



**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**INSTITUTO SUPERIOR DE POSGRADOS**  
**POSGRADO DE MEDICINA DE EMERGENCIAS**  
**Y DESASTRES**

Uso de corticoides como parte del tratamiento en neumonía asociada a COVID-19: Artículo de  
revisión

Trabajo de Titulación modalidad Artículo de Alto Nivel Profesional presentado como  
requisito para optar por el Título de Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres

**Autor:** Ayala Herrera Adriana María

**Director científico:** Dr. Jaime Illáñez Schoenenberger

**Tutor metodológico:** Dr. Jorge Luis Vélez Páez

Quito, 2021

## DERECHOS DE AUTOR

Yo, **Adriana María Ayala Herrera**, en calidad de Autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de Titulación **Uso de corticoides como parte del tratamiento en neumonía asociada a COVID-19: Artículo de revisión** , modalidad **Artículo Profesional de Alto Nivel**, de conformidad con el Art.114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, concedo a favor de la Universidad Central del Ecuador una licencia gratuita para que sea utilizado este documento con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo autorizo a la Universidad Central del Ecuador para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual de conformidad a lo dispuesto en el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho del autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.



Adriana María Ayala Herrera  
C.I.: 1716382211  
Correo: [yamah12@hotmail.com](mailto:yamah12@hotmail.com)



## FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE ARTÍCULO PROFESIONAL DE ALTO NIVEL

### 1.- Datos personales del autor

**Apellidos y nombres del posgradista:** Adriana María Ayala Herrera

**Cédula de identidad:** 1716382211 **Teléfono del domicilio:** 2956-966 **Teléfono celular:** 0983167170

**Dirección:** Rocafuerte E2-08 y Salvador, edificio “Casa Pontón” departamento número 24

**E-mail institucional:** amayalah@uce.edu.ec **E-mail personal:** vannah12@hotmail.com

### 2.- Identificación del Artículo Profesional de Alto Nivel

**Título del artículo:** Uso de corticoides como parte del tratamiento en neumonía asociada a COVID-19: Artículo de revisión

**Fecha de entrega:** 7 de octubre del 2021

**Facultad:** Ciencias Médicas

**Programa:** Posgrado de Medicina en Emergencias y Desastres

**Título al que opta:** Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres

**Apellidos y nombres del Tutor/a:** Jaime Illánz Schoenenberger

**Nombre de la Revista en la que se encuentra publicada o se va a publicar:** The Ecuador Journal of Medicine

**Link:** <https://ubipayroll.com/FECIM/index.php/tejom/authorDashboard/submission/114>

### 3.- Autorización de publicación

A través de este documento, indico al Sistema Integrado de Bibliotecas, mi decisión respecto a publicar en formato digital mi artículo en el sitio <http://www.dspace.uce.edu.ec> de acuerdo al Art.144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, y al Art.114 de Código Orgánico De La Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación:

<b>Autorizo su publicación (marque con una X):</b>	
<b>x</b>	Inmediata
	A partir de la siguiente fecha: <b>Octubre/2021</b>

Firma del estudiante  
C.I. 1716382211



## **APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN POR PARTE DEL TUTOR**

Yo, **JAIME ILLÁNEZ SCHOENENBERGER**, en mi calidad de tutor del trabajo de titulación, modalidad Artículo Profesional de Alto Nivel (Artículo de Revisión Teórica), elaborado por **ADRIANA MARÍA AYALA HERRERA**; cuyo título es: **“USO DE CORTICOIDES COMO PARTE DEL TRATAMIENTO EN NEUMONÍA ASOCIADA A COVID-19”**, previo a la obtención del Título de Especialista en **EMERGENCIAS Y DESASTRES**; considero que el mismo reúne los requisitos y méritos necesarios en el campo metodológico y epistemológico, para ser sometido a la evaluación por parte del tribunal examinador que se designe, por lo que lo **APRUEBO**, a fin de que el trabajo sea habilitado para continuar con el proceso de titulación determinado por la Universidad Central del Ecuador.

En la ciudad de Quito, a los 13 días del mes de agosto del 2021.



Firmado electrónicamente por:  
**JAIME ILLÁNEZ  
SCHOENENBERGER**

Dr. Jaime Illáñez Schoenenberger

**TUTOR CIENTÍFICO**

CI: 1709362311

**TÍTULO:** Uso de corticoides como parte del tratamiento en neumonía asociada a COVID-19:

Artículo de revisión

**Autor:** Adriana María Ayala Herrera

**Tutor científico:** Dr. Jaime Illánz Schoenenberger

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La neumonía es la manifestación más frecuente en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2, y una de las principales causas de muerte.

**OBJETIVO:** Analizar la evidencia disponible y exponer las recomendaciones de uso de corticoides en pacientes con neumonía grave debido a infección SARS-CoV-2, esquemas propuestos y eficacia terapéutica en términos de mortalidad.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se llevó a cabo una búsqueda avanzada en las bases de datos de Medline, EMBASE, Pubmed y Google Scholar. Los términos utilizados fueron: “COVID-19”, “Severe COVID-19”, “Corticosteroids”, “Dexametasone”, “Methylprednisolone”, “Hydrocortisone”, “Prednisone”, “Treatment”, “Treatment Outcomes”, “Use”, “Route of Administration”, “Mechanical Ventilation”, los cuales, fueron operados con los términos booleanos “AND” y “OR”. Se obtuvo un total de 38 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** La evidencia evaluada en el presente estudio ha demostrado el beneficio del uso de corticoides para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes con cuadros severos y requerimientos de soporte ventilatorio, siendo la dexametasona, el fármaco de elección respaldada principalmente por los resultados del estudio RECOVERY y la iniciativa REACT en base a los cuales la Organización Mundial de la Salud aprobó y recomendó su uso en pacientes clínicos.

**Palabras clave:** COVID-19, CORTICOIDES, TRATAMIENTO, NEUMONÍA, MORTALIDAD

**TITLE:** Use of corticosteroids as part of the treatment in pneumonia associated with COVID-19:  
Review article

**Author:** Adriana María Ayala Herrera

**Scientific Tutor:** Dr. Jaime Illánz Schoenenberger

### **ABSTRACT**

**Background:** Pneumonia is the most frequent manifestation in patients with severe SARS-CoV-2 infection, and one of the main causes of death.

**Objective:** To analyze the available evidence and outline the recommendations for the use of corticosteroids in patients with severe pneumonia due to SARS-CoV-2 infection, suggested regimens, and therapeutic efficacy in terms of mortality.

**Materials and Methods:** It was carried out advance research considering the following: Medline, EMBASE, Pubmed and Google Scholar. The most used terms were: “COVID-19”, “Severe COVID-19”, “Corticosteroids”, “Dexametasone”, “Methylprednisolone”, “Hydrocortisone”, “Prednisone”, “Treatment”, “Treatment Outcomes”, “Use”, “Route of Administration”, “Mechanical Ventilation”, which were included with the connectors “AND” y “OR”. The result was 38 articles that had the appropriate criterion.

**Results and conclusions:** The findings evaluated in the present study have demonstrated the benefit of the use of corticosteroids for the treatment of COVID-19 in patients with severe disease and requiring ventilatory support, with dexamethasone being the drug of choice, supported mainly by the results of the RECOVERY study and the REACT initiative, based on which the World Health Organization approved and recommended its use in clinical patients

**Key Words:** COVID-19, CORTICOSTEROIDS, TREATMENT, PNEUMONIA, MORTALITY.

## Introducción

En diciembre del 2019, se describió por primera vez al SARS-CoV-2 como agente causal de neumonía atípica en Wuhan (China), cuya expansión a nivel global, obligó a la Organización Mundial de la Salud en marzo del 2020, a declarar el estado de pandemia y emergencia sanitaria debido al incremento exponencial de casos de COVID-19(1). Según la información presentada por la iniciativa Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, al 20 de julio del 2021 se han confirmado un total de 191'216.295 casos y 4'101.590 muertes por COVID-19 en todo el mundo (2).

Se ha descrito que el 80% de personas con infección por SARS-CoV-2, presentan una enfermedad leve a moderada. Sin embargo, 13% a 15% de los pacientes con COVID-19 desarrollan enfermedad severa y hasta un 6.1% requieren tratamiento y vigilancia en unidad de cuidados intensivos (3) (4).

El espectro de manifestaciones clínicas en los cuadros severos de COVID-19 incluye: hipoxemia, edema pulmonar y síndrome de distrés respiratorio derivados de un cuadro inicial de neumonía viral grave, choque séptico y disfunción multiorgánica (3) (5).

La afectación del parénquima pulmonar en COVID-19 severo se produce principalmente por la reacción inmune desencadenada tras la invasión viral facilitada, inicialmente, por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)(6), y promovida por la liberación de mediadores inflamatorios tales como: interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8, interleucina-21, factor de necrosis tumoral- $\beta$  y proteína quimiotáctica de monocitos-1, que a su vez, resultan de los cambios conformacionales en los receptores de reconocimiento de patrón patogénico en la membrana celular del tejido pulmonar, la acción de la proteína S viral sobre los receptores Toll-4, y la inmunidad celular mediada por linfocitos T CD8+, linfocitos T CD4+ y células Th17, ocasionando así, una *tormenta de citoquinas* (7).

Es así que, las manifestaciones pulmonares resultantes de la invasión viral y la consecuente respuesta inmunológica, ocasiona los siguientes cambios patológicos: congestión y edema en los vasos sanguíneos en los septos alveolares, infiltración monocitaria y linfocítica en el parénquima pulmonar y trombosis, que, en consecuencia, son propios de un estado inflamatorio severo (8), lo cual, ha permitido establecer diversos objetivos o *targets* terapéuticos para revertir estos daños, donde, los corticoides, han tomado particular interés, dado sus efectos como antiinflamatorios e inmunosupresores (9).

Se ha reportado que los corticoides reducen la producción de citoquinas proinflamatorias, permitiendo mitigar el edema y demás lesiones a nivel del tejido pulmonar(10). Además, reducen la permeabilidad capilar e incrementa el drenaje de fluido intraalveolar, mejorando la función de barrera de la membrana alveolar, y, promueven la acción de los macrófagos para la eliminación de *debris* resultantes de la respuesta inflamatoria inicial, optimizando así la recuperación de la función pulmonar (11).

En los primeros meses tras la descripción del primer caso de infección por SARS-CoV-2, y declaratoria del estado de pandemia por la Organización Mundial de la Salud, la evidencia clínica respecto al beneficio del tratamiento de la COVID-19 con corticoides, era limitada, no concluyente, y solamente enfocada en la interpretación de ensayos previos con infecciones como MERS-CoV, SARS-CoV, Virus Sincitial Respiratorio e Influenza; por lo cual, su aplicación en pacientes con COVID-19 severo fue controversial (18) e inicialmente únicamente aplicable en condiciones clínicas específicas, debido a la escasa evidencia hasta ese momento (12).

Sin embargo, en junio del 2020, se publicaron resultados del ensayo clínico RECOVERY que reportó un descenso de mortalidad a 28 días en pacientes tratados con dexametasona en relación al tratamiento estándar (22.9% versus 25.7%) (13) (14). Además, se observó que la disminución en la tasa de muertes fue más importante en pacientes bajo ventilación mecánica (29.3% versus 41.4%) y en pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario (23.3% versus 26.2%) (13) (15).

En base a dichos reportes la Organización Mundial de la Salud impulsó la iniciativa REACT para la evaluación rápida de toda evidencia disponible respecto a los diversos esquemas de tratamiento potencial con corticoides para la COVID-19 recomendando el uso sistémico de dexametasona a una dosis de 6 mg diarios por un lapso de 7 a 10 días en casos de COVID-19 severo en pacientes con requerimiento de oxígeno suplementario y bajo ventilación mecánica (13) (15).

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia disponible y exponer las recomendaciones de uso de corticoides en pacientes con neumonía grave debido a infección SARS-CoV-2, esquemas propuestos y eficacia terapéutica en términos de mortalidad.



## **Materiales y Métodos**

### *Estrategia de búsqueda y fuentes de información*

Se llevó a cabo una búsqueda avanzada en las bases de datos de Medline, EMBASE, Pubmed y Google Scholar. Los términos utilizados fueron: “COVID-19”, “Severe COVID-19”, “Corticosteroids”, “Dexametasone”, “Methylprednisolone”, “Hydrocortisone”, “Prednisone”, “Treatment”, “Treatment Outcomes”, “Use”, “Route of Administration”, “Mechanical Ventilation”, los cuales, fueron operados con los términos booleanos “AND” y “OR”.

### *Criterios de elegibilidad y gestión de referencias*

Los criterios de inclusión fueron: artículos entre diciembre del 2019 a julio del 2021, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas, estudios de casos y controles, estudios transversales, artículos de revisión, comentarios y editoriales, artículos completos en idioma español, inglés, portugués, alemán y ruso. Los criterios de exclusión fueron: pre-prints, ensayos clínicos aleatorizados en fase de ejecución, estudios ecológicos, cartas al editor y abstracts.

Tras consultar la información, los artículos fueron organizados en una matriz en Microsoft Excel 2019, en la que se registró el año de publicación, autores, título del artículo, tipo de estudios, resultados principales e identificación DOI o URL para acceso. Se eliminaron duplicados y artículos que no cumplieron los criterios de inclusión. Las referencias fueron gestionadas con el software Mendeley 1.19.8 Glyph & Cog, LLC.

## **Presentación y análisis de resultados**

### ***Corticoides y COVID-19***

El uso de corticoides para el tratamiento de la COVID-19, ha sido propuesto debido a sus propiedades como antiinflamatorio e inmunosupresor; por lo cual, tiene una aplicación en la modulación del estado proinflamatorio asociada a la tormenta de citoquinas y regulación de las reacciones inmunológicas que ocurren en la infección por SARS-CoV-2 (16) permitiendo revertir las injurias provocadas al tejido pulmonar y acelerar el proceso de recuperación (17).

En un principio la evidencia a favor de su uso fue controversial (18) y aplicable en condiciones clínicas específicas, debido a la escasa evidencia disponible (12); sin embargo, luego de la ejecución de ensayos clínicos a nivel global y sus resultados favorables en septiembre del 2020, la Organización Mundial de la Salud dispuso en sus guías terapéuticas el uso de corticoides para el tratamiento de COVID-19 severo y crítico, con requerimiento de oxígeno suplementario y/o bajo ventilación mecánica, exceptuando de la recomendación a pacientes con cuadros leves y moderados (19).

Los *pros* respecto al uso de los corticoides en casos de COVID-19 severo, incluyen: reducción de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, eficaz acción para la estabilización de la hemodinamia, disminución del tiempo de estadía en unidades críticas y ventilación mecánica, y resolución de lesiones pulmonares en un rango de tiempo menor al tratamiento estándar (20).

Los *contra* relacionados a esquemas con esteroides son: aumento en el riesgo de hiperglicemia, glaucoma, retención de fluidos, hipertensión, incremento de peso, trastornos psiquiátricos en el paciente críticamente enfermo, incremento en el riesgo de infecciones oportunistas y osteoporosis, mismos que deben vigilarse de forma estrecha al usar este grupo farmacológico(20)

A continuación, resumiremos la evidencia reportada en relación a los diversos esquemas de tratamiento corticoide.

## ***Metilprednisolona***

La metilprednisolona es uno de los primeros fármacos evaluados para el tratamiento de la COVID-19. Uno de los estudios primarios fue ejecutado por You et al (2020), comparando de forma retrospectiva, el impacto sobre el pronóstico en pacientes con COVID-19 que recibieron o no tratamiento con metilprednisolona. Los autores concluyeron en que, el uso de metilprednisolona no mejora el pronóstico en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, siendo incierta la real utilidad en pacientes críticos (25).

En el estudio MetCovid, los autores no lograron demostrar beneficio alguno del tratamiento con metilprednisolona (0.5 mg/kg, por 5 días), en la mortalidad en los 28 días de seguimiento (Tabla 1) (26).

En contraste, Salton et al (2020), realizaron un estudio observacional multicéntrico con el objetivo de evaluar la asociación entre la administración de metilprednisolona y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos, intubación y muerte a los 28 días, en pacientes con neumonía severa por COVID-19. Entre los resultados, destaca un HR ajustado de 0.29 (IC95%: 0.12 – 0.73) a favor de metilprednisolona en cuanto a la tasa de mortalidad a los 28 días de seguimiento (27).

También se describieron más días libres de ventilación mecánica en aquellos tratados con metilprednisolona ( $24 \pm 9$  días) frente a aquellos bajo tratamiento estándar ( $17.5 \pm 12.8$  días) ( $p=0.001$ ), aseverando así que, la administración de metilprednisolona reduce el riesgo de muerte en un 71% y disminuye significativamente la dependencia a la ventilación mecánica (27).

Dichos resultados han sido respaldados por otros estudios. Edalatifard et al (2020), llevaron a cabo un ensayo clínico en la que se intervino a un grupo de pacientes con pulsos intravenosos de metilprednisolona (250 mg/día, por tres días) frente a tratamiento estándar (28).

En dicho estudio, los autores demostraron una tasa de mejoría clínica significativamente superior en los pacientes bajo tratamiento con metilprednisolona (94.1% versus 57.1%), menor tasa de mortalidad (5.9% versus 42.9%,  $p<0.001$ ), y asociación con mejor tiempo de supervivencia (HR: 0.293, IC95%: 0.154 – 0.556,  $p<0.001$ ) (28).

Por otra parte, Nelson et al (2020), describen que los pacientes que son tratados con metilprednisolona muestran un mayor tiempo de días libres de ventilador frente a los pacientes bajo tratamiento estándar (6.21 días versus 3.14 días,  $p=0.044$ ), y mejor probabilidad de extubación

(45% versus 21%,  $p=0.021$ ) (29). Papamanoli et al (2020), describen que los pacientes a quienes se les administra metilprednisolona en altas dosis (120 a 180 mg/día, por 5 días), tuvieron una probabilidad menor de requerir ventilación mecánica (HR: 0.63, IC95%: 0.47 – 0.86,  $p=0.003$ ), sin impacto aparente sobre la mortalidad en pacientes con requerimiento de oxígeno y ventilación no invasiva (30).

El estudio GLUCOCOVID, ensayó un esquema con metilprednisolona a dosis de 80 mg/día (40 mg cada 12 horas) por 3 días, seguido de 40 mg/día (20 mg cada 12 horas) por 3 días más. El estudio concluyó que el uso de metilprednisolona tiene un efecto positivo para la reducción de admisión a unidad de cuidados intensivos, pero, no significativos sobre la mortalidad en los pacientes con COVID-19 severo (Tabla 1) (31).

En base a dicha evidencia, la Organización Mundial de la Salud, recomienda el uso de metilprednisolona como alternativa a dexametasona en pacientes con COVID-19 (Tabla 2) (24).

### ***Hidrocortisona***

El uso de hidrocortisona para el tratamiento de la COVID-19, fue descrito inicialmente en el ensayo clínico COVID STEROID, en la que se administró una dosis intravenosa diaria de 200 mg (sea en infusión continua o bolos de 50 mg cada 6 horas) por un lapso de 7 días, y, se comparó con el placebo, para determinar el número de días de sobrevida sin soporte vital en un periodo de seguimiento de 28 días (Tabla 1)(21).

Este estudio reportó que, los pacientes tratados con hidrocortisona tuvieron un tiempo de sobrevida de 7 días frente a 10 días en el grupo placebo (diferencia ajustada de medias: -1.1 días, IC95%: -9.5 a 7.3,  $p=0.79$ ), concluyendo que, no lograron establecer los beneficios del uso de la hidrocortisona en el tratamiento de COVID-19 severo e hipoxemia (21).

Posteriormente, el estudio REMAP-CAP, en la que se evaluó un protocolo de tratamiento consistente en 50 – 100 mg de hidrocortisona cada 6 horas, otro de 50 mg cada 6 horas (en pacientes con choque séptico), y un grupo placebo por 7 días; concluyó que, los pacientes que recibieron esquemas con hidrocortisona tienen entre un 80% a 93% de probabilidades de optimizar su tiempo libre de soporte vital en un lapso de 21 días. No obstante, los autores no pudieron evaluar el impacto sobre la mortalidad dado que el estudio finalizó antes del tiempo previsto, por tanto, los resultados no fueron concluyentes (Tabla 1) (22).

Finalmente, el estudio CAPE-COVID, administró 200 mg/día de hidrocortisona intravenosa por 7 días, luego, 100 mg/día por 4 días y 50 mg/día por 3 días (días totales de tratamiento: 14 días). Se concluyó que, la hidrocortisona en dosis bajas, en comparación con placebo, no redujo significativamente el fracaso del tratamiento (definido como muerte o asistencia respiratoria persistente) el día 21 (42.1% en grupo de hidrocortisona frente al 50.7% en grupo placebo), demostrando un beneficio potencial en el tratamiento con este corticoide sin efectos adversos graves asociados (Tabla 1) (23).

Es en base a dichos resultados que al momento la Organización Mundial de la Salud propicia su uso dentro de los esquemas de tratamiento recomendados (Tabla 2) (24).

### *Dexametasona*

La administración de dexametasona para el tratamiento de la neumonía severa asociada al COVID-19, fue evaluada en diversos estudios, siendo el DEXA-COVID19 uno de los primeros. En este ensayo, se administró un esquema de 20 mg/día por 5 días, seguido de 10 mg/día hasta completar 10 días. Los resultados preliminares de este ensayo, indicaban un mayor porcentaje de sobrevivencia a los 28 días de seguimiento, y mejor número de días libres de ventilación mecánica (Tabla 1) (32).

Estudios independientes además, reportaron que, el uso de dexametasona en ciclos cortos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 severo, tenían menor número de días de estancia hospitalaria, reducción temprana de marcadores inflamatorios e incluso, menor probabilidad de requerir ingreso a unidad de cuidados intensivos; y en consecuencia, ventilación mecánica (33).

Uno de los ensayos más robustos respecto al uso de la dexametasona para el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19, es el estudio CoDEX. En este estudio, se aplicó un protocolo de 10 mg/día de dexametasona por 5 días, y se analizó la eficacia en términos de mortalidad a los 28 días de evolución, duración de la ventilación mecánica y disfunción multiorgánica (Tabla 1) (34).

En el grupo de dexametasona, la media de días libres de soporte ventilatorio mecánico fue de 6.6 días, mientras que, en el grupo de tratamiento estándar fue de 4 días (diferencia absoluta: 2.26 días, IC95%: 0.2 – 4.38, p=0.04). En cuanto a disfunción multiorgánica, los pacientes tratados con dexametasona alcanzaron una media en el score SOFA de 6.1 puntos versus a 7.5 puntos obtenidos en los pacientes bajo tratamiento estándar (reducción absoluta: -1.16, IC95%: -1.94 a -0.38,

$p=0.004$ ), sin encontrarse incremento en la frecuencia de infecciones secundarias o necesidad de insulina para el control glucémico (34).

Luego de los alentadores resultados obtenidos en estudios independientes y ensayos clínicos randomizados como el CoDEX y DEXA-COVID19, se diseñó y llevó a cabo el estudio RECOVERY, en la que se administró 6 mg de dexametasona/día en pacientes con infección moderada y severa por SARS-CoV-2, y se cotejaron los efectos sobre la mortalidad a los 28 días de evolución, frente a pacientes bajo tratamiento estándar (Tabla 1) (35).

De forma global, el grupo de dexametasona tuvo una mortalidad del 22.9%, en tanto que, el grupo de tratamiento estándar un 25.7% (tasa ajustada por edad: 0.83, IC95%: 0.75 – 0.93,  $p<0.001$ ) (35).

Además, se encontró que, las diferencias en la mortalidad variaban en función del soporte ventilatorio del paciente; pues, la incidencia de mortalidad fue significativamente menor en los pacientes del grupo de dexametasona con ventilación mecánica invasiva (29.3% versus 41.4%) y uso de oxígeno suplementario (23.3% versus 26.2%), pero no, en aquellos pacientes sin soporte ventilatorio (17.8% versus 14%), constituyendo así, la evidencia más fuerte a favor del uso de corticoides para el tratamiento de la COVID-19, y, en consecuencia, constituye el fármaco de elección en pacientes bajo soporte respiratorio de cualquier tipo (Tabla 2) (35).

**Tabla 1. Resumen de los estudios relacionado al uso de corticoides para el tratamiento de la COVID-19**

Fármaco	Estudio†	Pacientes	Esquema y Duración	Resultados y Observaciones
Metilprednisolona	MetCOVID	393	Esquema: 0.5 mg/kg (intravenoso) Duración: 5 días	Mortalidad (28 días): sin diferencias respecto al placebo en menores de 60 años. Menor mortalidad en mayores de 60 años Observaciones: mayor requerimiento de insulina en el grupo de tratamiento.
Metilprednisolona	GLUCOCOVID	91	Esquema: 80 mg/día (40 mg cada 12 horas) por 3 días, seguido de 40 mg/día (20 mg cada 12 horas) por 3 días Duración: 6 días	Admisión a UCI: reducción en el grupo de tratamiento, y, disminución de complicaciones asociadas a SDRA. Mortalidad (7 días): sin diferencia respecto al placebo
Hidrocortisona	CAPE-COVID	290	Esquema: 200 mg/día por 8 días (infusión continua), luego, 100 mg/día por 4 días, y, 50 mg/día por 2 días Duración: 14 días	Mortalidad (21 días): sin diferencia respecto al placebo Observaciones: el estudio fue detenido con 149 pacientes.
Hidrocortisona	COVID-STEROID	1000	Esquema: 200 mg (sea en infusión continua o bolos de 50 mg cada 6 horas) Duración: 7 días	Mortalidad (28 días): sin diferencias respecto al placebo Días libres de ventilador (28 días): mayor número de días sin ventilación mecánica en el grupo de tratamiento Observaciones: el estudio fue terminado con apenas el 3% de la muestra planificada
Hidrocortisona	REMAP-CAP	N/A‡	Esquema: 50 – 100 mg de hidrocortisona cada 6 horas Duración: 7 días	Soporte vital (21 días): reducción en el tiempo de soporte vital en UCI en pacientes del grupo de tratamiento Mortalidad (21 días): reducción no significativa de la mortalidad en el grupo de tratamiento) Observaciones: el estudio fue terminado temprano y sin la muestra planificada. Se advierte sesgo por selección.
Dexametasona	DEXA-COVID	200	Esquema: 20 mg/día por 5 días, luego, 10 mg/día por 5 días (intravenoso). Duración: 10 días	Mortalidad (60 días): reducción en la frecuencia de mortalidad en el grupo de tratamiento respecto al placebo Días libres de ventilador (28 días): mayor número de días libres de ventilación mecánica en pacientes del grupo de tratamiento Observaciones: no hubo mayor uso de insulina o de incremento de infecciones en el grupo de tratamiento
Dexametasona	CoDEX	350	Esquema: 20 mg/día por 5 días, luego, 10 mg/día por 5 días (intravenoso). Duración: 10 días	Días libres de ventilador (28 días): reducción significativa de los días de ventilación mecánica en el grupo de tratamiento frente al placebo Mortalidad (28 días): sin diferencias respecto al placebo
Dexametasona	RECOVERY	N/A‡	Esquema: 6 mg/día (intravenoso) Duración: 10 días	Mortalidad (28 días): reducción significativa de la mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica u oxígeno suplementario. No beneficio en pacientes sin oxígeno suplementario.

Abreviaturas: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), SDRA (Síndrome de distress respiratorio agudo), MetCOVID (Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19), GLUCOCOVID (Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19), CAPE-COVID (Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids in Coronavirus Disease), COVID STEROID (Hydrocortisone for COVID-19 and Severe Hypoxia), REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia), DEXA-COVID (Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients with ARDS caused by COVID-19), CoDEX (COVID-19 Dexamethasone), RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy), † (Ensayos Clínicos Aleatorizados y Controlados), ‡ (Estudios no declararon o especificaron la muestra al inicio del ensayo)

## **Discusión**

La llegada del SARS-CoV-2, ha obligado al desarrollo de múltiples ensayos para establecer la eficacia de diversos fármacos para el tratamiento eficaz de la COVID-19 y sus complicaciones, donde los corticoides han tenido un amplio debate y controversiales resultados (36).

Los primeros estudios relativos al uso de corticoides para el tratamiento de la COVID-19, concluyeron en un discreto beneficio sobre la disminución en las tasas de mortalidad y la reducción del estado hiper inflamatorio a nivel pulmonar, basados principalmente por estudios de series de casos y experiencias previas con virus como el SARS-CoV, MERS y AH1N1 (36). Por tanto, se consideró prioritario la ejecución de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la utilidad terapéutica de los corticoides con mayor potencial (hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona) (37).

En un metaanálisis ejecutado por Pasin et al (2021), se describe que, los estudios COVID STEROID y REMAP-CAP, no consiguieron demostrar el beneficio de la administración de hidrocortisona en la mortalidad o días libres de ventilación mecánica, en los que inclusive se encontró mayor beneficio con el tratamiento estándar, sin embargo, también mencionan al estudio CAPE-COVID, en el que, si bien, se indica una reducción en la tasa de mortalidad, el ensayo tuvo problemas en la captación de pacientes y en la consecución de la aleatorización, hecho que, pone en tela de juicio los reales beneficios de este esteroide para casos de neumonía de COVID-19 severa (37). Pero, y a pesar de esta observación, la Organización Mundial de la Salud, ha aprobado el uso de hidrocortisona como alternativa a dexametasona (38) (39).

Por otro lado, Shahzad et al (2020) efectuaron una revisión sistemática y meta-análisis respecto al uso de corticoides para el tratamiento de la COVID-19, cuyos resultados, mencionan que, el uso de metilprednisolona no ha logrado consolidarse por completo debido a la ausencia de consenso respecto a la dosis para su administración (40).

En nuestra revisión, se encontró ciertamente que, la metilprednisolona puede reducir la tasa de mortalidad, sea con pulsos o con dosis de reducción progresiva (80 mg/día por 3 días y 40 mg/días por 3 días), pero dicho beneficio se contrapone con el potencial retraso en la conversión negativa en los test de RT-PCR, lo cual, implica una reducción del aclaramiento viral en pacientes críticamente enfermos (40), que, en consecuencia, ha determinado que la Organización Mundial



de la Salud recomiende su utilización, pero a dosis equivalente a la propuesta para dexametasona (24), siendo necesarios aún más estudios aleatorizados para establecer un régimen específico (41) (42).

Con respecto al uso de dexametasona, es el corticoide con la mejor evidencia actualmente disponible, y su administración ha sido aprobada por la Organización Mundial de la Salud, luego de los resultados publicados en el estudio RECOVERY a una dosis de 6 mg/día por 7 a 10 días, cuya eficacia fue confirmada por la iniciativa REACT con respecto a los beneficios de este corticoide en la reducción de la mortalidad en pacientes bajo soporte ventilatorio (invasivo o no invasivo) (43).

Algunos puntos quedan por resolver respecto a la utilización de los esteroides para el tratamiento de la COVID-19.

El primero, se refiere a la administración de altas dosis de corticoides en el tratamiento de la neumonía grave asociada a infección por SARS-CoV-2, misma que actualmente está completamente contraindicada (44).

El segundo punto corresponde a la duración del tratamiento, cuyo estándar actual oscila entre 7 a 10 días, debido a que, la evidencia actual sugiere que una prolongación mayor del tratamiento con esteroides precipita inevitablemente complicaciones y conllevar a una afectación mayor del estado clínico del paciente críticamente enfermo (45).

Un tercer punto, corresponde al uso de los corticoides en casos moderados; ya que, según la evidencia revisada, el tratamiento con esteroides únicamente se limita a casos severos y con requerimiento de soporte respiratorio (46).

Finalmente; la vía de administración, con especial énfasis en el uso de corticoides inhalados, cuyos resultados actualmente disponibles, obligan a la no recomendación de esta vía, sin embargo, son necesarios nuevos estudios para evaluar su eficacia real en casos moderados y severos (47).

**Tabla 2. Esquemas terapéuticos con corticoides recomendados para el tratamiento de la COVID-19**

Fármaco	Posología (Vía)	Vía de administración	Tiempo	Consideraciones
Dexametasona	6 mg/día (intravenosa)	Intravenosa		
Hidrocortisona	50 mg cada 8 horas, o 100 mg cada 12 horas	Intravenosa	7 a 10 días	Monitorizar los niveles de glucosa y electrolitos de forma estricta y obligatoria
Metilprednisolona	8 mg cada 6 horas, o 16 mg cada 12 horas	Intravenosa		
Prednisona	40 mg/día	Oral		

*Tomado y adaptado de: World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living Guid. 2020; 1:1–25.*

## Conclusiones

Fundamentados en la evidencia disponible, y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud la administración de corticoides como parte del tratamiento integral de la neumonía grave por COVID-19, se asocia con una reducción significativa de la mortalidad y disminución de la estancia en unidades críticas, mejorando ostensiblemente la sobrevida en pacientes críticamente enfermos.

El uso de corticoides intravenosos en pacientes con COVID-19, se reserva específicamente para pacientes con formas graves de la enfermedad y soporte respiratorio y no está indicado en pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad.

La dexametasona, es el corticoide con mayor evidencia actualmente disponible, y, el fármaco de elección de primera línea para el tratamiento COVID-19 severo según la Organización Mundial de la Salud.

## Conflictos de interés

La autora declara no tener conflictos de interés con casas farmacéuticas o instituciones gubernamentales que puedan afectar la veracidad de la información presentada en esta revisión.

## **Contribución de los autores**

A.A es responsable de la concepción, desarrollo y ejecución de la revisión presentada

## **Financiamiento**

Los recursos tecnológicos, técnicos y humanos para esta revisión fueron costeados con fondos propios de la autora.

## **Agradecimientos**

Se extiende un agradecimiento especial a la Coordinación de Posgrado de Emergencias y Desastres por la revisión crítica de este manuscrito, y, a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, al facilitar el acceso institucional a bases de datos de evidencia científica, útiles para esta revisión.

## **Referencias**

1. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Heal*. 2020;8:1–20.
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard [Internet]. Coronavirus Resource Center. 2021 [cited 2021 Jul 20]. p. 1. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Adil T, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021;97(1144):110–6.
4. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):1–10.
5. Vadász I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, Roller FC, Tello K, Hecker M, et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax*. 2021;76(2):201–4.
6. Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, Erickson C, Godri Pollitt KJ, Vasiliou V, et al. COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. *Hum Genomics*. 2020;14(48):1–9.
7. Gallelli L, Zhang L, Wang T, Fu F. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *J Clin Pharmacol*. 2020;1–11.
8. Kang Y, Xu S. Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence.

- Dermatol Ther. 2020;33(5):1–8.
9. Mcfee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Dis a Mon.* 2020;66:1–30.
  10. Shih HI, Wu CJ, Tu YF, Chi CY. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. *Biomed J [Internet].* 2020;43(4):341–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.021>
  11. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids , COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6218–6221.
  12. Chugh H, Awasthi A, Agarwal Y, Gaur RK, Dhawan G, Chandra R. A comprehensive review on potential therapeutics interventions for. *Eur J Pharmacol.* 2021;890:1–18.
  13. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease. *Eur J Pharmacol.* 2020;895:1–22.
  14. De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care [Internet].* 2020;24(627):1–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03360-0>
  15. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pediatr.* 2020;889:1–10.
  16. 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):1–5.
  17. Saghadzadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19 : Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents : Anti-antibodies , immunoglobulins , and corticosteroids. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:1–7.
  18. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473–475.
  19. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk R, Agoritsas T, Lamontagne F, Lisa A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:1–11.

20. Mattos-Silva P, Nathane Santanna F, Leme Silva P, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;280:1–4.
21. Warrer Munch M, Helleberg M, Kjær MN, Granholm A, Hjortsø CJS, Jensen TS, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020;1–28.
22. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients with Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317–1329.
23. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support among Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1298–1306.
24. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. *Living Guid.* 2020;1:1–25.
25. You X, Wu CH, Fu YN, He Z, Huang PF, Chen GP, et al. The use of methylprednisolone in COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *PLoS One [Internet].* 2020;15(12):1–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244128>
26. Prado Jeronimo CM, Leao Farias ME, Fonseca Almeida Val F, Souza Sampaio V, Almeida Araujo M, Cardoso Melo G, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Oxford Univ Press.* 2020;19:1–35.
27. Salton F, Confalonieri P, Umberto Meduri G, Santus P, Harari S, Scala R, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(10):1–8.
28. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients:

- Results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(6):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
29. Nelson B, Laracy J, Shoucri S, Dietz D, Zucker J, Patel N, et al. Clinical outcomes associated with methylprednisolone in mechanically ventilated patients with COVID-19. Oxford Univ Press. 2020;1–10.
  30. Papamanoli A, Yoo J, Grewal P, Predun W, Hotelling J, Jacob R, et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2020;51(2):1–10.
  31. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):303–311.
  32. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: Study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials*. 2020;21(717):1–10.
  33. Selvaraj V, Dapaah-Afryie K, Finn A, Flanigan TP. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *R I Med J* [Internet]. 2020;103(6):39–43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32570995>
  34. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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 - J Am Med Assoc*. 2020;324(13):1307–1316.
  35. Horby P, Shem Lim W, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;1–11.
  36. 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;192(27):E756–67.

37. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Abrahao Hajjar L, et al. Corticosteroids for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with different disease severity: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35:578–584.
38. Kow CS. Dexamethasone or hydrocortisone in COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(12):715.
39. Mahase E. Covid-19: Hydrocortisone can be used as alternative to dexamethasone, review finds. *BMJ*. 2020;370:1.
40. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant H a., et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med [Internet]*. 2020;14(11):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1804365>
41. Pinzón MA, Ortiz S, Holguín H, Betancur JF, Arango DC, Laniado H, et al. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLoS One*. 2021;16:1–13.
42. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(57):1–3.
43. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(13):1330–1341.
44. Fujishima S. COVID-19: Stay Cool toward corticosteroids. *Keio J Med*. 2020;17(4):1–3.
45. Gyanshankar M, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet*. 2020;9:e8.

46. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114–20.
47. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(5):1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>