



ACTUALIZACIÓN SOBRE USO DE GLUCOCORTICOIDES EN LACOVID -19

Br. Javier Jara, Dr. Federico Garafoni

En esta tercera revisión sobre el rol de los corticoides en la terapéutica de la COVID-19 se continúa con la actualización y puesta puntos de los mismos en dicha patología. En la entradas anteriores correspondientes al 30 marzo y al 7 de abril del pasado año, se podrán observar aspectos como: "La Organización Mundial de la Salud (OMS), el *National Institute of Health* (NIH) y el Centro de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos indican que el tratamiento es de soporte y sintomático, en base a oxigenoterapia u otras medidas de sostén respiratorio según la severidad clínica. Los corticoides sistémicos no están recomendados en la neumonía viral ni en el distress respiratorio y podrían prolongar la replicación viral. Su uso podría estar indicado por otras situaciones como exacerbación de la EPOC o shock séptico"¹⁻². Desde entonces se observó cómo comenzaron a realizarse diferentes estudios para medir de la mejor forma posible la eficacia de los corticoides en la COVID-19.

Hasta aquí la evidencia clínica no ha sido concluyente sobre el uso de corticoides en la COVID-19, a pesar de ello podemos contar con sustentos básicos, moleculares, que le atribuyen un rol factible en la terapéutica. Dado que el gen del receptor para SARR-Cov2 es igual al de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), la presencia de ECA II en la superficie del epitelio alveolar permite al SRAS-Cov 2 el ingreso a la estructura celular y con ello estimular la síntesis de citoquinas y quimioquinas que favorecen la migración de células inflamatorias al pulmón y con el ello favorecen la respuesta inflamatoria característica. En este proceso se pueden observar dos fases: la *fase 1* constituida por la gran replicación viral en el aparato respiratorio con lesión epitelial-intersticial-epitelial lo cual favorece el pasaje de macrófagos y neutrófilos, reducción de surfactante y alteración del intercambio gaseoso. Esta lesión celular más la presencia de detritus celulares gatilla una respuesta inmune descontrolada "tormenta de citoquinas". La *fase 2 está vinculada* a la citotoxicidad mediada por la ECA II, se produce un ciclo vicioso de activación inmune que genera un estado hiperinflamatorio característico dado por: linfopenia, con disminución de CD4, CD8 y NK. Esto podría ser consecuencia del aumento de la permeabilidad celular o por linfocitos disfuncionales. En esta etapa la tormenta de citoquinas se asocia a disfunción vascular, coagulación diseminada, hipotensión, shock, falla multiorgánica y muerte.

Al considerar esta cronología de eventos parecería beneficioso que el inicio de una terapia oportuna que module dicho proceso inflamatorio sería clave en la evolución de la enfermedad. En este punto el uso de corticoides parecería beneficioso dada su capacidad de modulación génica, pero por otro lado la misma supone afectar la inmunidad innata y esto se podría vincular a malos resultados. En esta línea los resultados obtenidos en situaciones previas como del SARS-Cov 1 y MERS-Cov en los que el empleo de corticoides



se asoció con malos resultados. Por esta razón organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, desaconsejan el uso de corticoides. En contraposición y más recientemente la Guía Clínica de la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis recomienda el uso de corticoides en pacientes COVID-19 con distress respiratorio y necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, así como en situaciones de insuficiencia adrenal o inflamatoria como el shock refractario (3, 4, 5, 6, 7)

Este cambio casi paradigmático que se comienza a observar en relación a la postura de los corticoides en la COVID-19 es consecuencia de algunos ensayos clínicos que a continuación pasamos a describir.

Para el mismo se realizó una revisión mediante el motor de búsqueda pubmed, utilizando los siguientes términos booleanos: *corticosteroid AND efficacy AND COVID-19*. Para dicho análisis sólo se incluyeron ECA que utilizaron algún corticoide, utilicen variables duras y se encuentren finalizados. También se revisaron los ECA dicha temática en el clinicaltrials.gov, aplicando los mismo criterios. Se incluyeron estudios hasta marzo de 2021.

En [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) se encontraron un total de 104 estudios (enrollando, activos y finalizados). De estos 15 están finalizados, de los cuales 7 son ECA que cumplen con los criterios mencionados y presentaban los resultados publicados.

En Pubmed se hallaron 100 artículos, de éstos 8 son ECA que cumplen con los criterios establecidos.

A continuación se resumen los resultados obtenidos en la tabla 1.



Tabla 1. Resumen de la evidencia sobre eficacia de la corticoterapia en COVID-19

TÍTULO - OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p><i>Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial</i> (8). (Febrero 2020)</p> <p>Objetivo: Evaluar el tratamiento temprano con dexametasona IV en pacientes con SDRA establecido de moderado a grave.</p>	<p>Multicéntrico (17 UCI españolas), controlado.</p> <p>Inclusión: mayores de 18 a en Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) por Síndrome de Distrés Respiratorio (SDRA) moderado-severo según consenso de Berlín o el Americano-Europeo,</p> <p>Intervención: Dexametasona 20 mg IV día por 5 día, seguido de 10 mg IV día por 5 días.</p> <p>N: 277</p> <p>Variable primaria: Número de días sin VMI a los 28 días luego de la randomización.</p>	<p>Días libre de Ventilación Mecánica Invasiva Dexametasona: 12,3 vs 7,5 en placebo. Con una diferencia de 4,8 días (2,57- 7,03). p valor: 0,0001</p>
<p><i>Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial</i> (9).</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, multicéntrico (7 hospitales de Beijin y Hubei).</p> <p>Inclusión: mayor 18 años, diagnóstico clínico y/o etiológico COVID-19, ingresados en cuidados moderados primeras 72 horas y con capacidad de firmar consentimiento informado.</p>	<p>En total, 4 pacientes presentaron la variable primaria. Dos en cada grupo.</p> <p>OR: 1.0 (0.134–7.442) p valor: 1</p>



<p>(Mayo 2020)</p> <p>Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de los glucocorticoides en la neumonía del nuevo coronavirus</p>	<p>N: 86</p> <p>Metilprednisolona 1 mg/Kg día por 7 días vs placebo</p> <p>Variable primaria: Incidencia de falla terapéutica a los 14 días (progresión de síntomas, nuevas lesiones pulmonares o extrapulmonares, necesidad de intubación orotraqueal o ingreso a cuidado intensivos).</p>	
<p><i>Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 Preliminary Report. RECOVERY</i> (10). (Julio 2020)</p> <p>Objetivo: evaluar el efecto de dexametasona en pacientes hospitalizados por COVID</p>	<p>Aleatorizado, abierto, adaptativo.</p> <p>Inclusión: Mayores 18 años PCR positiva para SARS-CoV-2 con consentimiento informado.</p> <p>Intervención: Dexametasona 6 mg día IV o vía oral por 10 días vs tratamiento estándar.</p> <p>Variable primaria: mortalidad por cualquier causa a los 28 día</p>	<p>Mortalidad 21,6% vs 24,6%. RR: 0,83 (0,74-0,96) p<0,001.</p> <p>Subgrupos: Reducción mortalidad 35% con RR 0,65 (0,51-0,82) en pacientes con VMI. Reducción de 20% RR 0,80 (0,70-0,92) aporte O2 sin VMI. Pacientes sin necesidad de O2 RR 1,22 (0,93-1,61)</p>
<p><i>Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial</i> (11). (JULIO 2020)</p>	<p>Controlado, randomizado, simple</p> <p>Inclusión: >18 años, SARAR-COV2 confirmada por PCR, alteración pulmonar radiológica característica, SatO2<90%, PCR>10 mg/mL, IL>6 pg/mL, fase pulmonar de la enfermedad precoz (pre IOT)</p>	<p>Tiempo hasta el evento (alta o muerte) en metilprednisolona (MP) fue de 11,62± 4,82 vs 17,62±9,84 p valor: 0,006</p> <p>Tiempo hasta mejoría MP 11.84±4.88 vs 16.44±6.93</p>



<p>Objetivo: Evaluar el efecto de pulsos de MP más el tratamiento estándar sobre los síntomas y signos en pacientes COVID-19 hospitalizados</p>	<p>Intervención: MP más tratamiento estándar o estándar. MP 250 mg/día por 3 días. Estándar: hidroxycloquina, naproxeno y lopinavir. N:68</p> <p>Variable primaria: tiempo en días para mejoría clínica o la muerte.</p>	<p>p valor: 0,011</p>
<p><i>Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. Grup. RECOVERY</i> (12). (Septiembre 2020)</p> <p>Objetivo: evaluar el efecto de dexametasona en pacientes hospitalizados por COVID-19</p>	<p>Aleatorizado, abierto, adaptativo</p> <p>Inclusión: Mayores 18 años, PCR positiva para SARS-CoV-2 con consentimiento informado.</p> <p>Intervención: Dexametasona 6 mg día IV o vía oral por 10 días vs tratamiento estándar (hidroxycloquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, antagonistas IL-6)</p> <p>Variable primaria: mortalidad por cualquier causa a los 28 días</p>	<p>Mortalidad 22,9% con dexametasona vs 25,7% estándar RR 0,85 (0,75-0,93).</p>
<p><i>Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. "REMAP-CAP"</i> (13) (Octubre 2020)</p>	<p>Multicéntrico, secuencial, aleatorizado, doble ciego.</p> <p>Inclusión: mayores de 18 años, COVID, ingresados a UCI por necesidad de soporte orgánico, ej: VMI o VNI</p> <p>Intervención: 2 brazos 1.Hidrocortisona 50 mg IV c/6 h por 7 días (N=143).</p>	<p>Días libres de soporte Grupo 1= 0 (-1 a 15), OR 1,43 (0,91-2,27) Muertos: 42 Grupo 2= 0 (-1 a 13) OR 1,22 (0,76-1,94) Muertos:37</p>



<p>Objetivo: Evaluar el efecto de hidrocortisona en pacientes críticos con soporte respiratorio</p>	<p>2. Hidrocortisona 50 mg IV c/6 h por 28 días en caso de asociar shock (N=152).</p> <p>Variable primaria: ausencia de soporte orgánico hasta el día 21. También se evaluó la muerte hospitalaria.</p>	
<p>COVID-19 associated ARDS Treated With Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil "CoDEX" (14). (Octubre 2020)</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de dexametasona IV en SDRA moderado-severo por COVID-19</p>	<p>Estudio abierto, randomizado, multicéntrico, estratificado de superioridad.</p> <p>Inclusión: >18 años, COVID-19, VMI, SDRA por criterios Berlín 48h previas a la randomización. N: 151</p> <p>Intervención: Dexametasona 20 mg día por 5 días, luego 10 mg día por 5 días más.</p> <p>Variable primaria: Evaluar la efectividad de dexametasona en días libres de VM a partir del día 28 desde la randomización pacientes con SDRA moderado-severo</p>	<p>Grupo dexametasona media de 6,6 días sin VMI (5,0-8,2) vs 4,0 días sin VMI (2,9-5,4) en el grupo de tratamiento estándar. Diferencia de días de 2,26 (0,2-4,38) p valor = 0,04</p>
<p>Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Moderate to Severe Covid-19 Disease (15). (Noviembre 2020)</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia de dexametasona y metilprednisolona en la COVID-19</p>	<p>Multicêntrico, randomizado.</p> <p>Inclusión: 18 a 75 años, PCR + para SARS-CoV2, SatO2 < 94% al aire, radiología compatible. COVID moderada a severa (definida según carga viral)</p> <p>N: 100</p> <p>Intervención: Grupo 1:(dexametasona 8 mg IV días por 5 días)</p>	<p>Grupo 1: reducción significativa de la Temperatura. Reducción de 12,7 L/min de O2 a 10,3 L/min. Reducción de carga viral de 139,5 a 73,9 copias. Muertes total 6.</p> <p>Grupo 2: reducción significativa de la Temperatura. Reducción</p>



	<p>Grupo 2:(MP 1 mg/Kg IV día por 5 días)</p> <p>Variable primaria: Disminución de las temperatura, reducción de los L/min de O2, mortalidad, traslados a UCI, carga viral. Al término del 5to día.</p>	<p>de 11,8 L/min de O2 a 7,8 L/min. Reducción de carga viral de 129,8 a 59,07 copias. Muertes total 10.</p>
<p><i>A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia "GLUCOCOVID" (16).</i> (Diciembre 2020)</p> <p>Objetivo: evaluar si un curso de 6 días de metilprednisolona (MP) IV mejora el resultado en pacientes con infección por SARS CoV-2 con riesgo de desarrollar SDRA</p>	<p>Ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego, dos brazos</p> <p>Inclusión: mayores de 18 años, infección SARS-CoV2 confirmada más: evolución del cuadro de 7 días, enfermedad moderada-severa (según índice PAFI), infiltración radiológica característica, parámetros inflamatorios (Dímeros D> 800 ng/mL, PCR>15 mg/dL, ferritina > 1000 mg/dL). N:91</p> <p>Intervención: Adición de MP al tratamiento estándar. MP 40 mg IV c/12 h durante 3 días, continuando con 20 mg IV c/12 h por 3 días más. Tratamiento estándar: O2, HBPM, paracetamol, antibióticos. Se prescribió en muchos casos: hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir.</p> <p>Variable primaria: Compuesta (muerte por cualquier causa, ingreso a UCI o necesidad de VNI).</p>	<p>Para la variable primaria se obtuvo un RR 0,68 (0,37-1,26) con un p valor: 0,250</p>



<p><i>Methylprednisolone in the Treatment of Patients With Signs of Severe Acute Respiratory Syndrome in Covid-19 "MetCOVID"</i> (17). (Marzo 2021)</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de metilprednisolona contra placebo en la prevención de la muerte de pacientes admitidos en un centro de referencia de manejo de COVID-19 en Manaus.</p>	<p>Estudio fase 2b, doble ciego, aleatorizado 1:1, placebo controlado.</p> <p>Inclusión: Mayores 18 años con clínica y/o radiología compatible con COVID-19, hospitalizados, saturación al aire < 94% o necesidad de oxígeno suplementario o VMI.</p> <p>MP 0,5 mg/kg c/12h x 5 días vs placebo (SF)</p> <p>N: 393</p> <p>Variable primaria: Mortalidad a las 28 días</p>	<p>Mortalidad en metilprednisolona de 38,2% vs 37,1% en placebo.</p> <p>OR: 0,924 (.669–1.275)</p> <p>p valor: 0,629</p> <p>Reducción de la mortalidad con metilprednisolona en mayores de 60 años mediante análisis post hoc.</p>
--	--	--

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, SDR: Síndrome de Distrés Respiratorio, VMI: Ventilación Mecánica Invasiva, VM: Ventilación Mecánica, VNI: Ventilación No Invasiva, IV: Intravenoso, MP: Metilprednisolona, O₂: Oxígeno, SatO₂: Saturación de oxígeno, IOT: Intubación orotraqueal, ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado. PCR: reacción en cadena de polimerasa, IL: interleuquina, HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

En un metanálisis de la JAMA titulado *Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Patients With COVID-19* publicado en septiembre del 2020, estima el impacto sobre la mortalidad a los 28 días en pacientes COVID-19 al administrar corticoides versus tratamiento habitual. En la misma se incluyen los principales ECA hasta la fecha, algunos de ellos ya analizados en tabla uno; entre estos, DEXA-COVID19, CoDEX, RECOVERY, CAPE COVID, COVID STEROID, REMAP-CAP, Steroids-SARI. Los tres primeros utilizaron dexametasona como corticoide, Steroids-SARI utilizó metilprednisolona y el resto hidrocortisona.

La gran mayoría de estos estudios incluyen pacientes ingresados a UCI incluso con ventilación mecánica invasiva al momento de la aleatorización. Se incluyeron un total de 1703 pacientes, con una media de edad de 60 años, siendo 29% mujeres. Hubo 222 muertes de 678 participantes en el grupo de corticoides y 425 muertes de 1025 en el grupo control, obteniendo un OR de 0,66 con un IC al 95% de 0,54-0,82 con valor p<0,001.



Considerando el análisis de heterogeneidad el OR final para dicho metanálisis es de 0,70 (0,48-1,01). RECOVERY es el ensayo con el mayor número de participantes. Al analizar el impacto del mismo, se recalcula el OR sin dicho ensayo obteniendo un valor 0,77 (0,56-10,7) (18).

La última actualización de la guía de manejo y tratamiento de pacientes con COVID de la Infectious Disease Society of America (IDSA por sus siglas en inglés), del 22 de febrero de 2021, realiza una serie de recomendaciones sobre todas las estrategias terapéuticas farmacológicas disponibles. En relación al uso de corticoides se señala como recomendación fuerte con moderado nivel de evidencia el uso de dexametasona 6g i/v o v/o por 10 días en pacientes críticos (en asistencia ventilatoria mecánica o ECMO) y no críticos pero con enfermedad severa (SatO₂ al aire <94% o necesidad de O₂ suplementario). En caso de no disponer de dexametasona se sugiere utilizar otro corticoide en dosis equipotente, por ejemplo: prednisona 40 mg o metilprednisolona 32 mg. En esta línea la IDSA no recomienda el uso de corticoides en pacientes que no cumplan las características antes mencionadas (19).

Un revisión sistemática reciente sobre la mayoría de los ensayos registrados en el clinicaltrials.gov que intentan determinar la eficacia del uso de los corticoides en la COVID-19, arroja la siguiente conclusión por parte de los autores; "Pocos hallazgos de ensayos preliminares muestran resultados prometedores y recomiendan el uso de metilprednisolona y dexametasona en la forma grave de la enfermedad; sin embargo, no hay datos suficientes para demostrar sus beneficios sobre sus riesgos. Se debe favorecer el uso rutinario de corticosteroides solo después de obtener una mejor comprensión, con la finalización de estos ensayos"(20).

En suma, la administración de corticoides sistémicos en pacientes con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica o requerimiento de oxígeno suplementario parecería ser eficaz, según la evidencia disponible, en términos de mortalidad a los 28 días en pacientes COVID-19. Esto resulta evidente a partir de uno de los estudios más grandes como lo fue RECOVERY. A pesar de ello, como se pudo observar en la tabla de datos, no todos los ECA pudieron alcanzar este resultado, incluso algunos no lograron alcanzar tal beneficio. Una gran limitante de esta revisión ha sido no disponer de los resultados publicados, muchos estudios ya han finalizado pero no han publicado sus resultados. Otro aspecto a tener en cuenta a partir de los resultados de los diferentes ECA, como era de esperar, es que el beneficio del empleo de corticoides en dicho contexto parece ser más un efecto de grupo y no solo para alguno de éstos.

La calidad metodológica, el análisis crítico de los resultados y su publicación (sea de resultados positivos o negativos) se imponen para la adecuada toma de decisiones clínicas.



Bibliografía

1. Actualización de la evidencia del tratamiento específico de COVID-19 30 de marzo 2020. Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/covid_19_actualizacion_evidencia_30.pdf
2. Tratamiento con inmunomoduladores en COVID-19. Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Montevideo, Uruguay, 30 de marzo 2020. Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=256&Itemid=85
3. Awadhesh Kumar Singh a, Sujoy Majumdar, Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. El sevier. 25 de junio 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320713/pdf/main.pdf>
4. Yujun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang. Cytokines storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. Frontiers Immunology. 10 de Julio de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365923/pdf/fimmu-11-01708.pdf>
5. Paula Mattos-Silvaa, Nathane Santanna Felix. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. Elsevier. 8 de julio de 2020. 27 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351052/pdf/main.pdf>
6. J.-W. Yang, L. Yang, R. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. Clinical Microbiology and Infection, El sevier. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320691/pdf/main.pdf>
7. Awadhesh Kumar Singh a, Sujoy Majumdar. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, El sevier. 25 de Junio de 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320713/pdf/main.pdf>
8. Jesus Villar, Carlos Ffrando, Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 7 de febrero de 2020. Disponible en: : [https://www.thelancet.com/article/S2213-2600\(19\)30417-5/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/article/S2213-2600(19)30417-5/fulltext#%20)
9. Xiao Tang, Ying-Mei Feng, Ji-Xiang, *Early Use of Coricosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial*. Respiration. Mayo 2020. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/512063>
10. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. RECOVERY. The New England Journal of Medicine. June 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/#!po=1.38889>



11. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2020; 56: 2002808. Disponible en: [<https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>].
12. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. Grup. RECOVERY. *The Lancet*. Septiembre 2020. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30503-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30503-8/fulltext)
13. Pierre-François Dequin, Nicholas Heming. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 de octubre de 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770276>
14. Bruno M Tomazini, Israel S Maia, 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*, 6 de Octubre 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489411/>
15. Syeda Arzinda Fatima, Mohsin Asif. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. Elsevier. 10 de Noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2049080120304544>
16. Luis Corral-Gudino, Alberto Bahamonde. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). Springer. 30 de Diciembre de 2020. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00508-020-01805-8.pdf>
17. Prado Jeron.C, Leão Farias.M, Almeida Val.F. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020 Aug 12;ciaa1177. doi: 10.1093/cid/ciaa1177.
18. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023
19. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 3/5/2022. Disponible en: IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 3/5/2021
20. Reshma Raju, Prajith V., Therapeutic role of corticosteroids in COVID-19: a systematic review of registered clinical trials. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, Springer Open. 17 de marzo 2017. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7968560/pdf/43094_2021_Article_217.pdf