

Uso de **dexametasona** en pacientes internados con **COVID-19**





Fecha de realización: Agosto 2020

Autores (en orden alfabético):

- **Giselle Balaciano.** Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación.
- **Gabriela Carrasco.** Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- **Clelia Chaves.** Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación.
- **Darío García.** Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce
- **Guadalupe Montero.** Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- **Pablo Rucci.** Hospital Zonal Bariloche.
- **Verónica Sanguine.** Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación.
- **Fernando Tortosa.** Evaluación de bio-tecnologías. Ministerio de Salud de la Prov. de Rio Negro

Conflictos de interés:

Todos los autores declararon no tener conflictos de interés en relación a la tecnología evaluada



INDICE

- 04. Resumen ejecutivo
- 06. Introducción
- 07. Fisiopatología de la respuesta inmune en la COVID-19
- 08. Descripción de la tecnología: Glucocorticoides en enfermedad crítica por COVID-19
- 09. Tecnologías alternativas
- 10. Metodología
- 11. Estrategia de búsqueda
- 15. Resultados
- 21. Conclusiones
- 23. Anexo
- 25. Bibliografía

RESUMEN EJECUTIVO

La infección con cuatro de las cepas de coronavirus más comunes (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) generalmente conduce a cuadros leves y autolimitadas del tracto respiratorio superior¹. Sin embargo, otros coronavirus están asociados con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una pandemia mundial, causada por el SARS-CoV-2, una variante del coronavirus. Los síntomas de infección generalmente son inespecíficos e incluyen fiebre, tos y mialgia, diarrea, con o sin el desarrollo posterior de disnea². Durante la epidemia de SARS-CoV de 2003, se administraron corticosteroides sistémicos como parte del tratamiento en pacientes infectados que desarrollarán una enfermedad respiratoria grave.

Existen experiencias con respecto a la utilización de los corticoides como parte del tratamiento de otras infecciones virales, por ejemplo influenza³ y virus respiratorio sincicial⁴, no habiéndose demostrado resultados beneficiosos y registrándose en algunos casos eventos adversos importantes e incluso incremento en la mortalidad. Teniendo en cuenta esta evidencia indirecta, múltiples organizaciones y autoridades sanitarias sostuvieron que los corticosteroides no deberían usarse para el tratamiento de COVID-19^{5,6}.

Por lo tanto, los efectos terapéuticos y secundarios de la terapia con glucocorticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 actualmente no están claros.

La reciente publicación de los resultados preliminares de un ensayo aleatorizado multicéntrico (RECOVERY) reportando efectividad del tratamiento con bajas dosis de dexametasona en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2; plantea la necesidad de realizar una revisión exhaustiva de la literatura actualmente disponible con el objetivo de identificar y valorar críticamente la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la terapia con dexametasona en pacientes adultos con COVID-19, considerando su impacto sobre desenlaces clínicamente relevantes. Se utilizó la metodología GRADE para la evaluación de la certeza en la evidencia incluída.

Para este fin se conformó un equipo multidisciplinario e independiente de conflictos de interés para realizar un informe de ETS.

Se realizó una búsqueda amplia, no sistemática, en numerosas bases de datos, organismos sanitarios nacionales e internacionales, repositorios y bases de datos de ETS de distintas agencias, Guías de Práctica Clínica o Protocolos basados en Evidencia.

Resultados:

La evidencia incluida indicó que el uso de glucocorticoides (dexametasona 6 mg/día por 10 días) en pacientes con neumonía por COVID-19 mostró reducir la mortalidad global a los 28 días, (22.9% vs. 25.7; RR 0.83, IC 95% 0.75 a 0.93), es decir que sería necesario tratar a 33 pacientes para evitar una muerte (NNT 33), (ALTA CONFIANZA). Se observó una disminución global significativa de progresión del cuadro respiratorio con requerimiento de AVM de los pacientes tratados (5,7% vs. 7.8%; RR 0.77; IC 95% 0.62 a 0.95). (CONFIANZA MODERADA).

Se realizó análisis del impacto del tratamiento en tres subgrupos definidos ad hoc:

1. Pacientes con neumonía severa con requerimientos AVM invasiva: se observó el impacto beneficioso de la intervención de mayor magnitud sobre la mortalidad (29.3% vs. 41.4%; RR, 0.64; IC95%, 0.51 a 0.81), indicando que sería necesario tratar a 8 o 9 pacientes para evitar una muerte (NNT 8,5) (CONFIANZA MODERADA).

En cuanto a la influencia sobre el tiempo de AVM invasiva, no se identificó evidencia que permitiera valorar este desenlace en pacientes con COVID. Evidencia indirecta de ensayos clínicos en pacientes con SDRA de otras etiologías mostró una reducción de 4.8 días (entre -2.6 y -7 días) (BAJA CONFIANZA).

2. Pacientes con neumonía grave con requerimientos de oxigenoterapia sin requerimiento de AVM invasiva: se reporta una reducción de la mortalidad con la intervención, aunque de menor magnitud que el subgrupo anterior (23.3% vs. 26.2%; RR, 0.82; IC 95%, 0.72 a 0.94) mostrando que sería necesario tratar a 29 pacientes en estas condiciones para evitar una muerte (NNT 29), (CONFIANZA MODERADA).
3. Pacientes con neumonía sin requerimientos de oxigenoterapia: el tratamiento no modificaría la evolución (17.8% vs. 14.0%; RR 1.19; IC 95%, 0.91 a 1.55), (CONFIANZA MODERADA).

Los efectos adversos de los corticoides en los pacientes críticos han sido descritos en múltiples estudios; sin embargo, las dosis empleadas en los mismos son muy superiores a las administradas en el ensayo clínico RECOVERY. Si bien sería razonable inferir que el tipo de eventos adversos (y por tanto las medidas de control sugeridas) sería similar al del resto de los corticoides; dado que la ocurrencia y severidad de los mismos está claramente relacionada con la dosis, podría presumirse que el impacto negativo de la dexametasona utilizada en la dosis mencionada podría ser significativamente menor.

Conclusiones:

Se recomienda la administración de dexametasona 6 mg/día durante 10 días en los pacientes con neumonía severa por COVID y requerimientos de oxigenoterapia o AVM, teniendo las precauciones habituales para el uso de dosis bajas de corticoides.

INTRODUCCIÓN:

Los coronavirus son virus de ácido ribonucleico. Es importante destacar que, en humanos, los virus pueden infectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal, hepático y nervioso central⁷. La infección con cuatro de las cepas de coronavirus más comunes (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1) generalmente conduce a cuadros leves y autolimitadas del tracto respiratorio superior¹. Sin embargo, otros coronavirus están asociados con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al brote de COVID-19 como una pandemia mundial. COVID-19 es causado por el SARS-CoV-2, una variante del coronavirus. Hasta el 04 de julio de 2020, más de 11.125.245 casos confirmados han sido diagnosticados en más de 216 países y áreas, lo que resulta en aproximadamente 528.204 muertes hasta el momento⁸. Los síntomas de infección generalmente son inespecíficos e incluyen fiebre, tos y mialgia, diarrea, con o sin el desarrollo posterior de disnea².

Durante la epidemia de SARS-CoV de 2003, se administraron corticosteroides sistémicos como parte del tratamiento en pacientes infectados y que desarrollaron una enfermedad respiratoria grave. En un metaanálisis del uso de corticosteroides en pacientes con SARS, sólo cuatro estudios proporcionaron datos concluyentes, todos indicando una mayor mortalidad⁹.

Un metaanálisis identificó diez estudios de observación que investigaron la administración de corticosteroides en 6.458 pacientes afectados por influenza³. La revisión identificó un aumento de la mortalidad en los pacientes que recibieron corticosteroides. Además, la duración de la estancia en una unidad de cuidados intensivos aumentó, al igual que la tasa de infección bacteriana o micótica secundaria. Los corticosteroides también han sido investigados para el tratamiento del virus sincitial respiratorio (VSR) en ensayos clínicos en niños sin evidencia concluyente de beneficio y, por lo tanto, no se recomiendan⁴.

Dos informes recientes publicados en The Lancet entre febrero y marzo de 2020 informaron que los corticosteroides no deberían usarse para el tratamiento de COVID-19^{5,10}. Sin embargo, estos supuestos se basan principalmente en los hallazgos de los metaanálisis citados anteriormente, en la enfermedad causada por otros virus, pero no en la investigación sobre COVID-19 específicamente.

Por lo tanto, los efectos terapéuticos y secundarios de la administración de glucocorticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 actualmente no están claros. La reciente publicación de

los resultados de un ensayo aleatorizado multicéntrico (RECOVERY) reportando efectividad del tratamiento con dexametasona en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, plantean la necesidad de realizar una revisión exhaustiva de la literatura actualmente disponible que permita identificar y valorar críticamente la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia con glucocorticoides en pacientes con COVID-19.

Fisiopatología de la respuesta inmune en la COVID-19

Las evidencias acumuladas¹¹ han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 sigue una progresión por distintas etapas relacionadas. Los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) observados en una proporción significativa de pacientes frágiles, aproximadamente después de la segunda semana no parece estar relacionada exclusivamente con la replicación viral no controlada, sino más bien con respuesta del huésped. La respuesta inmune inicial, implica receptores Toll Like (TLR), el gen inducible por ácido retinoico (RIGI), receptores NOD-like (NLR) y otros receptores de virus en las células epiteliales respiratorias que son críticos para reducir la carga viral y alertar al huésped¹². La respuesta comienza con el reclutamiento de inmunidad innata. Si la autopropagación viral no se ve limitada, el creciente número de células epiteliales infectadas y los restos celulares desencadenan una liberación masiva de citoquinas: la llamada “tormenta de citoquinas”, con hiper-inflamación e inmunosupresión, caracterizada por un aumento de Th17 y actividad citotóxica CD8 y disminución de la memoria CD4 + T células auxiliares¹³. La respuesta inmune antiviral representa delicado equilibrio entre la eliminación del virus y la lesión pulmonar inmunomediada. Los estudios de histopatología revelaron que la lesión pulmonar comienza en la interfaz epitelial-intersticial-endotelial con aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de células inmunes (principalmente macrófagos y granulocitos). La exudación reduce la producción de surfactante en el espacio alveolar, deteriorando la permeabilidad alveolar y la difusión gaseosa¹⁴. Las células epiteliales infectadas y los restos se unen receptores de células inmunes, que desencadenan la liberación de citocinas inflamatorias (predominantemente IL-6, IL-1 y TNF alfa) y activan fibroblastos. La segunda fase comienza cuando la propagación viral no controlada induce citotoxicidad dirigida por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), lo que desencadena un círculo vicioso que conduce a la hiperactivación de las células inmunes, empeorando el estado de hiper-inflamación. Los pacientes también muestran linfopenia con reducción de células B, CD4, CD8 y células naturales killer CD16 +, probablemente debido a un aumento en la extravasación de linfocitos disfuncionales y apoptosis inducida por la inflamación. La tormenta de citoquinas conduce a una mayor coagulación e inflamación vascular, que produce a tromboembolismo diseminado y shock⁴. Aunque una respuesta inmune equilibrada parece mantener la infección viral bajo control, una pequeña

fracción de pacientes evoluciona pasando por estas etapas¹⁵. En estos casos críticos, la prioridad para evitar el daño pulmonar grave es reducir la hiper inflamación⁴ y el tromboembolismo asociado con el aumento de la mortalidad.

Descripción de la tecnología: Glucocorticoides en enfermedad crítica por COVID-19

Los glucocorticoides exógenos (GC) han sido tradicionalmente asociados con la supresión inmune, por esta razón, su uso fue desaconsejado durante los primeros días de la pandemia, temiendo que pudieran favorecer la propagación viral, limitando la primera línea de defensa, la inmunidad innata, que también es la más sensible a los corticoides. Siguiendo esta hipótesis así, sería esperable encontrar una proporción mayor de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o trastornos reumatológicos, con un mayor riesgo de presentación grave de COVID-19. Sorprendentemente, estas comorbilidades aparecen subrepresentadas en pacientes con COVID-19 grave o crítica^{16,17,18,19}. Aunque factores de confusión podrían explicar tales hallazgos, hallazgos como estos sugieren la necesidad de contar con mayor evidencia antes de desaconsejar su uso. Un estudio retrospectivo de aproximadamente 200 pacientes con SDRA mostraron una menor mortalidad entre los que recibieron metilprednisolona²⁰. Debido a su probada eficacia en diferentes enfermedades respiratorias, su alta biodisponibilidad pulmonar y una fuerte eficacia antiinflamatoria, la mayoría de los ensayos en curso se centran en la metilprednisolona (NCT04263402, NCT04323592, NCT04343729, NCT04273321, NCT04244591), dexametasona (NCT04327401, NCT04325061) y budesonida (NCT04331470) solas o en combinación con otras terapias dirigidas a la inflamación, como Siltuximab (NCT04329650) o Tacrolimus (NCT04341038).

Podemos reconocer actualmente que los GC tienen efecto estimulante e inhibitorio sobre la respuesta inmune de acuerdo con el momento en cual es administrado y sus niveles circulantes²¹. En las primeras fases de las infecciones, los niveles fisiológicos de GC son necesarios para estimular el sistema inmune. Esto, a su vez, activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) para aumentar la liberación de GC de las glándulas suprarrenales con el objetivo de alcanzar concentraciones más altas, que son responsables de inmunosupresión leve, produciendo finalmente la reducción de la autoinmunidad y la toxicidad de las citocinas. Esta habilidad para reducir la inflamación e, idealmente, la fibrosis ha sido la justificación del uso de GC en el daño pulmonar hasta ahora, pero las complicaciones asociadas y la falta de un beneficio real en supervivencia global, así como los posibles eventos adversos como el sangrado gastrointestinal, la insuficiencia hepática y la tromboembolia han relegado su uso al shock refractario o (por algunos autores) al SDRA, cuando el daño pulmonar se acerca a

un grado irreversible²². Del mismo modo, los estudios con dosis altas de GC en sepsis son controversiales, como es el caso del estudio REGARDS²³ y el ensayo clínico más recientes ADRENAL [200 mg de hidrocortisona al día versus placebo] que no muestran efectos beneficiosos sobre la mortalidad a los 90 días²⁴, pero no así en el ensayo APROCCHS mostrando una reducción en la mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos que recibieron hidrocortisona y fludrocortisona²⁵. Una de las razones que sustentan las evidencias conflictivas publicada hasta el momento sobre la terapia con esteroides en infecciones virales respiratorias y neumonía, podría estar sustentada en la heterogeneidad de los estudios incluidos en los metaanálisis que evaluaron en general, los resultados de los efectos de diferentes formulaciones de GC en el mismo análisis (acción corta y larga) y sin considerar las dos diferentes fases fisiopatológicas de la infección. De hecho, si por un lado dosis suprafisiológicas de GC exógenos han mostrado ejercer efectos perjudiciales en las fases iniciales (al aumentar la carga viral en plasma), se puede argumentar la posibilidad de contener la tormenta de citoquinas de la segunda y más perjudicial fase, que suprime la reacción inmune exagerada por el tratamiento con esteroides²⁶. Aunque la respuesta fisiopatológica y la progresión clínica de COVID19 se parecen a las observadas en otras infecciones por coronavirus para los que se han propuesto varios protocolos estandarizados de esteroides, las recomendaciones iniciales de la OMS sobre el manejo clínico de COVID-19 desaconsejan oportunamente los corticosteroides usados como terapia específica, a menos que debieran usarse por otros motivos⁵.

Tecnologías alternativas:

Hasta el momento no existen intervenciones terapéuticas específicas que se consideren efectivos en el tratamiento de COVID-19.



METODOLOGÍA:

Se conformó un equipo multidisciplinario e independiente de conflictos de interés para realizar un informe de ETS que responda a la siguiente PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

1. En pacientes adultos internados con diagnóstico de COVID, cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con dexametasona sistémica, en comparación con el cuidado estándar en cuanto a:

- Mortalidad intrahospitalaria relacionada a SARS-CoV-2
- Mortalidad global
- Requerimiento de AVM
- Tiempo de AVM
- Tiempo de estadía hospitalaria
- Efectos adversos que ocasionan la discontinuación del tratamiento

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

a. Para la valoración de Efectividad

Crterios de inclusión:

- Ensayos Controlados Aleatorizados
- Dexametasona como corticoide evaluado
- COVID-19 como entidad patológica en estudio

Crterios de Exclusión:

- Otros diseños de investigación
- Sin posibilidad de acceder al texto completo del estudio
- Otras patologías en estudio

b. Para la valoración de Seguridad:

Crterios de inclusión:

- Ensayos Clínicos Aleatorizados, estudios observacionales controlados
- Dexametasona como corticoide evaluado
- COVID-19 como entidad patológica en estudio

Criterios de Exclusión:

- Otros diseños de investigación
- Sin posibilidad de acceder al texto completo del estudio

Desenlaces clínicos considerados y su importancia relativa:

- a. Mortalidad intrahospitalaria relacionada a SARS-CoV-2 (dentro de los 28 días) (CRITICO)
- b. Mortalidad global (CRITICO)
- c. Requerimiento de AVM (CRITICO)
- d. Tiempo de AVM (CRITICO)
- e. Tiempo de estadía hospitalaria (NO IMPORTANTE)
- f. Eventos adversos que ocasionen la discontinuación del tratamiento (IMPORTANTE)

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda amplia, no sistemática, en las siguientes bases de datos bibliográficas: repositorio y página de OMS y OPS, BRISA, RedETSA, sitios de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos, medicamentos y dispositivos, distintas Bases de Datos Biomédicos y Bibliotecas (Tripdatabase, Epistemonikos, Cochrane library, LILACS, PUBMED) y buscadores genéricos de Internet como google académico. Se buscaron adicionalmente Guías de Práctica Clínica de distintas sociedades científicas que abordaran el uso de corticoides en COVID-19, priorizando las del Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

Se realizó una matriz de evidencia a fin de identificar entre los estudios primarios que integraban las distintas revisiones sistemáticas seleccionadas inicialmente, trabajos que no hubieran surgido de otras estrategias de búsqueda.

Las distintas estrategias de búsqueda empleadas se presentan en la tabla 1 y la síntesis de los resultados de la búsqueda en la figura 1

Tabla 1: Estrategias de Búsqueda:

Buscador / Base de datos	Términos de búsqueda
PubMed	(30/06) SIN FILTROS: (covid OR covid 19 OR coronavirus) AND dexamethasone SARS-coV-2 AND dexamethasone FILTROS: ensayos clínicos, estudios observacionales, RS o MA (covid OR covid 19 OR coronavirus) AND (corticosteroids OR steroids) (20/07) Filtros: ultimo año Recovery AND covid AND dexamethasone
TripDataBase	(COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS) (CORTICOIDS OR dexamethasone OR)(mortality OR Mechanical ventilation OR length of hospital stay)
LILACS	(SARS-coV-2 OR COVID-19 OR Coronavirus) AND (CORTICOIDES OR dexametasona)
EPISTEMONIKOS	(SARS-coV-2 OR COVID-19) AND (CORTICOIDS OR dexamethasone)
BRISA	(SARS-coV-2 OR COVID-19) AND (CORTICOIDS OR dexamethasone)
CLINICALTRIALS.GOV	(30.06.20) dexamethasone COVID dexamethasone Coronavirus dexamethasone Coronavirus Infection
COCHRANE	COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS AND corticoids
NICE NIHR IETSI ECRI AHRQ AHTA (Adelaide Health Technology Assessment)	(SARS-coV-2 OR COVID-19 OR Coronavirus) AND (CORTICOIDS OR dexamethasone)
IECS	Corticoides Sistémicos COVID-19
NIH CDC HAS (Francia): AGENAS (Italia): ETESA (Chile): CeNETeSalud (Mexico)	Últimas recomendaciones con respecto al uso de dexametasona en COVID-19



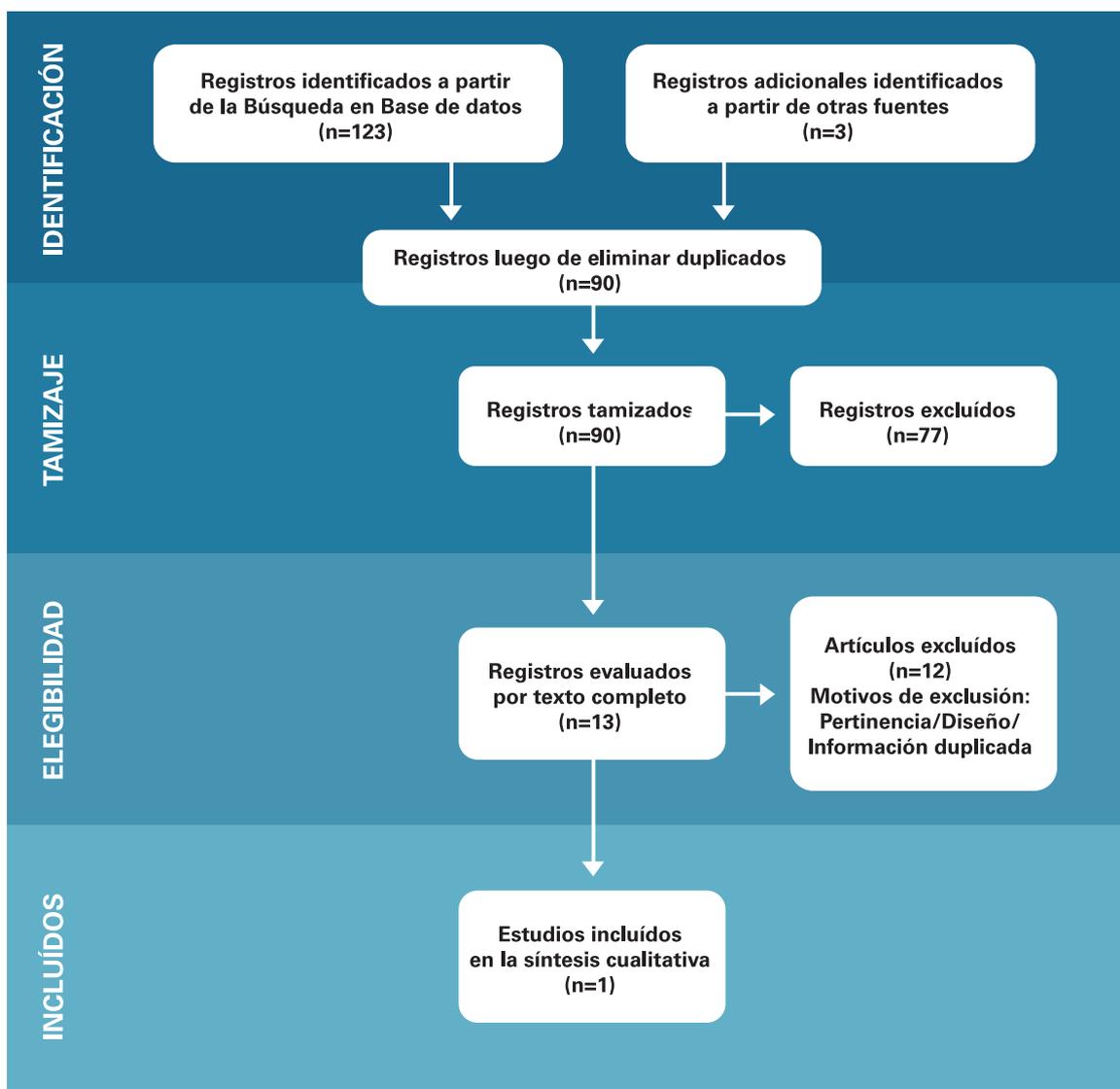
Al 30 de junio de 2020 se identificaron en el registro de CLINICALTRIALS.gov 10 trabajos que incluyen como intervención en estudio a la dexametasona para el tratamiento de COVID-19:

- 1 estudio que no ha iniciado aún la fase de reclutamiento
- 6 estudios en fase de reclutamiento,
- 2 estudios activos, ya fuera de fase de reclutamiento y
- 1 estudio que se informa como completo pero no se encuentran aún registrados los resultados.

Estudio completo:

Short Term Corticosteroids in SARS-CoV2 Patients NCT04445506 (Observacional (CC) 50 ptes, concluyó el 31/05, sin resultados publicados el 30/06 en CT. Desenlaces primarios: requerimiento de uti y progresión en el soporte ventilatorio. Intervención dexametasona durante 6 días, dosis máxima 12 mg los 2 primeros días)

Figura 1: Síntesis del proceso de búsqueda (Diagrama de flujo (PRISMA))



El detalle de los estudios cuyo texto completo fue valorado para definir su elegibilidad se presenta en el Anexo I.



RESULTADOS:

Se utilizó la metodología GRADE para valoración de la Calidad y Certeza en la evidencia seleccionada, para cada desenlace. Los resultados de tal evaluación se sintetizan en los perfiles de evidencia presentados a continuación en la tabla 2.

Finalmente se exponen las conclusiones de otras ETS realizadas, las recomendaciones de distintas guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la enfermedad y los posicionamientos de agencias sanitarias internacionales consultadas, al momento de la realización de este informe.

Tabla 2: Resumen de la evidencia sobre Efectividad

Certainty assessment							N° de pacientes		efecto		Certainty	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudios	Riesgo de sesgo	inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dexametasona	Tratamiento de sostén	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad a 28 días (seguimiento: media 28 días)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	482/2104 (22.9%)	1110/4321 (25.7%)	RR 0.83 0.75 a 0.93	44 menos por 1000 (de 64 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidad a 28 días en Neumonía común (Sin necesidad de oxígeno al ingreso: seguimiento media 28 días)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	89/501 (17.8%)	145/1034 (14.0%)	RR 1.19 0.91 a 1.55	27 mas por 1000 (de 13 menos a 77 mas)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad a 28 días en Neumonía grave (Con necesidad de oxígeno al ingreso y sin AVM: seguimiento media 28 días)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	298/1279 (23.3%)	682/2604 (26.2%)	RR 0.72 0.72 a 0.94	73 menos por 1000 (de 73 menos a 16 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad a 28 días en Neumonía crítica (Necesidad de AVM al ingreso: seguimiento media 28 días)												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	95/324 (29.3%)	283/683 (41.4%)	RR 0.64 0.51 a 0.81	149 menos por 1000 (de 203 menos a 79 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Requerimiento de AVM: pacientes graves no críticos al momento de la randomización												
1 ¹	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	102/1780 (5.7%)	285/3638 (7.8%)	RR 0.77 0.62 a 0.95	18 menos por 1000 (de 30 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Duración de la AVM												
4 ^{2,3,4,5}	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	Duración media en los pacientes tratados con corticoides de 14.5 días. La MD entre ambos grupos fue de -4.8 (entre -2.6 y -7)			⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	

Referencias:

1. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J., Mafham, M., Bell, J., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J.. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. . medRxiv ; (2020)
2. Abdelsalam Rezk N, Mohamed Ibrahim A.. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. . Egyptian J Chest Dis Tuberc ; 2013.
3. Zhao WB, Wan S, Gu DF, et al.. Therapeutic effect of glucocorticoid inhalation for pulmonary fibrosis in ARDS patients. . Med J Chinese People's Liberation Army; 2014;.
4. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al.. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. . Chest ; 2007;:..
5. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al.. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. . Lancet Respir Med ; 2020.

Explicaciones:

- a. Análisis de subgrupo
- b. Imprecisión, el efecto no es consistente con daño o beneficio
- c. Información obtenida a través de pacientes con SDRA sin COVID-19

Evidencia sobre efectos adversos:

El informe preliminar del estudio RECOVERY no reporta frecuencia, tipo o análisis acerca de los efectos adversos atribuibles al tratamiento con dexametasona (6 mg/día, durante 10 días). En este sentido, si bien los efectos adversos de los distintos glucocorticoides sistémicos pueden considerarse mayormente similares en cuanto a su naturaleza (hiperglucemia, inmunosupresión, debilidad muscular, etc); su probabilidad de aparición y severidad están determinados por la dosis empleada y duración del tratamiento, así como por la existencia de comorbilidades previas en los pacientes.

La dosis de otros corticoides equivalente a 6mg de dexametasona sería aproximadamente:
Metilprednisolona 30 mg, Prednisona 38 mg, Hidrocortisona 150 mg.

Teniendo en cuenta estas equivalencias, pueden reportarse como evidencia indirecta el estudio de Wu (cohorte retrospectiva, n° 11 Anexo 1) en el cual los pacientes con COVID-19 severo o

crítico recibieron el equivalente a 40 mg de Metilprednisolona, por un tiempo variable (3 a 10 días). En dicho trabajo sólo se reportó la presencia de hiperglucemia, la cual fue más frecuente en los pacientes que recibieron corticoides, aunque los autores reportan que los grupos en comparación se encontraban desbalanceados previo a la intervención, siendo más frecuente la hiperglucemia en aquellos pacientes que luego recibieron corticoides. Similar situación ocurrió con la reducción en el conteo de linfocitos.

Evaluaciones de tecnología sanitaria:

La ETS del **IETSI**²⁷ (Perú, abril 2020), describió que la evidencia proveniente de estudios observacionales es contradictoria y presenta una serie de limitaciones. Adicionalmente, tampoco se dispuso de resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que evaluaran la efectividad o eficacia y seguridad. Aguardando los resultados de los ECAs (9 en desarrollo: NCT04329650, NCT04331054, ChiCTR2000030481, NCT04273321, ChiCTR2000029656, NCT04327401, NCT04325061, NCT02735707, NCT04343729) que actualmente se encuentran realizándose, los cuales permitirán determinar de manera fiable la utilidad del uso de corticoides en pacientes con COVID-19. Concluye que debido a la limitada evidencia disponible (al 13 de abril 2020), no se cuenta con argumentos técnicos para realizar una recomendación a favor del uso de corticoides en el manejo de pacientes con COVID-19.

El informe reciente de ETS de **González y col**²⁸ (IECS, junio de 2020), que incluyó un ECA, una RS, dos estudios observacionales, una ETS (el reporte breve del IETSI²⁷), 12 GPC, y recomendaciones de organismos gubernamentales o sociedades científicas acerca del uso de corticoides sistémicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Un ECA evaluó la eficacia de bajas dosis de dexametasona en pacientes con COVID-19 (estudio RECOVERY, Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY; NCT04381936)²⁹. Los resultados preliminares fueron comunicados por la Universidad de Oxford el 16/06/20. En el estudio los pacientes fueron aleatorizados a recibir dexametasona 6 mg una vez al día durante diez días (2.104 pacientes) comparados con el brazo de atención convencional (4.321 pacientes). Evidenció una disminución en el riesgo absoluto de mortalidad al día 28 del 17% (RR 0,83; IC 95% 0,74 a 0,92). El beneficio se observó principalmente en el grupo que requirió asistencia ventilatoria mecánica invasiva (AVMI) RR 0,65; IC95% 0,48 a 0,88) o que requirieron oxígeno suplementario (RR 0,80; IC95% 0,67 a 0,96). En cambio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes sin requerimiento de oxígeno (RR 1,22; IC95% 0,86 a 1,75). El número necesario a tratar (NNT) para evitar una muerte sería cercano a ocho pacientes con asistencia respiratoria mecánica, es decir que de ocho pacientes tratados se evitaría una muerte, y de 25 pacientes que

solo requieren oxígeno suplementario. Este informe preliminar no se reportaron resultados de seguridad u otros desenlaces clínicos. Ye y col²⁹, publicaron un metaanálisis sobre la eficacia y seguridad del uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 severa (84 pacientes).

Un sólo estudio observacional evaluó la eficacia en pacientes con COVID-19 que cumplieran con criterios de Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), mostró una disminución en el riesgo de muerte HR (Hazard Ratio) 0,41(IC95% 0,20 a 0,83). En pacientes con COVID-19 severa, pero sin presencia de SDRA, dos estudios observacionales (331 pacientes) observaron que podrían incrementar el riesgo de muerte (HR 2,3; IC95% 1 a 5,29). Este informe apoyándose en evidencia de alta calidad proveniente del ECA aún no publicado, sugiere que el uso de corticoides sistémicos se asocia a una disminución en el riesgo de mortalidad principalmente en pacientes con requerimientos de oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria mecánica invasiva. Evidencia de muy baja calidad también sugiere que podría tener el mismo beneficio en aquellos pacientes con COVID-19 que presentan síndrome de distrés respiratorio agudo.

Guías de práctica clínica / Políticas de Cobertura

Las Guías del NIH (National Institutes of Health, **EEUU**, 17 de julio 2020)³⁰ recomiendan la administración de dexametasona en el tratamiento de COVID-19 (a dosis de 6 mg por día durante un máximo de 10 días) en pacientes con COVID-19 en AVMI (Recomendación Fuerte, de uno o más ensayos aleatorios con resultados clínicos y / o puntos finales de laboratorio validados) y en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario pero que no estén en AVMI (Recomendación Moderada, de uno o más ensayos aleatorios con resultados clínicos y / o puntos finales de laboratorio validados). Las guías NO recomiendan administrar dexametasona a pacientes con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario (Recomendación Fuerte).

El Documento de Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) (Actualización 04/03/20), Ministerio de Salud de **Paraguay**³¹, no recomiendan de forma general los corticoides sistémicos. Se puede valorar en casos de SDRA, shock séptico refractario, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista un broncoespasmo franco con sibilancias.

Las Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud de **Brasil**³² (julio 2020) indican no administrar habitualmente corticosteroides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral o la insuficiencia respiratoria, a menos que se indique lo contrario, como el uso crónico, y sugiere la INDIVIDUALIZACIÓN de los casos para decidir



sobre el uso de corticoides. Por otra parte, otro documento³³ (publicado el 16/06/20), recomienda que, para los pacientes hospitalizados con signos de gravedad y evidencia de laboratorio de una “tormenta de citoquinas”, se considere la terapia con pulso con corticosteroides, pero antes el primer pulso de corticoterapia, realizar profilaxis antihelmíntica.

Las Guías rápidas de COVID-19 del NICE (National Institute for Health and care Excellence, **Inglaterra**)³⁴, no hacen mención a la dexametasona como tratamiento del COVID-19.

En el Documento Evidencias sobre el tratamiento farmacológico del covid-19, informe 14 de julio de 2020 del Ministerio de Salud de la Nación de **Argentina** (Actualización 14/07/20)³⁵, se recomienda el tratamiento con dexametasona 6 mg/día durante 10 días en pacientes con hipoxemia o enfermedad moderada/severa.

El Documento de prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19. Ministerio de Salud y Protección Social de **Perú**³⁶, 14/04/20, no hace mención del uso de los corticoides.

Los Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infección por Nuevo Coronavirus COVID-19. Ministerio de Salud y Protección Social de **Colombia**³⁷ (Julio 2020), recomienda no administrar de forma rutinaria corticoides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral a no ser que éstos estén indicados por alguna otra razón.

CONCLUSIONES

Si bien se ha sugerido la utilización de glucocorticoides como parte del tratamiento de la neumonía por SARS-CoV-2, existen pocos estudios que puedan ser comparados con el estudio RECOVERY, principalmente por el esquema y dosis de esteroides administradas. Los ensayos clínicos revisados incluyeron pacientes en quienes las dosis de glucocorticoides utilizadas fueron muy superiores a las empleadas en el estudio RECOVERY y presentaron también una gran heterogeneidad en cuanto a las características de los pacientes, dosis, tipos de corticoides y duración del tratamiento. El resto de la evidencia, fue indirecta, proveniente de otras patologías infecciosas como el MERS, SARS o influenza o bien entidades clínicas en cuidados críticos, como es el caso del síndrome de distrés respiratorio agudo. El uso de glucocorticoides (dexametasona 6 mg/día por 10 días) en pacientes con neumonía por COVID-19 mostró reducir la mortalidad global a los 28 días, (22.9% vs. 25.7; RR 0.83, IC 95% 0.75 a 0.93), lo cual implica que sería necesario tratar a 33 pacientes para evitar una muerte (NNT 33). Por otra parte, se observó una disminución significativa global de progresión del cuadro respiratorio con requerimiento de AVM de los pacientes tratados (5,7% vs. 7.8%; RR, 0.77; IC 95% 0.62 a 0.95). Se analizaron los resultados en los siguientes subgrupos los cuales fueron definidos ad hoc en el estudio de la siguiente manera:

1. Pacientes con neumonía severa con requerimientos AVM invasiva, en quienes se observó el mayor impacto beneficioso de la intervención sobre la mortalidad (29.3% vs. 41.4%); RR, 0.64; IC 95%, 0.51 a 0.81 (CERTEZA MODERADA), indicando que sería necesario tratar a 8 o 9 pacientes para evitar una muerte (NNT 8,5). En cuanto al impacto del tratamiento sobre el tiempo de AVM invasiva, no se encontró evidencia que permitiera valorar este desenlace.
2. Pacientes con neumonía grave con requerimientos de oxigenoterapia sin requerimiento de AVM invasiva, los que también evidenciaron beneficio, con reducción de la mortalidad con la intervención, aunque de menor magnitud que el subgrupo anterior (23.3% vs. 26.2%); RR, 0.82; IC 95%, 0.72 a 0.94; (CERTEZA MODERADA) mostrando que sería necesario tratar a 29 pacientes en estas condiciones para evitar una muerte (NNT 29).
3. Pacientes con neumonías leves y sin requerimientos de oxigenoterapia en los cuales existe incertidumbre respecto del efecto del tratamiento, el cual en principio no pareciera ser modificar la evolución (17.8% vs. 14.0%); RR 1.19; IC 95%; 0.91 a 1.55; (CERTEZA MODERADA).

Los efectos adversos de los corticoides en los pacientes críticos han sido descritos en múltiples estudios; sin embargo, las dosis empleadas en los mismos son muy superiores a las administradas en el ensayo clínico RECOVERY. Si bien sería razonable inferir que el tipo de eventos adversos (y por tanto las medidas de control sugeridas) sería similar al del resto de los corticoides; dado que la ocurrencia y severidad de los mismos está claramente relacionada con la dosis, podría presumirse que el impacto negativo de la dexametasona utilizada en la dosis mencionada podría ser significativamente menor.

Existe evidencia de alta confianza que muestra reducción en la mortalidad en pacientes con neumonía severa por COVID y requerimientos de oxigenoterapia o AVM con el uso de dexametasona (6 mg/día durante 10 días).

El desenlace “tiempo de AVM”, referido a la duración de la ventilación mecánica en pacientes críticos en AVM, fue evaluado a través de evidencia indirecta de ensayos clínicos en pacientes con SDRA. La duración media en los pacientes tratados con corticoides de 14.5 días. La diferencia media entre ambos grupos fue de -4.8 días (entre -2.6 y -7 días), existe una baja certeza en la magnitud del efecto debido principalmente a que se debe a evidencia indirecta, como ya se mencionó anteriormente. De este modo, los corticoides podrían reducir el tiempo de AVM en pacientes con SDRA y Covid-19.

No se presuponen problemas potenciales con el uso de dexametasona relacionados a costos, factibilidad del suministro ni con el impacto en la equidad. A diferencia de tecnologías como Remdesivir o uso de Plasma de convalecientes, las cuales son más costosas y menos asequibles.

En conclusión: Se recomienda la administración de dexametasona 6 mg/día durante 10 días en los pacientes con neumonía severa por COVID y requerimientos de oxigenoterapia o AVM, teniendo las precauciones habituales para el uso de dosis bajas de corticoides.

Anexo I: Estudios valorados con texto completo

1. Selvaraj V, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Flanigan TP. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *R I Med J* (2013). 2020 Jun 19;103(6):39-43. PubMed [citation] PMID: 32570995
2. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020 Jun;34(6):1503-1511. Doi: 10.1038/s41375-020-0848-3. Epub 2020 May 5. PubMed [citation] PMID: 32372026, PMCID: PMC7199650
3. Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, Yu YT, Gu ZC, Gao Y, Lin HW. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 Jul;157:104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872. Epub 2020 Apr 30. Review. PubMed [citation] PMID: 32360583, PMCID: PMC7192121
4. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e13-e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062. Epub 2020 Apr 10. PubMed [citation] PMID: 32283144, PMCID: PMC7195158
5. Singh AK et al. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jun 27;14(5):971-978. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.054. Online ahead of print. PMID: 32610262
6. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Apr 24;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170. eCollection 2020. PMID: 32391369
7. Centre for Evidence-Based Practice, Penn Medicine. COVID-19: Corticosteroids for hospitalized patients, 2020/5. Disponible en: <http://www.uphs.upenn.edu/cep/COVID/Corticosteroids%20final.pdf>
8. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020 Jul 6, 192 (27) E756-E767; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>
9. IETSI Peru. Uso de corticoides en el tratamiento de pacientes com COVID-19. REPORTE BREVE N° 19.
10. Colpani V, Stein C, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, y col. Corticoides para infecção por SARSCoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19->



- revisao-sistematica-rapida/. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].
11. Wu J, Huang J, Zhu G, Liu Y, Xiao H, Zhou Q, et al. Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Preliminary Report. medRxiv. doi 10.1101/2020.05.11.20097709
 12. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis of confounder-adjusted 20212 hospitalized patients. medRxiv 2020.06.15.2013240. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.20132407>
 13. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

BIBLIOGRAFIA

1. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-347. doi:10.1038/nrd.2015.37
2. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
3. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Crit Care.* 2020 Jun 23;24(1):376]. *Crit Care.* 2019;23(1):99. Published 2019 Mar 27. doi:10.1186/s13054-019-2395-8
4. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med.* 2008;168(10):1034-1046. doi:10.1001/archinte.168.10.1034
5. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
6. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-684. doi:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
7. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681
8. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjw9lX4BR CcARIsAOD2OB0SPq2ZPSjIFE-CYhkl8Li2WIMsLxaLKRhsC0nqPA5-RpvPZjX9z9waAjfSEALw_wcB
9. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343
10. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1141-1147. doi:10.1007/s40618-020-01266-w
11. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):471-482. doi:10.1007/s00281-016-0558-0
12. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Bucci E, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-1454. doi:10.1038/s41418-020-0530-3
13. Sweeney RM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 2016;388(10058):2416-2430. doi:10.1016/S0140-6736(16)00578-X
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019

- novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
15. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.4683. doi:10.1001/jama.2020.4683
 16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 17. Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):839-840. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217322
 18. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection?. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):436-438. doi:10.1016/S2213-2600(20)30167-3
 19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
 20. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1351-1362. doi:10.1056/NEJM199505183322008
 21. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(2):R63. Published 2014 Apr 7. doi:10.1186/cc13819
 22. Chaudhary NS, Donnelly JP, Moore JX, Baddley JW, Safford MM, Wang HE. Association of baseline steroid use with long-term rates of infection and sepsis in the REGARDS cohort. *Crit Care*. 2017;21(1):185. Published 2017 Jul 13. doi:10.1186/s13054-017-1767-1
 23. Venkatesh B, Finfer S, Myburgh J, Cohen J, Billot L. Long-Term Outcomes of the ADRENAL Trial. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1744-1745. doi:10.1056/NEJMc1803563
 24. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1705716
 25. Qin YY, Zhou YH, Lu YQ, Sun F, Yang S, Harypursat V, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe coronavirus disease 2019: protocol of a randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1080-1086. doi:10.1097/CM9.0000000000000791
 26. Uso de Corticoides en el tratamiento de pacientes con COVID.19. Reporte Breve No 19. Actualización 16/04/20. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSEI).
 27. Gonzalez L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. Corticoides sistémicos en COVID-19. Documentos de ETS, IRR No 778, Buenos Aires, Argentina. 16/06/20. Disponible en www.iecs.org.ar.

28. EudraCT. Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy (Recovery). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Oxford University News Release. Recovery. 2020:1-22.
29. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2020 Jul 6,192 (27) E756-E767; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>
30. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Up Date National Institutes of Health (NIH). Last Updated: July 17, 2020. Accedido el 18/07/20 a <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/>
31. Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) Actualización-04/03/2020, Ministerio de Salud de Paraguay. <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/6645ca-ManejoClinicodepacientesconenfermedadporelnuevocoronavirusCOVID19.pdf>
32. Ministério da Saúde (Brazil). Orientações para manejo de pacientes com COVID-19. Accedido el 15/07/20 a <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/18/Covid19-OrientacõesManejoPacientes.pdf>
33. Orientações do Ministério Da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19. Version 16/06/20. Accedido el 17/07/20 a <https://coronavirus.saude.gov.br/manejo-clinico-e-tratamento>
34. Coronavirus (COVID-19) NICE (National Institute for Health and care Excellence) <https://www.nice.org.uk/search?pa=3&ps=15&q=covid&sp=on>
35. Evidencias sobre el tratamiento farmacológico del covid-19, informe 14 de julio de 2020 del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina (Actualización 14/07/20). http://www.msal.gob.ar/index.php?option=com_bes_contenidos
36. El Documento de prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por COVID-19. Ministerio de Salud y Protección Social, Perú, 14/04/20, no hace mención del uso de los corticoides. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574377/Documento_Te%CC%81cnico_Atencio%CC%81n_y_Manejo_Cli%CC%81nico_de_Casos_de_COVID-19.pdf
37. Lineamientos para el manejo clínico de pacientes con infección por Nuevo Coronavirus COVID-19. Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, julio de 2020, Colombia. <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/PSSS03.pdf>

