



Evidencia sobre uso de corticoesteroides en pacientes con COVID-19.

PUNTOS CLAVE

- La evidencia preliminar sugiere que la dexametasona en dosis bajas tiene un papel importante en el tratamiento de la COVID-19 grave.
- En pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso de dexametasona disminuye la mortalidad y la duración de la ventilación mecánica a los 28 días.
- La dosis de dexametasona recomendada es 6 miligramos al día durante 10 días o hasta el alta, lo que sea más corto.
- Otros corticoides a dosis equivalente se pueden emplear en caso de falta de disponibilidad (hidrocortisona 150mg, prednisona 40mg o metilprednisolona 36mg por día).
- Durante el uso de corticoides se debe vigilar la aparición de efectos adversos como hiperglicemia o infecciones.
- Se recomienda monitorizar la glucosa capilar, y si es mayor a 180mg/dL, emplear esquemas de insulina basal para lograr control glucémico.
- No hay evidencia para la recomendación de dexametasona (u otros glucocorticoides) para la prevención o tratamiento de COVID-19 leve a moderado, al contrario, se podría asociar a incremento de mortalidad o morbilidad por evento adversos.

ANTECEDENTES

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, ciudad de la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que resultó en una pandemia. La enfermedad se denomina COVID-19, su agente etiológico es un virus ARN que se denomina "coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave" (SARS-CoV-2)¹.

COVID-19 abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que típicamente incluyen fiebre, tos seca y fatiga, casi siempre acompañado de injuria pulmonar. El SARS-CoV-2 es altamente contagioso siendo la mayoría de la población general susceptible a la infección. Las características fisiopatológicas de COVID-19 grave están dominadas por un proceso neumónico agudo con opacidad radiológica extensa y, en autopsias se ha podido apreciar daño alveolar difuso, infiltrados inflamatorios y trombosis microvascular⁶.

Al igual que en otras neumonías víricas graves como influenza o SARS, se cree que la respuesta inmune del huésped juega un papel clave en los efectos fisiopatológicos de la lesión de órganos^{3,4,5}, pudiendo ocurrir, sobre todo, en pacientes con COVID-19 severo o crítico, quienes tienen niveles muy elevados de marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, ferritina, interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6)^{6,7,8,9}.

En la tormenta de citoquinas involucrada en la patología de COVID-19 se han identificado moléculas beneficiosas como interferón tipo I (IFN-I) e interleucina-7 (IL-7) y otras perjudiciales

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia para que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

como: interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis alfa (TNF- α) que aumentan conforme se agrava la infección. Desde la primera descripción clínica del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), los corticoesteroides fueron medicamentos ampliamente utilizados; por lo que, en teoría, el tratamiento con estos fármacos tendría un papel importante en la supresión de la inflamación pulmonar en la COVID-19^{2,12}.

Los glucocorticoides se han utilizado ampliamente en otras patologías incluido el SARS, el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), influenza grave y neumonía adquirida en la comunidad. Se ha observado una eliminación más lenta del ARN viral en pacientes con SARS, MERS e influenza que fueron tratados con corticoides sistémicos, pero no está completamente clara la importancia clínica de estos hallazgos. A diferencia del SARS, en el que la replicación viral alcanza su punto máximo en la segunda semana de enfermedad, la diseminación viral en el SARS-CoV-2 parece ser más alta al principio de la enfermedad y luego disminuye. El mayor beneficio es la disminución de mortalidad brindada por dexametasona en pacientes con COVID-19 que reciben asistencia respiratoria y entre los reclutados después de la primera semana de su enfermedad, esto sugiere que en esa etapa la enfermedad puede estar dominada por elementos inmunopatológicos, con replicación viral activa en juego^{13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23}.

Estudios preliminares muestran que entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso de dexametasona hasta por 10 días resultó en una mortalidad menor a 28 días que la atención habitual en pacientes que estaban recibiendo ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización (en 12,3 puntos porcentuales ajustados por edad, una reducción proporcional de aproximadamente un tercio) y aquellos que estaban recibiendo oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (en 4.1 puntos porcentuales ajustados por edad, una reducción proporcional de aproximadamente un quinto). Sin embargo, no hubo evidencia de que la dexametasona proporcionara algún beneficio entre los pacientes que no estaban recibiendo asistencia respiratoria en el momento de la asignación al azar y los resultados fueron consistentes con un posible daño en este subgrupo. El beneficio también fue claro en pacientes que estaban siendo tratados más de 7 días después de la aparición de los síntomas, cuando es probable que el daño pulmonar

inflamatorio haya iniciado. En un ensayo reciente en el que participaron pacientes con SDRA que estaban sometidos a ventilación mecánica, la mortalidad a los 60 días fue 15 puntos porcentuales menor entre los que recibieron dexametasona que entre los que recibieron atención habitual^{10,11}.

El ensayo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), sin embargo, la red JAMA de la Asociación Médica de Los Estados Unidos, recientemente ha publicado nuevos estudios a favor del impacto benéfico de los corticoides en la mortalidad de pacientes con diagnóstico de COVID-19^{10,30,31}.

A través del presente documento, se pretende exponer los resultados actualizados de la evidencia disponible del uso de corticoides en coronavirus y enfermedades similares.

PREGUNTA

¿Se recomienda la administración de corticoides sistémicos en el tratamiento de los pacientes con COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Epistemonikos, MEDLINE a través de PubMed y ClinicalTrial.gov. Se buscaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos y recomendaciones de expertos. Se utilizó la estrategia de búsqueda:

("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))) AND ("adrenal cortex hormones" [MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields] AND "hormones"[All Fields]) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields] OR "corticosteroids"[All Fields]).

RESULTADOS

Corticoides en enfermedades respiratorias virales y severas que no son COVID-19

Una revisión sistemática de 22 ECA (n= 7297 pacientes críticos) comparó la terapia con corticosteroides en dosis bajas, versus ninguna terapia en pacientes adultos con shock séptico e informó que no hay diferencias en mortalidad a corto plazo (RR = 0,98, IC95%: 0,89 - 1,08, P:0.71), mortalidad a largo plazo (RR= 0,96; IC95%: 0,90 - 1,02, p: 0.18) o eventos adversos graves (RR 1,66; IC95%: 1.03 – 2.70, p = 0.04, I2= 78%)²⁶.

En un estudio observacional retrospectivo de 309 pacientes críticamente enfermos con MERS, 151 recibieron corticoesteroides. Los corticoesteroides se iniciaron en una mediana de 3.0 días (cuartil 1 [Q1] -Q3, 1.0-7.0) desde la admisión a la UCI. Los pacientes que recibieron corticoesteroides fueron más propensos a recibir ventilación invasiva (141 de 151 [93.4%] frente a 121 de 158 [76.6%]; p <0.0001) y tuvieron una mortalidad bruta mayor de 90 días (112 de 151 [74.2%] vs 91 de 158 [57.6%]; p = 0.002). La terapia con corticoesteroides no presentó significancia estadística con la mortalidad a los 90 días (OR ajustado, 0,75; intervalo de confianza del 95%, 0,52-1,07; p = 0,12), pero se asoció con un retraso en la eliminación del ARN del coronavirus MERS (razón de riesgo ajustada, 0.35; IC95%, 0.17-0.72; p = 0.005)²⁷.

En el manejo de SARS, un metaanálisis incluyó cuatro estudios que proporcionaron datos concluyentes. El primero, un estudio de casos y controles con pacientes con SARS (n = 15) y sin SARS (n= 30), en el que todos recibieron corticoesteroides, pero los enfermos recibieron una dosis acumulativa mayor que los que no presentaron la enfermedad (10975 mg de hidrocortisona equivalente frente a 6780 mg; p = 0.017). El segundo fue un ensayo controlado aleatorio de 16 pacientes con SARS que no se encontraban críticamente enfermos; nueve pacientes se les administró hidrocortisona (una media de 4.8 días [IC95%: 4.1–5.5] al inicio de la fiebre) presentaron mayor viremia en la semana 2 y 3 después de la infección que los que fueron administrados solución salina al 0,9% como control. Los dos estudios restantes reportaron diabetes y necrosis avascular como complicaciones asociadas con la administración de corticoesteroides²⁸.

Uso de corticoides en COVID-19:

Según un informe preliminar del ensayo aleatorizado abierto en el Reino Unido RECOVERY Collaborative Group, la administración de dexametasona oral o intravenosa redujo la mortalidad a los 28 días entre los pacientes hospitalizados en comparación con la atención habitual sola. Se asignó un total de 2104 pacientes para recibir dexametasona y 4321 para recibir la atención habitual. En general, 482 pacientes (22,9%) en el grupo de dexametasona y 1110 pacientes (25,7%) en el grupo de atención habitual murieron dentro de los 28 días posteriores a la aleatorización (cociente de tasas ajustado por edad, 0,83; IC95%, 0,75 a 0,93; P <0,001). Las diferencias proporcionales y absolutas entre los grupos en la mortalidad variaron considerablemente según el nivel de asistencia respiratoria que recibían los pacientes en el momento de la aleatorización. En el grupo de dexametasona, la incidencia de muerte fue menor que en el grupo de atención habitual entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva (29,3% frente a 41,4%; razón de tasas 0,64; IC95% 0,51 a 0,81) y entre los que recibieron oxígeno sin ventilación mecánica invasiva (23,3% frente a 26,2%)¹⁰.

En una revisión sistemática y un metaanálisis en red, hasta finales de julio de 2020, la dexametasona fue la única intervención que redujo la mortalidad en pacientes con COVID-19. Se incluyeron 25 ensayos controlados aleatorios en el análisis realizado el 11 septiembre de 2020. La certeza de la evidencia para la mayoría de las comparaciones fue muy baja debido al riesgo de sesgo por ausencia de cegamiento. Los glucocorticoides fueron la única intervención con evidencia de reducción en la mortalidad en comparación con la atención estándar (diferencia de riesgo 31 menos por 1000 pacientes, IC95% 5 a 55 menos) y ventilación mecánica (28 menos por 1000 pacientes, IC95% 9 a 45 menos), duración de la hospitalización (diferencia medias -1 día IC95% -0,6 a 1,4 días)²⁴.

En otro un ensayo aleatorizado de Brasil que incluyó a 393 pacientes con COVID-19 grave presunto o confirmado (77% de los cuales recibían oxígeno o soporte ventilatorio), no hubo diferencias en las tasas de mortalidad a 28 días con metilprednisolona (MP) en comparación con

placebo (37 versus 38 por ciento). Un análisis de subgrupos mostró que los pacientes mayores de 60 años en el grupo de MP tenían una tasa de mortalidad más baja el día 28. Los pacientes del grupo de MP tendían a necesitar más tratamiento con insulina y no se observaron diferencias en la eliminación del virus en la secreción respiratoria hasta el día 7²⁵.

Otra revisión rápida de 22 estudios observacionales y un ensayo clínico (13815 pacientes) concluyó que el uso de corticoides reduce los días de fiebre, pero no hay diferencia en la mortalidad, estancia hospitalaria o mejoría de inflamación pulmonar. Este estudio alerta del riesgo de coinfecciones por el uso de dosis altas de corticosteroides, razón por la que desaconsejan el uso rutinario²⁹.

El estudio "Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19" (REMAP-CAP COVID-19), es un ensayo continuo de plataforma adaptativa que prueba múltiples intervenciones dentro de múltiples dominios terapéuticos, por ejemplo, agentes antivirales, corticosteroides o inmunoglobulinas. En este estudio se aleatorizaron 614 pacientes adultos con COVID-19 presunto o confirmado admitidos a una unidad de cuidados intensivos para soporte de órganos respiratorios o cardiovasculares en 8 países. El estudio se detuvo temprano, la probabilidad de beneficio con hidrocortisona no cumplió con el desencadenante estadístico preespecificado para una conclusión de prueba de superioridad y se determinó que ninguna estrategia fuera óptima. El seguimiento finalizó concluyendo que entre los pacientes con COVID-19 grave, el tratamiento con un ciclo de dosis fija de 7 días de hidrocortisona o una dosis de hidrocortisona para choque (séptico), en comparación con la ausencia de hidrocortisona, dio como resultado 93% y 80% de probabilidades de mejora clínica (días libres de soporte respiratorio y cardiovascular o muerte dentro del hospital) con respecto al grupo que no recibió corticoide, dentro de los 21 días³⁰.

Otro estudio, "Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19" (CoDEX), un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado y abierto iniciado en 41 unidades de cuidados intensivos en

Brasil, incluyó 299 pacientes y comparó dos grupos que recibieron dexametasona (20 miligramos de por vía intravenosa cada día durante 5 días, otro 10 mg de dexametasona cada día durante más de 5 días o hasta el alta de la UCI). Los pacientes aleatorizados al grupo de dexametasona tuvieron una media de 6,6 días sin ventilador (IC95%, 5,0 a 8,2) durante los primeros 28 días frente a 4,0 días sin ventilador (IC95%, 2,9 a 5,4) en el grupo de atención estándar (diferencia 2,26; IC95%, 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 (IC95%, 5,5-6,7) frente a 7,5 (IC95%, 6,9-8,1) en el grupo de atención estándar (diferencia, -1,16; IC95%, -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, tiempo sin necesidad de cuidados intensivos 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%) versus 9 (6,1%) que experimentaron otros eventos adversos graves³¹.

CONCLUSIONES

La evidencia preliminar, de la que se dispone al momento, muestra que la dexametasona en dosis bajas probablemente reduce la mortalidad y la duración de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 grave. La evidencia está a favor de la recomendación de dexametasona para pacientes gravemente enfermos que reciben oxígeno suplementario o soporte ventilatorio, lo que es apoyado por los datos de RECOVERY, CAP COVID-19, CoDEX y otros similares; siendo los resultados del estudio RECOVERY los que tiene un end point más duro (mortalidad) por lo tanto conforman, al momento, el estándar a seguir en relación con el esquema a emplearse.

En pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso de dexametasona resultó en menor mortalidad a los 28 días entre los que estaban recibiendo

ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en la aleatorización, pero no entre los que no recibieron asistencia respiratoria.

La dosis de dexametasona estudiada que ha demostrado tener impacto en la reducción de mortalidad es de 6 mg al día durante 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que sea más corto. Es de recordar la "regla de oro de los corticoides" la dosis más baja posible, por el tiempo más corto posible; vigilando y tratando la hiperglucemia si se presenta.

Por el contrario, la evidencia actual está en contra de la utilización de dexametasona (u otros glucocorticoides) para la prevención o en el tratamiento de COVID-19 leve a moderado (pacientes que no reciben oxígeno).

Consideraciones especiales para la práctica:

No hay que olvidar que el uso de corticoesteroides se asocia a hiperglucemia de nuevo o empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes mellitus por lo que se debe intensificar el monitoreo con medición de glucosa capilar: cada día si el paciente no tiene antecedentes de diabetes, o pre prandial (si el paciente recibe alimentación) o cada 6 horas si está con vía oral suprimida y, emplear insulino terapia basal (con insulina NPH, glargina, detemir o degludec) en caso de tener glucemias mayores a 180mg/dL, las escalas variables están siempre contraindicadas.

Es importante tener en cuenta que el RECOVERY Collaborative Group empleó en su estudio dexametasona como corticoide de elección, sin embargo, otras opciones se consideraron como equivalentes, que, por el escenario de la pandemia actual, es posible que se produzcan desabastecimientos de este medicamento, por lo que se pueden emplear alternativas incluso orales que se sugieren en la siguiente tabla:

Corticoides recomendados para pacientes con COVID severo (que tiene indicación de oxígeno suplementario con o sin ventilación mecánica)		
Corticoide	Dosis	Consideraciones
Primera opción:		
Dexametasona	6 miligramos cada día endovenoso, intramuscular u oral	En Ecuador no está disponible en tabletas o jarabe y la forma parenteral no se recomienda para administración oral
Alternativas:		
Hidrocortisona	150 miligramos en infusión continua (preferido) o 50 miligramos cada 8 horas	
Prednisona o prednisolona	40 miligramos cada día, vía oral	Podría usarse en ambulatorio en el paciente que requiere oxígeno suplementario en caso de dificultad de acceso (por falta de disponibilidad de camas hospitalarias u otras condiciones excepcionales)
Metilprednisolona	36 miligramos intravenoso cada día	No usar dosis más altas

Nota: usar solo una de las opciones, por 10 días o hasta el alta (lo que sea más corto). Al terminar el tratamiento suspender sin necesidad de desescalamiento.

REFERENCIAS

1. Arthur Y Kim, MD, FIDSA; Rajesh T Gandhi, MD, FIDSA. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid%2019%20dexametasona&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag_type=default&display_rank=1#H2223242197
2. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;43. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523
3. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020 June 8 (Epub ahead of print).
4. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med* 2006;12: 1203-7.
5. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136:95-103

6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-8.

7. Baillie JK, Digard P. Influenza — time to target the host? *N Engl J Med* 2013;369: 191-3.

8. 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.

9. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-4.

10. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

11. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267-76.

12. 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(4):e0111. doi:10.1097/CCE.000000000000111

13. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.

14. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:757-67.

15. Lansbury LE, Rodrigo C, LeonardiBee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020;48(2):e98-e106.

16. Siemieniuk RA, Meade MO, AlonsoCoello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:519-28.

17. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004;31:304-9.

18. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492-500.

19. Cheng PKC, Wong DA, Tong LKL, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004;363: 1699-700.

20. To KK-W, Tsang OT-T, Leung W-S, 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.

21. Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;96:288- 90.

22. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26: 672-5.

23. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9.

24. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980. Published 2020 Jul 30. doi:10.1136/bmj.m2980

25. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *Clin*

Infect Dis. 2020;ciaa1177. doi:10.1093/cid/-ciaa1177

26. Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1003–1016. doi:10.1007/s00134-018-5197-6

27. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757–767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC

28. 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

29. Lu S, Zhou Q, Huang L, et al. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis. medRxiv. enero 2020:2020.04.17.20064469. doi:10.1101/2020.04.17.20064469

30. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. 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.* Published online September 02, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17022

31. 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.* Published online September 02, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021

ELABORACIÓN

Dr. William Acosta Naranjo, médico especialista en Endocrinología y Metabolismo, especialista en Diabetología, docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Dr. Eric Álvarez Sarauz, médico, estudiante del postgrado de Medicina Interna.

REVISIÓN

Dr. Felipe Moreno-Piedrahita, especialista en Medicina Familiar, especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dr. Santiago Nole Rivilla, posgrado de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

CONTACTO

**Dr. William Acosta Naranjo.
wacosta464@puce.edu.ec
0984873952**