intravenosa una vez al día durante 5 días, seguido de 10 mg por vía intravenosa una vez al día durante 5 días adicionales o hasta el alta de la UCI, lo que ocurra primero, más atención estándar. Los pacientes del grupo de control recibieron únicamente la atención estándar. Los médicos, pacientes e individuos que evaluaron los resultados no fueron cegados para el tratamiento asignado. Se alentó a cada centro del estudio a seguir las pautas de mejores prácticas y su protocolo institucional para la atención de pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Todas las intervenciones clínicas, como el uso de antibióticos, la estrategia ventilatoria, las pruebas de laboratorio y el manejo hemodinámico, se dejaron a criterio del equipo de la UCI para ambos grupos.

La adherencia al protocolo se evaluó diariamente hasta el día 10. No se recomendó el uso injustificado de corticosteroides o el uso para el tratamiento del SDRA o COVID-19 en el grupo de control y se consideró una desviación del protocolo. Se permitió el uso de corticosteroides no estudiados en el grupo de

control para las indicaciones habituales de la UCI, como broncoespasmo y choque séptico refractario.¹⁹ Además, cualquier cambio en la dosis de dexametasona o interrupción temprana en el grupo de intervención se consideró una violación del protocolo.

Datos clínicos y de laboratorio

Se recopilaron datos sobre características demográficas, variables fisiológicas, uso de corticosteroides antes de la aleatorización, tiempo desde el diagnóstico de ARDS hasta la aleatorización, uso de insulina para la hiperglucemia y otros datos clínicos y de laboratorio. El uso de agentes bloqueadores neuromusculares, el decúbito prono y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se recogieron todos los días hasta el día 14. Uso de ventilación mecánica y otras terapias de soporte de oxígeno (cánula nasal de alto flujo, ventilación con presión positiva no invasiva y uso de oxígeno suplementario) se recolectaron diariamente durante 28 días. El diagnóstico de nuevas infecciones se informó diariamente hasta el día 28. Los datos de pacientes individuales sobre infecciones fueron adjudicados por un investigador ciego (métodos electrónicos en el [Suplemento 3](#)). Los pacientes fueron seguidos durante 28 días después de la aleatorización o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero.

Resultados

El resultado primario fueron los días sin ventilador durante los primeros 28 días, definido como el número de días con vida y sin ventilación mecánica durante al menos 48 horas consecutivas.²⁰ Los pacientes dados de alta del hospital antes de los 28 días se consideraron vivos y libres de ventilación mecánica a los 28 días. Se consideró que los no supervivientes al día 28 no tenían días sin ventilador. Se proporcionan más detalles sobre las definiciones en la sección eMethods del [Suplemento 3](#).

Los resultados secundarios preespecificados fueron la mortalidad por todas las causas durante 28 días, el estado clínico de los pacientes en el día 15 utilizando una escala ordinal de 6 puntos adaptada del grupo de expertos Blueprint de I + D de la Organización Mundial de la Salud²¹ - (1) no hospitalizado, (2) hospitalizado, no requiriendo oxígeno suplementario, (3) hospitalizado, requiriendo oxígeno suplementario, (4) hospitalizado, requiriendo ventilación no invasiva o terapia de oxígeno de alto flujo nasal, (5) hospitalizado, requiriendo tratamiento mecánico invasivo ventilación o ECMO y (6) muerte; Días sin UCI durante los primeros 28 días; duración de la ventilación mecánica a los 28 días; y puntuaciones de la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), que van de 0 a 24, y las puntuaciones más altas indican una mayor disfunción, a las 48 horas, 72 horas y 7 días. Para los análisis post hoc, evaluamos los componentes de los días sin ventilador durante los primeros 28 días, las proporciones acumuladas de la escala ordinal de 6 puntos a los 15 días y el resultado del alta del hospital con vida dentro de los 28 días. Para los pacientes que fallecieron, el número de días sin ventilador fue 0;

Análisis estadístico

No se dispuso de datos fiables en el diseño del ensayo para permitir un cálculo preciso del tamaño de la muestra. Por lo tanto, utilizamos datos de un ensayo aleatorizado multicéntrico de SDRA sin COVID-19 en Brasil²² para nuestro cálculo del tamaño de la muestra. Originalmente estimamos un nivel α bilateral de 0,05 y una potencia del 80% para detectar una diferencia de 3 días sin ventilador entre los grupos; suponiendo una media de 8 (DE, 9) días sin ventilador en el grupo de control, se tuvieron que inscribir 290 pacientes. Antes del primer análisis intermedio, sin ninguna revisión de los datos del estudio y después de discutir el protocolo con el DSMC, el comité directivo del estudio decidió aumentar el tamaño de la muestra a 350 pacientes basándose en los ajustes necesarios con respecto a la incertidumbre acerca de la normalidad de la distribución de días. Por lo tanto, el tamaño de la muestra original se incrementó en un 15% según la eficiencia relativa asintótica de Pitman²³ para preservar el poder del estudio.

Se programaron dos análisis provisionales planificados previamente para la evaluación de la eficacia y la seguridad después de 96 y 234 pacientes con seguimiento completo. La regla de interrupción por seguridad fue $P < 0,01$ y para la eficacia $P < 0,001$ (límite de Haybittle-Peto).²⁴ No hubo ajuste en el umbral final de significación estadística para el análisis secuencial.

Para estimar los efectos del tratamiento sobre el resultado primario, se utilizó un modelo lineal generalizado con una distribución beta-binomial inflada de 0-1, con el centro como efecto aleatorio y ajustado por edad y la relación $\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$ en la aleatorización. El tamaño del efecto se estimó como diferencia de medias y su respectivo intervalo de confianza del 95%.

La tasa de mortalidad por todas las causas a los 28 días se analizó utilizando un modelo de Cox mixto, con centros como efectos aleatorios. El efecto del tratamiento en la puntuación SOFA a las 48 horas, 72 horas y 7 días después de la aleatorización se analizó mediante un modelo lineal mixto con pacientes como efectos aleatorios ajustados para la puntuación SOFA inicial. Para el estado clínico de los pacientes, si se cumplía el supuesto de probabilidades proporcionales, se utilizó una regresión logística ordinal mixta. Todos los resultados secundarios se ajustaron por edad y la relación $\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$ para aumentar el poder estadístico y mejorar la eficiencia del análisis. En la sección de métodos electrónicos del [Suplemento 3](#) se proporcionan más detalles sobre los supuestos del modelo y el ajuste del modelo. Los eventos adversos se expresan como recuentos y porcentajes y se comparan entre grupos mediante la prueba de la χ^2 .

Todos los pacientes se incluyeron en el análisis primario. No hubo pérdidas durante el seguimiento y los datos sobre el resultado primario, la mortalidad dentro de los 28 días, el estado clínico el día 15, los días sin UCI a los 28 días y la duración de la ventilación mecánica estaban disponibles para todos los pacientes. Los valores faltantes en los componentes individuales de SOFA se imputaron como normales (eMethods en el [Suplemento 3](#)). Evaluamos la consistencia de los resultados del análisis primario a través de análisis de

sensibilidad preespecificados considerando la población por protocolo, los pacientes que recibieron corticosteroides frente a los pacientes que no (población en tratamiento), los pacientes con COVID-19 confirmado y los pacientes con COVID confirmado o probable -19 (métodos electrónicos en el [Suplemento 3](#)).

Realizamos un análisis de subgrupos preespecificado sobre las interacciones de las pruebas de resultado primario para la edad (<60 y ≥60 años), el cociente $PaO_2 : FIO_2$ (≤ 100 y > 100), la duración de los síntomas en la aleatorización (≤ 7 y > 7 días) , Puntuación III de fisiología aguda simplificada (SAPS III) (<60 y ≥60), posición en la aleatorización (prono o supino) y uso de vasopresor en la aleatorización (métodos electrónicos en el [Suplemento 3](#)).

Los pacientes fueron analizados según sus grupos de aleatorización y no se realizaron ajustes por multiplicidad. Por lo tanto, los resultados de los resultados secundarios y los análisis de subgrupos deben interpretarse como exploratorios. Un valor de P bilateral de menos de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron utilizando el software R versión 4.0.2 (R Core Team).

Terminación anticipada del juicio

El 25 de junio de 2020, el DSMC discutió las implicaciones de los resultados del grupo de dexametasona en el ensayo RECOVERY (evaluación aleatoria de la terapia COVID-19), ¹⁵ y afirmó que, dados los resultados del estudio, ¹⁵ ya no era ético continuar con el ensayo. , lo que llevó a la recomendación de detener el juicio. Esta recomendación fue aceptada por el Comité Directivo de CoDEX el 25 de junio de 2020 (eMethods en el [Suplemento 3](#)).

Resultados

Pacientes

Del 17 de abril al 23 de junio de 2020, se aleatorizaron 299 pacientes. De los pacientes inscritos, 151 fueron asignados aleatoriamente para recibir dexametasona y 148 al grupo de control ([Figura 1](#)).

Las características iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos ([Tabla 1](#) ; [Tabla](#) electrónica 1 en el [Suplemento 3](#)), incluida la gravedad del SDRA y el uso de terapias de rescate en la aleatorización. Remdesivir no estuvo disponible en Brasil durante el período de prueba. Solo 1 paciente recibió tratamiento con lopinavir-ritonavir. Otras estrategias terapéuticas, como tocilizumab y plasma de convalecencia, eran limitadas y no estaban ampliamente disponibles.

Intervenciones

Solo 1 paciente del grupo de intervención no recibió dexametasona. La tasa de uso de dexametasona en 10 días fue de 94,8 por 100 días-paciente (eTabla 2 en el [Suplemento 3](#)). La mediana de duración del tratamiento con

dexametasona fue de 10 días (rango intercuartílico [IQR], 6-10 días). En el grupo de atención estándar, 52 pacientes (35,1%) recibieron al menos 1 dosis de corticosteroides, de los cuales 38 (73,1%) tenían otras indicaciones clínicas establecidas para el uso de corticosteroides. El uso de corticosteroides en 14 pacientes (9,4%) se consideró una desviación del protocolo, y la tasa de uso de corticosteroides dentro de los 10 días fue de 16,5 por 100 pacientes-días (eTabla 3 en el [Suplemento 3](#)).

Resultado primario

El número medio de días con vida y sin ventilación mecánica durante los primeros 28 días fue significativamente mayor en el grupo de dexametasona que en el grupo de atención estándar (6,6; IC del 95%, 5,0-8,2 días frente a 4,0; IC del 95%, 2,9-5,4 días; diferencia, 2,26; IC del 95%, 0,2-4,38; $p = 0,04$) ([Tabla 2](#) ; eFigura 1 en el [Suplemento 3](#)). La frecuencia acumulada de días sin ventilador según el grupo de estudio se muestra en la [Figura 2](#) .

Resultados secundarios y eventos adversos

No hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas a los 28 días (56,3% en el grupo de dexametasona versus 61,5% en el grupo de atención estándar; cociente de riesgo, 0,97; IC del 95%, 0,72 a 1,31; $p = 0,85$), en los 6 escala ordinal de puntos en el día 15 (mediana, 5; IQR, 3-6 para el grupo de dexametasona versus mediana, 5; IQR, 5-6 para el grupo de atención estándar; odds ratio [OR], 0,66; IC del 95%, 0,39 a 1,13; $P = 0,07$), días sin UCI a los 28 días (media, 2,1; IC del 95%, 1,0 a 4,5 días para el grupo de dexametasona versus media, 2,0; IC del 95%, 0,8 a 4,2 días para el grupo de atención estándar ; diferencia, 0,28; IC del 95%, -0,49 a 1,02; $P = .50$) y la duración de la ventilación mecánica (12,5; IC del 95%, 11,2 a 13,8 días para el grupo de dexametasona frente a 13,9; IC del 95%, 12,7 a 15,1 días para el grupo de atención estándar; diferencia, -1,54; IC del 95%, -3,24 a -0,12; $p = 0,11$). La puntuación SOFA media a los 7 días fue significativamente menor en el grupo de tratamiento (6,1; IC del 95%, 5,5 a 6,7 para la dexametasona frente a 7,5; IC del 95%, 6,9 a 8,1 para la atención estándar; diferencia, -1,16; IC del 95%, -1,94 a -0,38; $p = 0,004$) ([Tabla 2](#)).

Ambos grupos tenían una necesidad comparable de uso de insulina para la hiperglucemia: 47 pacientes (31,1%) en el grupo de dexametasona frente a 42 (28,4%) en el grupo de atención estándar. El número de nuevos diagnósticos de infección hasta el día 28 fue de 33 (21,9%) frente a 43 (29,1%). Doce pacientes (7,9%) en el grupo de dexametasona tuvieron bacteriemia frente a 14 (9,5%) en el grupo de atención estándar. Cinco pacientes (3,3%) tuvieron eventos adversos graves frente a 9 (6,1%) ([Tabla 3](#) ; eTabla 4 en el [Suplemento 3](#)).

Análisis exploratorio y de subgrupos

En los análisis de subgrupos, las pruebas de interacción no fueron estadísticamente significativas para los subgrupos definidos por edad ($p = 0,21$), relación $PaO_2 : FIO_2$ ($p = 0,73$), SAPS III ($p = 0,75$), tiempo transcurrido desde los síntomas inicio ($p = 0,12$), posición en la aleatorización

($p = 0,89$) y uso de vasopresores en la aleatorización ($p = 0,81$) (eFigura 2 en el [Suplemento 3](#)).

Los análisis post hoc no mostraron diferencias significativas de la intervención en los componentes del resultado primario o en el resultado del alta con vida dentro de los 28 días (eTabla 6 en el [Suplemento 3](#)). Los pacientes del grupo de dexametasona tenían una probabilidad acumulada significativamente menor de haber muerto o de ser ventilados mecánicamente el día 15 (categorías 5-6 en la escala de 6 puntos) que el grupo de atención estándar (67,5% vs 80,4%; OR, 0,46; 95% IC, 0,26 a 0,81; $p = 0,01$) (eTabla 6 y eFigura 3 en el [Suplemento 3](#)). En los análisis de sensibilidad para el resultado primario de días sin ventilador, el efecto del tratamiento no fue significativamente diferente en el análisis del tratamiento. El número medio de días sin ventilador fue de 5,8 (IC del 95%, 4,6 a 7,3) entre 203 pacientes en el grupo de dexametasona frente a 4,1 (IC del 95%, 2,6 a 5,5) entre 96 pacientes en el grupo de atención estándar, para una diferencia media de 2,38 (IC del 95%, -0,6 a 3,32; $p = 0,16$). En el análisis por protocolo, el número medio de días sin ventilador entre el grupo de dexametasona fue de 6,4 (IC del 95%, 5,1 a 8,1) entre 125 pacientes frente a 4,1 (IC del 95%, 2,6 a 5,5) entre 96 pacientes en la atención estándar grupo para una diferencia de 2,36 (IC del 95%, -0,15 a 4,56; $P = .06$). Los principales resultados siguieron siendo estadísticamente significativos entre los pacientes con COVID-19 confirmado en el grupo de dexametasona, que tuvo un número medio de días sin ventilador de 6,8 (IC del 95%, 5,4 a 8,4) entre 144 pacientes frente a 3,9 (IC del 95%, 2,7 a 5,1) entre 142 pacientes en el grupo de atención estándar para una diferencia de 2,7 (IC del 95%, 0,8 a 4,74; $p = 0,01$). Entre los pacientes con COVID-19 confirmado o probable, el número medio de días sin ventilador fue de 6,6 (IC del 95%, 5,3 a 8,2) entre 151 pacientes frente a 4,1 (IC del 95%, 2,9 a 5,2) entre 147 pacientes para una diferencia de 2,38 (IC del 95%, 0,48 a 4,33; $p = 0,02$) (eTabla 7 en el [Suplemento 3](#)).

Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 299 adultos con SDRA moderado o grave debido a COVID-19, la dexametasona más atención estándar en comparación con la atención estándar sola aumentó significativamente el número de días con vida y sin ventilación mecánica durante los primeros 28 días. La dexametasona no se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos en esta población de pacientes con COVID-19 en estado crítico. ¹⁵

Este ensayo incluyó solo pacientes con COVID-19 y SDRA moderado o grave y proporcionó datos de laboratorio, fisiológicos y de eventos adversos sobre el uso de corticosteroides en esta población. Se eligió el criterio de días sin ventilador como resultado primario porque comprende tanto la mortalidad como la duración de la ventilación en los pacientes supervivientes. El número de días con vida y sin ventilación mecánica a los 28 días fue significativamente menor que el informado en otros ensayos de ARDS no COVID-19, ^{10, 11, 25} pero consistente con los estudios de ARDS COVID-19, lo que confirma la gravedad de la enfermedad. ²⁶ La diferencia entre los grupos de 2,26 días fue menor que

el tamaño del efecto de 3 días utilizado en el cálculo del tamaño de la muestra. Esta reducción es relevante en el contexto de una pandemia, en la que una intervención económica, segura y ampliamente disponible como la dexametasona aumenta aunque sea modestamente el número de días sin ventilador y puede reducir el riesgo de complicaciones ventilatorias, la duración de la estadía en la UCI y la carga al sistema de salud.

Las tasas de mortalidad fueron altas y no significativamente diferentes entre los grupos, en contraste con el ensayo RECOVERY de dexametasona en pacientes hospitalizados por COVID-19¹⁵ y un ensayo de dexametasona en pacientes con SDRA sin COVID-19.¹¹ La alta tasa de mortalidad podría explicarse por varios factores. Los pacientes tenían un alto riesgo de muerte, como lo demuestra la baja relación $PaO_2 : FIO_2$ media y la puntuación media de SAPS III de 70, lo que representa un riesgo de mortalidad del 70,9% en América del Sur.^{27, 28} En un ensayo clínico aleatorizado previo, el SDRA de moderado a grave no causado por COVID-19 tuvo una tasa de mortalidad elevada en Brasil del 52%,²² y datos recientes recopilados por la Asociación Brasileña de Cuidados Intensivos demostraron tasas de mortalidad de 66% a 70% para pacientes ventilados con COVID-19 en UCI brasileñas.²⁹ Esto puede explicarse por la pandemia y su carga para el sistema de salud, especialmente en un país con recursos limitados como Brasil. Sin embargo, incluso en los países de ingresos altos, la tasa de mortalidad en pacientes ventilados con COVID-19 podría oscilar entre el 54% y el 88%.³⁰⁻³² Esta tasa de mortalidad puede ser similar a la de otros países de ingresos bajos y medios y es importante tenerla en cuenta al traducir la evidencia científica a la práctica clínica. En este sentido, los resultados de este ensayo amplían los del ensayo RECOVERY¹⁵ al demostrar que los corticosteroides eran eficaces incluso cuando la tasa de mortalidad inicial era alta.

La dosis de dexametasona se eligió en base a un ensayo previo de¹¹ que mostró el beneficio de la dexametasona en pacientes con SDRA sin COVID-19. Los datos anteriores sugieren que las dosis altas de corticosteroides (el equivalente a 30 mg / día de dexametasona) en la neumonía viral pueden estar asociadas con resultados desfavorables.³³ Sin embargo, actualmente no hay datos disponibles de pacientes con COVID-19 para determinar si las dosis más altas son perjudiciales. En el presente estudio, el número de eventos adversos, nuevas infecciones y el uso de insulina fueron comparables en ambos grupos, en línea con estudios previos que no demostraron un aumento del riesgo de eventos adversos con corticosteroides en ARDS no COVID-19.^{10, 11, 19}

Esta prueba tiene varios puntos fuertes. El sesgo se controló asegurando el ocultamiento de la asignación, todos los pacientes se analizaron de acuerdo con su grupo de asignación al azar y se completó el seguimiento. Además, se proporcionaron datos de eventos adversos con respecto al uso de corticosteroides entre pacientes con COVID-19, junto con datos detallados sobre los parámetros ventilatorios, el tratamiento del SDRA y las variables fisiológicas y de laboratorio.

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, fue un ensayo de etiqueta abierta debido a las limitaciones de tiempo para producir placebo en un escenario pandémico con una necesidad urgente de datos confiables y aleatorios. En segundo lugar, el 35% de los pacientes del grupo de control recibieron corticosteroides durante el período de estudio, posiblemente relacionado con el diseño de etiqueta abierta, la gravedad de la enfermedad de los pacientes y otras indicaciones diversas para el uso de corticosteroides en cuidados críticos.¹⁹ Sin embargo, el uso de corticosteroides en el grupo de control habría sesgado los resultados hacia el nulo, y el estudio identificó un beneficio de la intervención sobre el resultado primario. En tercer lugar, el diseño de etiqueta abierta y los datos informados por el investigador sobre los eventos adversos y las infecciones pueden haber dado lugar a sesgos en la descripción de estos eventos. En cuarto lugar, el ensayo no tuvo el poder estadístico suficiente para resultados secundarios importantes como la mortalidad y el estudio se interrumpió antes de que se obtuviera el tamaño de la muestra original debido a pruebas externas de beneficio, y el tamaño de la muestra obtenida se limitó para demostrar beneficios en los resultados secundarios.

Conclusiones

En pacientes con COVID-19 y SDRA moderado o grave, el uso de dexametasona intravenosa más atención estándar, en comparación con la atención estándar sola, resultó en un aumento estadísticamente significativo en el número de días sin ventilador (días con vida y sin ventilación mecánica) más de 28 días.

Editor de sección: Derek C. Angus, MD, MPH, Editor asociado, *JAMA* (angusdc@upmc.edu).

[Volver arriba](#)

Información del artículo

Autor para correspondencia: Luciano CP Azevedo, MD, PhD, Hospital Sirio-Libanés, Rua Prof Daher Cutait, 69, 01308-060, São Paulo, Brasil (luciano.azevedo@hsl.org.br).

Aceptado para publicación: 20 de agosto de 2020.

Publicado en línea: 2 de septiembre de 2020. doi: [10.1001 / jama.2020.17021](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021)

Contribuciones de los autores: Los doctores Tomazini y Azevedo tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos. Damiani realizó y es responsable del análisis de datos.

Concepto y diseño: Tomazini, Maia, Cavalcanti, Berwanger, Veiga, Lopes, Bueno, Baldassare, Damiani, Lisboa, Zampieri, Fernandes, Morais, Zung, Machado, Azevedo.

Adquisición, análisis o interpretación de datos: Tomazini, Cavalcanti, Berwanger, Rosa, Veiga, Avezum, Lopes, Bueno, Silva, Baldassare, E. Costa, Moura, Honorato, A. Costa, Damiani, Lisboa, Kawano-Dourado, Olivato, Righy, Amendola, Roepke, D. Freitas, Forte, F. Freitas, Melro, Junior, Machado, Azevedo.

Redacción del manuscrito: Tomazini, Berwanger, Veiga, Bueno, Baldassare, Kawano-Dourado, Junior, Machado, Azevedo.

Revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante: Tomazini, Maia, Cavalcanti, Berwanger, Rosa, Veiga, Avezum, Lopes, Bueno, Silva, Baldassare, E. Costa, Moura, Honorato, A. Costa, Damiani, Lisboa, Kawano-Dourado, Zampieri, Olivato, Righy, Amendola, Roepke, D. Freitas, Forte, F. Freitas, Fernandes, Melro, Morais, Zung, Machado, Azevedo.

Análisis estadístico: Tomazini, Berwanger, Bueno, Damiani, Lisboa.

Financiamiento obtenido: Berwanger, Bueno, Baldassare, Lisboa, Morais, Zung, Azevedo.

Apoyo administrativo, técnico o material: Tomazini, Rosa, Bueno, Silva, Baldassare, Moura, Honorato, A. Costa, Lisboa, Righy, Roepke, Fernandes, Junior, Morais, Zung, Azevedo.

Supervisión: Tomazini, Maia, Veiga, Avezum, Bueno, Baldassare, E. Costa, Moura, Zampieri, Roepke, Fernandes, Junior, Machado, Azevedo.

Divulgaciones sobre conflictos de intereses: El Dr. Tomazini informó haber recibido apoyo de Aché Pharmaceutical. El Dr. Maia informó haber recibido apoyo no financiero de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Cavalcanti informó haber recibido subvenciones de Bayer, Bactiguard, Johnson & Johnson, do Brasil, HemaClear, Hillrom y Pfizer. El Dr. Berwanger informó haber recibido subvenciones de AstraZeneca, Novartis, Servier, Bayer, Amgen y Boehringer-Ingelheim. El Dr. Lopes informó haber recibido honorarios personales de Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Merck y Portola; subvenciones y honorarios personales de Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Medtronic, Pfizer, Portola y Sanofi. La Sra. Bueno informó haber recibido tarifas personales de Endpoint Health. El Dr. Silva informó haber recibido apoyo de Aché Laboratórios Farmacêuticos. La Sra. Baldassare informó haber recibido subvenciones de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Moura informó haber recibido honorarios personales del Hospital Sírio-Libanês. El Dr. A. Costa informó haber recibido subvenciones de Pfizer. El Dr. Fernandes informó haber recibido subvenciones del Hospital Sírio Libanês y de Aché Laboratórios Farmacêuticos SA El Sr. Morais informó haber recibido honorarios personales y otro apoyo de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Zung informó haber recibido honorarios personales de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Machado informó haber recibido apoyo de Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Azevedo informó haber recibido subvenciones de Aché Laboratórios y honorarios personales de Pfizer y Halex-Istar. No se informaron otras divulgaciones. El Sr. Morais informó haber recibido honorarios personales

y otro apoyo de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Zung informó haber recibido honorarios personales de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Machado informó haber recibido apoyo de Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Azevedo informó haber recibido subvenciones de Aché Laboratórios y honorarios personales de Pfizer y Halex-Istar. No se informaron otras divulgaciones. El Sr. Morais informó haber recibido honorarios personales y otro apoyo de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Zung informó haber recibido honorarios personales de Aché Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Machado informó haber recibido apoyo de Laboratórios Farmacêuticos. El Dr. Azevedo informó haber recibido subvenciones de Aché Laboratórios y honorarios personales de Pfizer y Halex-Istar. No se informaron otras divulgaciones.

Financiamiento / Apoyo: Este ensayo fue financiado y apoyado por la Coalición COVID-19 Brasil. Los Laboratórios Farmacêuticos proporcionaron el medicamento del estudio, la logística de distribución y el seguro para los pacientes del estudio.

Papel del Financiador / Patrocinador: Laboratórios Farmacêuticos no tuvo ningún papel en el diseño y realización del estudio. La Coalición COVID-19 Brasil fue responsable del diseño y realización del estudio; recopilación, manejo, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Investigadores del sitio: Todos en Brasil: *Hospital Vila Santa Catarina, São Paulo* : Adriano José Pereira, Guilherme Benfatti Olivato, Natalie Botelho Borges y Ana Lucia Neves; *Instituto Estadual do Cérebro, Río de Janeiro*: Cássia Righy, Pedro Kurtz, Ricardo Turon y Marília Gomes e Silva; *Hospital do Câncer de Barretos, Barretos*: Cristina Prata Amendola, Luciana Coelho Sanches, Luis Henrique Simões Covello y André Luiz Tosello Penteadó; *UTI Emergências Cirúrgicas e Trauma – HCFMUSP, São Paulo*: Bruno M. Tomazini, Roberta Muriel Longo Roepke y Estevão Bassi; *UTI Respiratória – HCFMUSP, São Paulo*: Eduardo Leite Vieira Costa, Marcelo Brito Passos Amato, Daniela Helena Machado de Freitas y Carlos R. Carvalho; *Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP, São Paulo*: Flavia Ribeiro Machado, Flávio Geraldo Rezende Freitas, Maria Aparecida de Souza y Fernando José da Silva Ramos; *UTI 09DN – HCFMUSP*: Daniel Neves Forte, José Mauro Vieira Júnior, Sâmia Yasin Wayhs, Veridiana Schulz Casalechi y Ricardo Antônio Bonifácio Moura; *Hospital Estadual Mario Covas – FMABC, Santo André*: Caio Cesar Ferreira Fernandes, Marcelo Rodrigues Bacci, Antônio Carlos Palandri Chagas y Desirè Carlos Callegari; *Hospital Samaritano, São Paulo* : Livia Maria García Melro, Yuri de Albuquerque Pessoa dos Santos, Anderson Roberto Dallazen y Daniel Curitiba Marcellos; *Hospital Evangélico de Vila Velha, Vila Velha*: Gedealvares Francisco de Souza Júnior, Ana Carolina Simões Ramos y Gláucia Gleine Souza Ferraz; *Hospital Unimed Vitória, Vitória*: Eliana Bernadete Caser y Danilo Hugo Brito Figueiredo; *UTI da Disciplina de Emergências Clínicas – HCFMUSP*: Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen y Leandro Utino Taniguchi; *Hospital Naval Marcílio Dias, Río de Janeiro*: Vicente

Cés de Souza Dantas, Priscilla Alves Barreto y Orlando Farias Jr; *Hospital São José, Criciúma* : Felipe Dal Pizzol y Cristiane Ritter; *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo* : Otávio Berwanger, Remo HM Furtado, Thiago D. Correia y Ary Serpa Neto; *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Botucatu*: Marina Politi Okoshi, Suzana Erico Tanni y Aparecido Rios Queiroz; *UTI Bloco Cirúrgico IV – HCFMUSP, São Paulo* : Carlos Eduardo Pompilio y José Otto Reusing Jr; *Hospital Sepaco, São Paulo* : Flávio Geraldo Rezende de Freitas, Antônio Tonete Bafi y Fernanda Regina de Campos Radziavicius; *Hospital Municipal Dr. Moysés Deutsch (M'Boi Mirim), São Paulo* : Felipe Maia de Toledo Piza, Airton LO Manoel, Niklas S. Campos; *Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville* : Conrado Roberto Hoffmann Filho e Lara Caravajal Hoffmann; *Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgicas da Divisão de Anestesiologia – HCFMUSP, São Paulo* : Luiz Marcelo Sá Malbouisson y Thiago Tavares dos Santos; *Casa de Saúde Santa Marcelina, São Paulo* : Luiz Relvas y Bruno Nunes Rodrigues; *Beneficência Portuguesa, São Paulo* : Viviane Cordeiro Veiga y Agnes Cohen Lisboa; *Hospital Estadual Jayme dos Santos Neves, Serra* : Priscila Aquino y Vinícius Santana Nunes; *Hospital da Mulher do Recife, Recife* : Mario Diego Teles Correia y Giselle Matias de Carvalho; *Hospital Universitário de Maringá, Maringá* : Sergio Yamada; *Hospital do Coração, São Paulo* : Alexandre Biasi Cavalcanti y Leticia Kawano-Dourado; *UTI da Divisão de Anestesia – HCFMUSP, São Paulo* : Pedro Vitale Mendes y João Manoel Silva Junior; *Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo*: José Victor Gomes Costa y David JB Machado; *Hospital Maternidade São Vicente de Paulo, Barbalha* : Meton Soares De Alencar Filho y Jussara Alencar Arraes; *Unimed Cariri, Juazeiro do Norte* : Thales Anibal leite Barros Agostinho y Sérgio de Araújo; *Santa Casa de Misericórdia de Passos, Passos* : Priscila Freitas das Neves Gonçalves; *Instituto do Coração (Incor) – FMUSP, São Paulo* : Alexandre de Matos Soeiro; *Hospital Baía Sul, Florianópolis* : Israel Silva Maia y Ana Cristina Burigo; *Hospital Sírio-Libanês, São Paulo* : Bruno M. Tomazini y Luciano Cesar Pontes de Azevedo; *Hospital Nereu Ramos, Florianópolis* : Israel Silva Maia y Cassio Zandonai; *Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre*: Regis G. Rosa; *Hospital de Brasília, Brasília* : Rodrigo Santos Biondi; y *UTI da Gastroenterologia – HCFMUSP, São Paulo* : Rodolpho Augusto de Moura Pedro.

Centro Coordinador del Juicio: Bruno Martins Tomazini, Flavia R. Bueno, Maria Vitoria AO Silva, Franca P. Baldassare, Eduardo Leite V. Costa, Ricardo AB Moura, Michele Honorato, Andre N. Costa, Camila SJC Sampaio, Luciano CP Azevedo; *Hospital Sirio-Libanês, São Paulo, Brasil* .

Comité Ejecutivo: Luciano CP Azevedo, MD, PhD; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; Regis G. Rosa, MD, PhD; Álvaro Avezum, MD, PhD; Viviane C. Veiga, MD, PhD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Flávia R. Machado, MD, PhD; y Otavio Berwanger, MD, PhD.

Comité Directivo: Luciano CP Azevedo, MD, PhD; Alexandre B. Cavalcanti, MD, PhD; Regis G. Rosa, MD, PhD; Álvaro Avezum, MD, PhD; Viviane C. Veiga, MD, PhD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Flávia R Machado, MD, PhD; Otavio Berwanger, MD, PhD; Fernando G. Zampieri, MD, PhD; Leticia Kawano-Dourado, MD, PhD; Thiago Lisboa, MD, PhD; Israel S. Maia, MD,

MSc; Remo Furtado, MD, PhD; Henrique Fonseca, MD, PhD; Ary Serpa-Neto, MD, PhD; Thiago Correa, MD, PhD; Cláudio Galvão, MD, PhD; Leonardo R. Ferraz, MD, PhD; Guilherme Schettino, MD, PhD; Luiz V. Rizzo, MD, PhD; Maicon Falavigna, MD, PhD; Eduardo Leite Vieira Costa, MD, PhD; Bruno M. Tomazini, MD; Danielle Leão, MD, PhD; João Prats, MD, PhD; Philip Scheinberg MD, PhD; André Gobatto, MD, PhD; Cintia Grion, MD, PhD; Felipe Dal Pizzol, MD, PhD; Fernando A. Bozza, MD, PhD; Flavio GR Freitas, MD, PhD; Glauco Westphal, MD, PhD; Hugo Urbano, MD; Rodrigo Biondi, MD; y Rodrigo C. Figueiredo, MD.

Afiliaciones del Comité Ejecutivo y Comité de Dirección: *Hospital Sirio-Libanés, São Paulo, Brasil* : Azevedo, Tomazini y Eduardo Costa; *Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil* : Azevedo; *Red Brasileña de Investigación en Cuidados Intensivos (BRICNet), Brasil*: Azevedo, Cavalcanti, Rosa, Veiga, Machado, Zampieri, Lisboa, Maia, Gobatto, Grion, Dal Pizzol, Bozza, Freitas, Westphal, Urbano, Biondi y Figueiredo; *Instituto de Investigaciones Hcor, São Paulo, Brasil* : Cavalcanti, Zampieri, Kawano-Dourado, Lisboa y Maia; *Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil*: Rosa y Falavigna; *Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brasil*: Avezum; *BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brasil*: Veiga; *Instituto Brasileño de Investigaciones Clínicas, São Paulo, Brasil* : Lopes; *Centro médico de la Universidad de Duke-Instituto de investigación clínica de Duke, Durham, Carolina del Norte*: Lopes; *Departamento de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil* : Machado y Freitas; y *Organización de Investigación Académica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil*: Berwanger, Furtado, Fonseca, Serpa-Neto, Correa, Galvão, Ferraz, Schettino y Rizzo.

Comité de Vigilancia y Seguridad de Datos: *Universidad de Monash, Melbourne, Australia*; Carol Hodgson, PhD, FACP, BappSc (PT) Mphil PGDip (Cardio); Michael Bailey, BSc (Hons), MSc, PhD; *Universidad de Michigan, Ann Arbor* : Theodore John Iwashyna, MD.

Descargo de responsabilidad: este estudio se realizó en nombre de la Coalición COVID-19 Brasil Group.

Declaración de intercambio de datos: consulte el [Suplemento 4](#) .

Contribuciones adicionales: Agradecemos a todos los equipos multidisciplinarios de los centros participantes por su apoyo en el seguimiento de las intervenciones del estudio en el desafiante contexto de la pandemia COVID-19.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; Equipo de investigación e investigación del nuevo coronavirus de China. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía

en China, 2019. *N Engl J Med* . 2020; 382 (8): 727-733. doi: [10.1056 / NEJMoa2001017PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

2.

Organización Mundial de la Salud. Palabras de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre COVID-19. Publicado el 11 de marzo de 2020. Consultado el 25 de marzo de 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-marzo-2020>

3.

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; y el Consorcio de Investigación Northwell COVID-19. Presentando características, comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York. *JAMA* . 2020; 323 (20): 2052-2059. doi: [10.1001 / jama.2020.6775](#)
[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

4.

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; Investigadores de ISARIC4C. Características de 20133 pacientes del Reino Unido hospitalizados con COVID-19 utilizando el Protocolo de Caracterización Clínica de la OMS de ISARIC: estudio de cohorte observacional prospectivo. *BMJ* . Publicado en línea el 22 de mayo de 2020. doi: [10.1136 / bmj.m1985PubMedGoogle Académico](#)

5.

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Red de UCI Lombardía. Características basales y resultados de 1591 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados en UCI de la región de Lombardía, Italia. *JAMA* . 2020; 323 (16): 1574-1581. doi: [10.1001 / jama.2020.5394](#)
[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

6.

Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Endotelialitis vascular pulmonar, trombosis y angiogénesis en Covid-19. *N Engl J Med* . 2020; 383 (2): 120-128. doi: [10.1056 / NEJMoa2015432PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

7.

Moore JB, junio CH. Síndrome de liberación de citocinas en COVID-19 grave. *La ciencia* . 2020; 368 (6490): 473-474. doi: [10.1126 / science.abb8925PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

8.

Qin C, Zhou L, Hu Z y col. Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China. *Clin Infect Dis* . 2020; 71 (15): 762-768. doi: [10.1093 / cid / ciaa248PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

9.

Rhen T, Cidlowski JA. Acción antiinflamatoria de los glucocorticoides: nuevos mecanismos para fármacos antiguos. *N Engl J Med* . 2005; 353 (16): 1711-1723. doi: [10.1056 / NEJMra050541PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

10.

Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al; Red de ensayos clínicos sobre el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. Eficacia y seguridad de los corticosteroides para el síndrome de dificultad respiratoria aguda persistente. *N Engl J Med* . 2006; 354 (16): 1671-1684. doi: [10.1056 / NEJMoa051693](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051693)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

11.

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](#)

12.

Lee N, Allen Chan KC, Hui DS y col. Efectos del tratamiento temprano con corticosteroides sobre las concentraciones plasmáticas de ARN de coronavirus asociado al SARS en pacientes adultos. *J Clin Virol* . 2004; 31 (4): 304-309. doi: [10.1016 / j.jcv.2004.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

13.

Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al; Grupo de Ensayos de Cuidados Intensivos de Arabia Saudita. Terapia con corticosteroides para pacientes críticamente enfermos con síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Am J Respir Crit Care Med* . 2018; 197 (6): 757-767. doi: [10.1164 / rccm.201706-1172OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

14.

Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. El efecto de los corticosteroides en la mortalidad de pacientes con neumonía por influenza: una revisión sistemática y un metanálisis. *Cuidado Crit* . 2019; 23 (1): 99. doi: [10.1186 / s13054-019-2395-8](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2395-8)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

15.

Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; Grupo Colaborativo RECUPERACIÓN. Dexametasona en pacientes hospitalizados con Covid-19: informe preliminar. *N Engl J Med* . Publicado en línea el 7 de julio de 2020. doi: [10.1056 / NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)[PubMedGoogle Académico](#)

dieciséis.

Tomazini BM, Maia IS, Bueno FR, et al. ARDS asociado con COVID-19 tratado con DEXamethasone (CoDEX): diseño del estudio y justificación de un ensayo aleatorizado. *Rev Bras Ter Intensiva* . Publicado en línea el 28 de julio de 2020.. <http://rbti.org.br/imagebank/pdf/RBTI-0226-20-en-para-site-16.07.pdf>[Google Scholar](#)

17.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; Grupo de Trabajo de Definición de ARDS. Síndrome de dificultad respiratoria aguda: la definición de Berlín. *JAMA* . 2012; 307 (23): 2526-2533. doi: [10.1001 / jama.2012.5669](https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669)[ArtículoPubMedGoogle Académico](#)

18.

Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al; Consorcio REDCap. El consorcio REDCap: construyendo una comunidad internacional de socios de plataformas de software. *J Biomed Inform* . 2019; 95: 103208. doi: [10.1016 / j.jbi.2019.103208](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208)[PubMedGoogle Académico](#)

19.

Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Directrices para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia corticosteroide crítica relacionada con la enfermedad (CIRCI) en pacientes críticamente enfermos, I: Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) 2017. *Crit Care Med* . 2017; 45 (12): 2078-2088. doi: [10.1097 / CCM.0000000000002737](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

20.

Béduneau G, Pham T, Schortgen F, et al; Grupo de estudio WIND (Weaning según una nueva definición) y la red REVA (Réseau Européen de Recherche en Ventilation Artificielle) ‡. Epidemiología del resultado del destete según una nueva definición: el estudio WIND. *Am J Respir Crit Care Med* . 2017; 195 (6): 772-783. doi: [10.1164 / rccm.201602-0320OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320OC)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

21.

Organización Mundial de la Salud. Sinopsis del ensayo terapéutico COVID-19. Borrador 18 de febrero de 2020. Consultado el 28 de julio de 2020. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

22.

Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al; Grupo de redacción para el reclutamiento alveolar de investigadores del ensayo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ART). Efecto del reclutamiento pulmonar y la presión espiratoria final positiva titulada (PEEP) frente a la PEEP baja sobre la mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA* . 2017; 318 (14): 1335-1345. Doi: [10.1001 / jama.2017.14171](https://doi.org/10.1001/jama.2017.14171)[ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

23.

Lehmann EL, D'Abbrera HJM. *No paramétricos: métodos estadísticos basados en rangos* . Holden-Day; 1975.

24.

Blenkinsop A, Parmar MK, Choodari-Oskooei B. Evaluar el impacto de las reglas de detención de la eficacia en las tasas de error en el marco de múltiples etapas de múltiples brazos. *Ensayos Clin* . 2019; 16 (2): 132-141. doi: [10.1177 / 1740774518823551](https://doi.org/10.1177/1740774518823551)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

25.

Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, et al; PRoVENT; PROVE Investigadores de la Red. Características epidemiológicas, práctica de la ventilación y evolución clínica en pacientes con riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda en unidades de cuidados intensivos de 16 países (PRoVENT): un estudio

prospectivo, multicéntrico internacional. *The Lancet Respir Med* . 2016; 4 (11): 882-893. doi: [10.1016 / S2213-2600 \(16\) 30305-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30305-8)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

26.

Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al; COVID-19 Red Española de UCI. Las características clínicas, el manejo ventilatorio y el resultado del ARDS causado por COVID-19 son similares a otras causas de ARDS. *Med de Cuidados Intensivos* . Publicado en línea el 31 de julio de 2020. doi: [10.1007 / s00134-020-06192-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2)[PubMedGoogle Académico](#)

27.

Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al; Investigadores de SAPS 3. SAPS 3: desde la evaluación del paciente hasta la evaluación de la unidad de cuidados intensivos, II: desarrollo de un modelo pronóstico de mortalidad hospitalaria al ingreso en la UCI. *Med de Cuidados Intensivos* . 2005; 31 (10): 1345-1355. doi: [10.1007 / s00134-005-2763-5](https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

28.

Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al; Investigadores de SAPS 3. SAPS 3 — desde la evaluación del paciente hasta la evaluación de la unidad de cuidados intensivos, I: objetivos, métodos y descripción de la cohorte. *Med de Cuidados Intensivos* . 2005; 31 (10): 1336-1344. doi: [10.1007 / s00134-005-2762-6](https://doi.org/10.1007/s00134-005-2762-6)[PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

29.

Uso de Suporte en la Unidade de Principais Desfechos — Internações em UTI Adulto con Desfecho Hospitalar Atribuído. UTIs Brasileiras. Actualizado el 19 de agosto de 2020. Consultado el 31 de julio de 2020. <http://www.utisbrasileiras.com.br/sari-covid-19/benchmarking-covid-19/>