

CORTICOVID: evidenze e risvolti pratici dell'utilizzo dei corticosteroidi nel COVID-19

CORTICOVID: evidence and practical implications of the use of corticosteroids in COVID-19

Martina Ferioli, Federico Daniele, Lara Pisani

Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna; Unità Operativa di Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, Azienda Ospedaliera Universitaria-S. Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) costituisce la più grande sfida sanitaria ed economica dell'ultimo secolo. Dall'inizio del 2020 il personale medico mondiale si è trovato ad affrontare questa emergenza in assenza di trattamenti supportati da evidenze certe. Per la prima volta siamo stati reclutati per combattere una guerra dove la maggior parte delle armi era "sconsigliata" e "navigare a vista" rappresentava la *routine* quotidiana. Sono passati pochi mesi da quando, versione dopo versione, l'Organizzazione Mondiale della Sanità pubblicava l'*interim guidance* in cui si schierava contro l'utilizzo di corticosteroidi nel trattamento del COVID-19. Ad oggi, abbiamo invece a disposizione sempre più dati provenienti da studi clinici che indicano una ridotta mortalità per tutte le cause inferiore a 28 giorni dalla terapia. Questa revisione della letteratura mira a riassumere brevemente le basi fisiopatologiche, le evidenze al momento disponibili e a trarne alcuni concetti applicabili nella pratica clinica quotidiana.

Parole chiave: coronavirus, corticosteroidi

Summary

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) constitutes the greatest health and economic challenge of the last century. Since the beginning of 2020, world medical personnel have faced this emergency in the absence of treatments supported by reliable evidence. World Health Organization published an interim guidance in which it took sides against the use of corticosteroids in the treatment of COVID-19. To date, however, we have more data available from clinical studies indicating that administration of systemic corticosteroids is associated with lower 28-day all-cause mortality. This review aims to briefly summarize the pathophysiological bases, the evidence currently available drawing some concepts applicable in daily clinical practice on the use of corticosteroids for the treatment of COVID-19.

Key words: COVID-19, corticosteroids

Introduzione

La malattia *COroNaVirus Disease 19* (COVID-19) è associata ad elevata morbilità e mortalità a livello globale, costituendo la più grande sfida sanitaria ed economica dell'ultimo secolo. SARS-CoV-2 ha mostrato una elevatissima capacità di trasmissione e contagio, sottolineando la necessità di strategie terapeutiche standardizzate, a basso costo e di facile accessibilità anche per i Paesi con limitate risorse economiche. COVID-19 presenta ampia eterogeneità di manifestazioni cliniche, variando da portatori asintomatici, a soggetti cosiddetti "super-spreaders" fino a polmoniti interstiziali

Ricevuto il 21-10-2020

Accettato l'11-11-2020

Corrispondenza

Lara Pisani

Unità Operativa di Pneumologia e Terapia Intensiva Respiratoria, Azienda Ospedaliera Universitaria-S. Orsola-Malpighi, via Pietro Albertoni, 15 40138 Bologna
larapisani81@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Ferioli M, Daniele F, Pisani L. CORTICOVID: evidenze e risvolti pratici dell'utilizzo dei corticosteroidi nel COVID-19. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2020;35:221-227. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-495>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

di entità variabile. La patogenesi e la conseguente risposta immunologica non sono completamente chiare.

Basi fisiopatologiche dell'utilizzo del cortisone nel COVID-19

Dal punto di vista fisiopatologico i casi più severi di malattia sono il risultato di una tempesta citochinica in risposta alla replicazione virale che provoca dal punto di vista anatomopatologico una malattia sistemica caratterizzata da danno alveolare acuto, alterazioni trombotiche intra- ed extrapolmonari causanti disfunzione d'organo¹. Questa condizione sembrerebbe essere indotta dall'attivazione aberrante di un elevato numero di cellule immunitarie (linfociti B e T, neutrofili, monociti, macrofagi, ecc.) che conduce al rilascio di un'enorme quantità di citochine proinfiammatorie (tra le più rilevanti IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 e TNF- α). Lo squilibrio di fattori proinfiammatori e la disfunzione della barriera alveolo-capillare che induce stravasamento di liquidi, neutrofili, emoglobina libera e citochine all'interno del parenchima polmonare sono alla base del quadro clinico della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Le prime analisi delle popolazioni di pazienti affetti da COVID-19 documentano una stretta correlazione tra severità della malattia, *marker* infiammatori (livelli di citochine circolanti, ferritina sierica, LDH, linfopenia) e marcatori di coagulopatia (PT e D-dimero)²⁻⁴.

Quadri di malattia più severa risultano frequenti in pazienti affetti da comorbidità croniche, quali ad esempio ipertensione, obesità, diabete mellito, cardiopatia ischemica cronica⁵. Il fattore nucleare $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) sembra avere un ruolo centrale nella cascata infiammatoria. In particolare, la sua attivazione è scatenata da molecole attivanti l'immunità innata (quali lipopolisaccaridi, DNA, stress chimici e fisici e citochine infiammatorie), le quali favoriscono la degradazione proteolitica del complesso NF- $\kappa\beta$ /I $\kappa\beta$. Una volta spaiato, NF- $\kappa\beta$ promuove l'attivazione a cascata di citochine e chemochine. Il sistema antinfiammatorio endogeno ha tra i principali protagonisti i glucocorticoidi. Grazie alla loro natura lipofila, esercitano la loro azione legandosi a specifici GREs (*Glucocorticoid-Responsive Elements*) situati nella regione promotrice di determinati geni. Inoltre, interferiscono con l'attività di NF- $\kappa\beta$ inattivandolo direttamente o favorendo la trascrizione della proteina inibitrice I $\kappa\beta\alpha$ ⁶. Sulla base di tali premesse, si è prospettata la potenzialità dei glucocorticoidi nel ripristinare l'omeostasi tissutale e favorire la risoluzione del danno alveolare acuto⁷. Sono già riconosciute solide evidenze riguardanti l'efficacia della terapia steroidea nei quadri di ARDS non virale, prevalentemente secondaria a polmonite o sepsi⁸. Un recente *trial* randomizzato controllato, multicentrico spagnolo in pazienti con ARDS moderato-severo ha dimostrato significativi benefici in termini di

durata della ventilazione e mortalità totale con un ciclo terapeutico di desametasone della durata di 10 giorni⁹. Già nel 2017 una *task-force* internazionale di esperti in *Critical Care Medicine* suggeriva l'utilizzo dei corticosteroidi nei pazienti con iniziale ARDS di grado moderato-severo e *shock* settico non responsivo ai fluidi o all'utilizzo di vasopressori¹⁰.

Evidenze a favore dell'utilizzo del cortisone nel COVID-19

Nei primi giorni di febbraio, all'alba della pandemia da SARS-CoV-2, Russell e colleghi prendevano in considerazione la possibilità di trattamento con steroidi¹¹. La loro breve revisione, basata sulle poche esperienze con SARS, MERS ed influenza, sconsigliava il trattamento con corticosteroidi al di fuori di *trial* clinici nei pazienti COVID-19¹¹. Sulla stessa lunghezza d'onda, Shang e collaboratori "aprivano" ad un cauto utilizzo della terapia steroidea nei pazienti più severi con cicli di breve durata a medio dosaggio (< 0,5-1 mg/kg/die per 7 giorni)¹². Uno studio multicentrico osservazionale condotto dal gruppo italiano del prof. Confalonieri ha evidenziato un'associazione tra la somministrazione di metilprednisolone e la riduzione della mortalità e la diminuzione della dipendenza dal ventilatore¹³. Tali riflessioni hanno dato il via ad una serie di *trial* clinici volti ad indagare l'efficacia della terapia steroidea in pazienti COVID-19 da ogni parte del mondo, revisionati in una recente metanalisi pubblicata su JAMA e di seguito brevemente illustrata¹⁴.

Lo studio brasiliano Metcovid ha incluso 416 pazienti randomizzati a due bracci di trattamento: metilprednisolone per via endovenosa al dosaggio di 0,5 mg/kg/die per 5 giorni + cure standard vs cure standard (ceftriaxone e marcolide). Nonostante non sia stata dimostrata una significativa differenza in termini di sopravvivenza, una lieve riduzione della mortalità era presente nei pazienti over 60 con status infiammatorio più marcato¹⁵. Lo studio CODEX ha arruolato pazienti con ARDS moderata-severa per valutare la superiorità della terapia steroidea con desametasone (20 mg/die per 5 giorni con riduzione per altri 5 giorni) rispetto allo *standard of care*. È stato osservato che tale strategia sperimentale consentiva una riduzione significativa della durata della terapia ventilatoria senza mostrare differenze in termini di mortalità¹⁶.

REMAP-CAP è uno studio multicentrico internazionale *open-label* dove, a differenza dei precedenti, i pazienti sono stati stratificati in base alla gravità della malattia (moderata vs severa). Circa 400 pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi: dose fissa di idrocortisone (50 mg 4 volte al giorno per 7 giorni), *shock dependent dosing strategy* (idrocortisone 100 mg 4 volte al giorno per 7 giorni) oppure nessuna terapia steroidea. I risultati

non hanno evidenziato superiorità della terapia steroidea nel ridurre la necessità di supporto cardiorespiratorio e la mortalità¹⁷.

Il *trial* francese CAPE COVID ha arruolato 149 pazienti con insufficienza respiratoria. Nel braccio di trattamento il protocollo prevedeva 200 mg di idrocortisone al giorno per 7 giorni e poi una graduale riduzione per un totale di 14 giorni di terapia. Il trattamento proposto non ha dimostrato benefici in termini di mortalità e rapidità di miglioramento degli scambi respiratori¹⁸.

Gli studi REMAP-CAP e CAPE COVID sono stati interrotti precocemente durante la fase di arruolamento a causa della forte evidenza riscontrata nei dati preliminari diffusi dallo studio RECOVERY e pubblicati sul *New England Journal of Medicine* a Luglio 2020¹⁹. Condotta in 176 ospedali del Regno Unito, tale studio ha incluso 6.425 pazienti con diagnosi sospetta o confermata per infezione da SARS-CoV-2. 2.104 pazienti hanno ricevuto cure standard insieme a desametasone 6 mg/die per un massimo di 10 giorni, mentre i restanti il solo *standard of care*. I risultati preliminari mostrano una riduzione del 35% della mortalità nei pazienti in ventilazione meccanica invasiva trattati con desametasone ed una riduzione del 20% nei pazienti trattati con ossigenoterapia. Inoltre, il desametasone utilizzato nei pazienti che ricevono ventilazione meccanica invasiva sembra determinare *outcome* favorevoli anche per quanto riguarda la durata dell'ospedalizzazione e la probabilità di dimissione a 28 giorni. Nessun beneficio è stato invece evidenziato in coloro che non stavano ricevendo supporto ventilatorio. La numerosità del RECOVERY *trial* ha influito sul risultato straordinariamente positivo della già citata recente metanalisi riguardante il trattamento corticosteroidico nei pazienti critici affetti da COVID-19¹⁴. In questa metanalisi, che ha incluso 7 studi clinici per un totale di 1.703 pazienti reclutati da Paesi di 5 continenti, la somministrazione di corticosteroidi è stata associata a una ridotta mortalità per tutte le cause inferiore a 28 giorni dalla randomizzazione. Non è stato suggerito un aumento del rischio di gravi eventi avversi. Da questa metanalisi e dal recente documento OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) riguardante l'utilizzo dei corticosteroidi nel COVID-19²⁰ abbiamo ricavato alcune implicazioni per la pratica clinica.

All'atto pratico: come usare il cortisone nel COVID-19

In quali pazienti affetti da COVID-19 usare corticosteroidi?

L'utilizzo di corticosteroidi è suggerito dall'OMS²⁰:

- nei pazienti con COVID-19 "critico", definito come sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sep-

si, *shock* settico o altre condizioni che richiedano supporti come la ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) o la terapia vasopressoria;

- nei pazienti con COVID-19 "grave", dove la severità si riferisce al mantenimento di una saturazione di ossigeno < 90% in aria ambiente, ad una frequenza respiratoria elevata (> 30 atti/minuto negli adulti e nei bambini > 5 anni) o a segni di grave distress respiratorio (utilizzo di muscoli accessori, incapacità di completare le frasi).

Da queste indicazioni si può facilmente dedurre che il paziente COVID-19 con insufficienza respiratoria deve essere candidato al trattamento con corticosteroidi. Inoltre, la metanalisi condotta dal gruppo WHO (*World Health Organization*) evidenzia che i corticosteroidi sono associati a una mortalità più bassa tra i pazienti critici che non ricevono ventilazione meccanica invasiva o farmaci vasoattivi alla randomizzazione; da questo aspetto possiamo dedurre che non è consigliabile attendere l'aggravamento del paziente con insufficienza respiratoria per iniziare la terapia corticosteroidica. Non viene invece al momento suggerito dall'OMS il trattamento corticosteroidico nei pazienti con COVID-19 "non grave" ossia che non rientrano all'interno delle categorie sopra espresse, in maniera indipendente dall'ospedalizzazione. Tale raccomandazione è di natura condizionale e deriva da prove (di scarsa evidenza) che suggeriscono un potenziale aumento del 3,9% nella mortalità a 28 giorni tra i pazienti con COVID-19 non-grave. L'OMS considera comunque la possibilità di avviare una terapia corticosteroidica e predilige un processo decisionale condiviso con il paziente riguardo tale scelta²⁰.

Quale molecola utilizzare e a che dosaggio?

Le evidenze al momento disponibili non consentono di porre una assoluta preferenza riguardante i vari principi attivi, che differiscono in quanto a potenza antinfiammatoria, attività mineralcorticoide ed emivita. Ad esempio, il desametasone è la molecola con maggiore attività antinfiammatoria e con maggior emivita, il metilprednisolone presenta anch'esso elevata attività antinfiammatoria e un'emivita di circa 12-36 ore, entrambi hanno una ridotta attività mineralcorticoide. L'idrocortisone ha invece potenza antinfiammatoria inferiore e una emivita tra le 8 e le 12 ore²⁰. Un riassunto delle equivalenze tra i dosaggi delle diverse molecole è consultabile in Tabella I. La comparazione tra le emivite e l'attività antinfiammatoria è invece illustrata in Tabella II.

Es. Una dose di 6 mg di desametasone è equivalente (in termini di effetto glucocorticoide) circa a 160 mg di idrocortisone, 40 mg di prednisone, 32 mg di metilprednisolone¹⁴.

Tabella I. Tabella di conversione corticosteroidi (da <http://materamed.altervista.org/tabella-equivalenza-corticosteroidi>²¹, mod.).

Principio attivo	Dose in mg											
	20	40	60	80	100	120	140	160	200	400	625	2500
• Idrocortisone	20	40	60	80	100	120	140	160	200	400	625	2500
• Prednisone	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625
• Prednisolone	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625
• Triamcinolone	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500
• Metilprednisolone	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500
• Betametasone	0,75	1,5	2,25	3	3,75	4,5	5,25	6	7,5	15	23,5	94
• Desametasone	0,7	1,5	2,25	3	3,75	4,5	5,25	6	7,5	15	23,5	94
• Deflazacort	6	12	18	24	30	36	42	48	60	120	188	750

Tabella II. Confronto tra le diverse molecole di corticosteroidi²².

Molecola	Attività antinfiammatoria in relazione a quella dell'idrocortisone	Durata di azione (ore)
• Idrocortisone	1	8-12
• Cortisone acetato	0,8	8-12
• Prednisone	4	12-36
• Prednisolone	4	12-36
• Metilprednisolone	5	12-36
• Desametasone	30	36-72
• Betametasone	30	36-72

Le evidenze al momento disponibili riguardano desametasone, idrocortisone e in minor misura il metilprednisolone¹⁴.

Tre studi hanno utilizzato il desametasone: due (DEXA-COVID, CoDEX) hanno utilizzato il dosaggio di 20 mg al giorno per 5 giorni, riducendolo poi a 10 mg al giorno, mentre lo studio RECOVERY ha eseguito dosaggio di 6 mg al giorno per 10 giorni^{9,15,18}. Altri tre hanno utilizzato l'idrocortisone, in particolare lo studio CAPE-COVID utilizzando 200 mg/die per 4-7 giorni, riducendo poi a 100 mg/die per 2-4 giorni ed infine a 50 mg/die per 2 giorni; lo studio REMAP-CAP e lo studio COVID STEROID invece hanno utilizzato idrocortisone 200 mg al giorno per 7 giorni^{17,18,23}.

Infine, tre studi hanno utilizzato il metilprednisolone; lo Steroids-SARI (NCT04244591) al dosaggio di 40 mg ogni 12 ore per 5 giorni, il GLUCOCOVID al dosaggio di 40 mg ogni 12 ore per 3 giorni con *décalage* a 20 mg ogni 12 ore per i successivi 3 giorni e il Metcovid al dosaggio di 0,5 mg/kg ogni 12 ore per 5 giorni¹⁵. Nello studio osservazionale condotto dal gruppo italiano veniva eseguita una dose da carico di 80 mg, a seguire una dose di 80 mg/die per almeno 8 giorni e comunque fino a che il paziente non raggiungeva un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 350$ mmHg, e poi una riduzione a 16 mg per os o 20 mg due volte al giorno ev, fino alla so-

spensione che richiedeva un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 400$ mmHg¹³.

La metanalisi condotta dal gruppo WHO e pubblicata su JAMA a settembre 2020 conclude che gli *odds ratio* per l'associazione tra corticosteroidi e mortalità (riduzione di mortalità per tutte le cause a 28 giorni) sono simili per il desametasone e l'idrocortisone. Paragonando i dosaggi (ridotti vs elevati), non ci sono al momento prove che suggeriscano che una dose più alta di corticosteroidi sia associata a un beneficio maggiore rispetto a una dose inferiore di corticosteroidi¹⁴.

Quale formulazione scegliere?

I corticosteroidi sistemici possono essere somministrati sia per via orale che per via endovenosa. Sebbene la biodisponibilità del desametasone sia molto alta, il paziente critico potrebbe avere un assorbimento ridotto, tale per cui sarebbe da preferire la somministrazione endovenosa²⁰.

Quando iniziare e per quanto prolungare il trattamento?

È possibile ipotizzare che gli effetti benefici della terapia steroidea nei pazienti COVID-19 siano strettamente dipendenti dall'utilizzo secondo il concetto "*the right dose, the right time*" ossia giusta dose al momento giusto. Ma qual è il momento giusto? L'analisi dei sot-

togruppi condotta nello studio RECOVERY suggerisce che l'inizio della terapia 7 o più giorni dopo l'insorgenza dei sintomi può essere più vantaggiosa rispetto al trattamento iniziato entro 7 giorni dall'esordio delle manifestazioni cliniche. Questo risultato è coerente con l'ipotesi secondo cui il farmaco corticosteroidico eserciterebbe a pieno la sua potenza antinfiammatoria al termine della fase "replicativa" virale, ossia durante la fase "infiammatoria" dell'infezione virale^{24,25}. Nella pratica clinica è tuttavia complesso, se non impossibile, datare con certezza l'insorgenza dei sintomi e un eventuale inizio "ritardato" della terapia steroidea dovuto ad un errore nella stima della data di esordio nel paziente grave o critico potrebbe ridurre gli effetti sulla mortalità. Per tale motivo l'OMS considera preferibile iniziare subito il trattamento corticosteroidico nei pazienti gravi o critici anche a meno di 7 giorni dal presunto "esordio sintomi" piuttosto che attendere²⁰.

La durata del trattamento analizzato negli studi sopracitati era generalmente breve, variando tra un minimo di 5 e un massimo di 14 giorni; la maggior parte dei pazienti inclusi nella metanalisi ha ricevuto corticosteroidi sotto forma di desametasone 6 mg al giorno per un massimo di 10 giorni. Il trattamento è stato generalmente interrotto alla dimissione dall'ospedale (cioè la durata del trattamento potrebbe essere inferiore alla durata prevista nei protocolli)²⁰.

Prevenire gli effetti collaterali

Nella metanalisi sopracitata¹⁴ le complicanze della terapia corticosteroidica non sono analizzabili in modo affidabile a causa dei limiti dei dati disponibili. Infatti, gli eventi avversi gravi sono stati segnalati solo in 6 dei 7 studi inclusi. Inoltre, tra gli studi, era presente una notevole eterogeneità nelle definizioni e nei metodi di valutazione delle complicanze. Del resto, la conoscenza dei possibili eventi avversi correlati con la terapia corticosteroidica sistemica è il primo passo per la prevenzione e il trattamento di tali eventi. La Tabella III riassume i

principali effetti indesiderati della terapia corticosteroidica. La maggior parte si correla alla durata e al dosaggio della terapia²⁷; ciò nonostante sono riportati casi di effetti collaterali anche in associazione a basse dosi e a breve durata di terapia. Va comunque considerato che, di fronte all'opportunità di avviare una terapia corticosteroidica nei pazienti affetti da COVID, la maggior parte degli effetti collaterali è reversibile.

Discutiamo ora gli accorgimenti riguardanti alcuni dei più comuni effetti collaterali.

- **Iperglicemia.** I corticosteroidi sistemici causano un aumento dose-dipendente, solitamente lieve, della glicemia a digiuno e postprandiale nei pazienti in assenza di diabete mellito preesistente. I pazienti con diabete mellito o ridotta tolleranza al glucosio mostrano un più difficoltoso controllo glicemico. Per tali motivi il documento OMS consiglia il monitoraggio glicemico in tutti i pazienti affetti da COVID-19 grave e critico sottoposti a terapia corticosteroidica, indipendentemente dall'anamnesi positiva per patologia diabetica, con una particolare attenzione ai pazienti affetti da alterazioni del metabolismo glucidico²⁰.
- **Gastrolesività.** I glucocorticoidi aumentano il rischio di gastrite, tuttavia non ci sono evidenze a favore dell'avvio di una terapia con inibitori di pompa protonica come profilassi nei soggetti che assumono corticosteroidi. L'assunzione contemporanea di corticosteroidi e FANS o ASA aumenta il rischio di ulcere e complicazioni gastrointestinali, per cui in questi gruppi di pazienti può essere considerata una terapia con inibitori di pompa protonica²⁸.
- **Soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.** La somministrazione di glucocorticoidi esogeni può sopprimere l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La brusca interruzione o la rapida sospensione dei glucocorticoidi in questi pazienti può causare sintomi di insufficienza surrenalica. Una terapia corticosteroidica di breve durata (fino a tre settimane), anche se a una dose abbastanza elevata, può essere sem-

Tabella III. Principali effetti collaterali dei glucocorticoidi distinti per apparato (riadattata da Oray et al., 2016²⁶).

• Dermatologici	Assottigliamento della cute, ecchimosi, irsutismo, acne, strie rubre, eritema del volto
• Oftalmologici	Cataratta, incremento della pressione intraoculare, glaucoma, esoftalmo
• Cardiovascolari	Ritenzione di fluidi, ipertensione, aterosclerosi, aritmie, alterazioni delle lipoproteine sieriche
• Gastrointestinali	Gastrite, ulcera peptica, steatoepatite
• Ossa e muscoli	Osteoporosi, necrosi avascolare, miopatie
• Neurocognitivi	Euforia, disforia, depressione, insonnia, mania/psicosi
• Metabolici	Iperglicemia, insufficienza surrenalica
• Immunitari	Incremento del rischio infettivo
• Ematologici	Leucocitosi (neutrofilia)

plicemente interrotta e non è necessaria la riduzione graduale. Tuttavia, in caso di terapie più durature, paziente fragili o condizioni cliniche gravi è possibile eseguire una progressiva riduzione della terapia corticosteroidica²⁹.

- **Miopatie.** La miopatia da glucocorticoidi non è frequente nei soggetti trattati per meno di 10 giorni, tuttavia maggiore è il dosaggio di glucocorticoidi maggiore è la possibilità che la miopatia insorga acutamente. La miopatia da glucocorticoidi si manifesta in maniera progressiva con debolezza della muscolatura prossimale, inizialmente interessando gli arti inferiori³⁰.
- **Osteoporosi.** La terapia con glucocorticoidi è associata ad un apprezzabile rischio di perdita ossea, dovuta all'incremento del riassorbimento e alla riduzione della neoformazione ossea. L'incidenza di fratture si correla al dosaggio e alla durata della terapia, tuttavia è stato segnalato un incremento del rischio di frattura anche a basso dosaggio o durata della terapia inferiore a 30 giorni. La supplementazione di calcio e vitamina D è indicata nei pazienti con una durata del trattamento corticosteroidico ≥ 3 mesi (niente a che vedere con la durata "breve" proposta dall'OMS). Viene invece consigliata la terapia farmacologica nei pazienti uomini di età ≥ 50 anni e le donne in postmenopausa con osteoporosi accertata che assumono o trattamento con glucocorticoidi (qualsiasi dose per qualsiasi durata)³¹.
- **Effetti neuropsichiatrici.** Nella maggior parte dei casi sono riscontrabili lievi e reversibili alterazioni come labilità emozionale, depressione, delirio, confusione, disorientamento, deficit cognitivi ed alterazioni del ritmo sonno-veglia, specialmente se la somministrazione non segue il fisiologico ritmo circadiano³².

Conclusioni

La pubblicazione dei risultati preliminari dello studio RECOVERY e i dati ricavati dalla metanalisi prospettica elaborata dal gruppo OMS hanno ribaltato l'iniziale scetticismo del mondo medico all'utilizzo dei corticosteroidi nel trattamento del COVID-19, attualmente raccomandati nella cura della malattia severa o critica. Ulteriori studi sono necessari per determinare "il giusto momento, il giusto dosaggio, la giusta molecola". Tuttavia, abbiamo oggi a disposizione evidenze di buona qualità che riguardano un farmaco economico, accessibile e conosciuto da almeno cinquanta anni, quindi, perché non utilizzarlo?

Bibliografia

¹ Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological

changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81. <https://doi.org/10.1111/all.14364>

- ² 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;180:934-43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- ³ Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:1294-7. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>.
- ⁴ Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- ⁵ Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- ⁶ Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. *Eur Respir J Suppl* 2003;42:57s-64s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00420903>
- ⁷ Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor* 2020;2:e0111. <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000111>
- ⁸ Arabi YM, Chrousos GP, Meduri GU. The ten reasons why corticosteroid therapy reduces mortality in severe COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46:2067-70. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06223-y>
- ⁹ Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al.; Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267-76. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)
- ¹⁰ Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017;45:2078-88. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002737>
- ¹¹ Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- ¹² Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020;395:683-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- ¹³ Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa421. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>
- ¹⁴ The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et

- al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
- ¹⁵ Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al; for the Metcovid Team. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1177. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
- ¹⁶ Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- ¹⁷ Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1317-29. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
- ¹⁸ Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al; CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TRIGGERSep Network. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1298-306. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
- ¹⁹ RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
- ²⁰ World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. Link: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. Accessed 2 September 2020.
- ²¹ Tabella equivalenza steroidi. Link: <http://materamed.altervista.org/tabella-equivalenza-corticosteroidi>
- ²² Schimmer BP, Funder JW. ACTH, adrenal steroids, and pharmacology of the adrenal cortex. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill Education 2011.
- ²³ Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial-protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020;10.1111/aas.13673. <https://doi.org/10.1111/aas.13673>
- ²⁴ Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:405-7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
- ²⁵ To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:565-74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- ²⁶ Oray M, Abu Samra K, Ebrahimidib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:457-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
- ²⁷ Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90131-7)
- ²⁸ Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31. <https://doi.org/10.1136/gut.46.1.27>
- ²⁹ Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. Published in Up To Date. Current as of Literature review current through: Oct 2020. Link: https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal?search=corticosteroid%20withdraval&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- ³⁰ Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;78:41-4. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.025>
- ³¹ Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1521-37. <https://doi.org/10.1002/art.40137>
- ³² Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, Axelrod L. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited. *Psychosomatics* 2012;53:103-15. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2011.12.007>