

Título	Resumen de evidencia: Uso de Corticoesteroides en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19
Código de Identificación	102922020LM
Área Solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de Respuesta	29 10 2020

Pregunta:

1. ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de Corticoesteroides en el tratamiento en pacientes con diagnóstico de COVID-19?

Metodología:

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

1.2.1. Pregunta de investigación

Población	Pacientes con diagnóstico de COVID-19.
Intervención	Tratamiento con corticoesteroides
Comparador(es)	Cuidado o tratamiento estándar
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte • ventilación mecánica invasiva. • Eventos adversos graves (infecciones) • Duración de la hospitalización. • Tiempo hasta la resolución de los síntomas. • Duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos. • Duración de la ventilación mecánica

1.2.2. Criterios de elegibilidad

Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a revisiones sistemáticas de ECAs o estudios observacionales con o sin metaanálisis. Se emplearon terminos MeSH, la búsqueda se realizó en la siguiente base de datos: PubMed.

1.2.3. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura sin límite del horizonte temporal hasta 8 de octubre de 2020, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Estudios: revisiones sistemáticas de ECAs o estudios observacionales con o sin metaanálisis

- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.
- Estado de publicación: estudios publicados en revistas indexadas, en prensa o literatura gris.
- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales, por cada estudio primario, que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace

La búsqueda incluyó los siguientes términos:

"methylprednisolone", "corticosteroids", "dexamethasone", "hydrocortisone", "covid19", "sars0cov2", "severe acute respiratory", "coronavirus disease 2019", "viral pneumonia", "Adult Respiratory Distress Syndrome", presentes en cualquier parte del artículo, incluido el título o el resumen. Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el **Anexo 1**. Se incluyeron filtros específicos para restringir la búsqueda a revisiones sistemáticas de ECAs o estudios observacionales con o sin metaanálisis. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, **Anexo 2**.

1.2.4. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión), se presentan el **Anexo 3**, en el listado 1 y listado 2, respectivamente, la revisora realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en los artículos seleccionados para la síntesis. La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en los artículos incluidos. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

1.2.5. Evaluación de calidad

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante perfiles GRADE (1) y el resumen de los resultados se encuentran en la tabla 1

Antecedentes:

El uso de los corticosteroides en el tratamiento de pacientes con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) siempre ha sido controvertido y no se utilizan de forma rutinaria a menos que haya una indicación alternativa. La guía actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda usar corticosteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes graves y críticos de COVID-19. Sugieren que no se utilicen corticoesteroides en el tratamiento de pacientes no graves de COVID-19, ya que el tratamiento no aporta ningún beneficio e incluso puede resultar perjudicial(2). En general los hallazgos

de los estudios son contradictorios, en los últimos años, el beneficio potencial de los corticosteroides en el tratamiento de la sepsis o el síndrome de dificultad respiratoria aguda se ha evaluado en ECAs. Los corticosteroides tienen efectos discordantes sobre la mortalidad, lo que ha generado mucha controversia entre los clínicos(3). Sin embargo, resultados favorables de algunos ECAs donde los corticoesteroides fueron eficaces para síndrome de dificultad respiratoria aguda, han sido reforzados por los hallazgos en pacientes con COVID-19 grave(4,5). De acuerdo con lo anterior se hace necesario evaluar constantemente la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los corticoesteroides en pacientes con COVID-19

Descripción de la tecnología

Los corticosteroides o corticoides son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides y sus derivados. Los efectos de los corticosteroides pueden dividirse en glucocorticoides y mineralocorticoide. Los glucocorticoides son un arsenal terapéutico con una gama de moléculas que se diferencian en potencia, vida media y efectos mineralocorticoides. Los corticoides sintéticos se obtuvieron realizando modificaciones parciales en la estructura química de los corticoides naturales. Estas sustancias sintéticas tienen aplicaciones terapéuticas y se utilizan principalmente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras y a sus efectos sobre el metabolismo. Los compuestos sintéticos presentan mayor actividad farmacológica glucocorticoide, pierden actividad mineralocorticoide y tienen mayor vida media de eliminación. De acuerdo con el efecto terapéutico se clasifican como de acción: Corta, duración entre 6-12 horas (hidrocortisona); Intermedia, duración entre 12-36 horas (metilprednisolona); Prolongada, duración entre 36-72 horas: (dexametasona, betametasona)(6).

2. Resultados

2.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

En el [Error! No se encuentra el origen de la referencia.](#) **2** se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión sistemática. A través de la búsqueda en las bases de datos identificadas, se detectaron títulos 26, los cuales se revisaron inicialmente por títulos y resúmenes, posteriormente, se realizó lectura completa. Con base en la lectura de los artículos, se incluyeron 6 artículos y son los descritos en la presente revisión.

2.2. Síntesis de la evidencia

En la tabla 1 se describe el resumen de la evidencia científica de los 6 estudios incluidos en esta revisión rápida, estos estudios, que evalúan la eficacia y seguridad comparativa entre tratamiento con corticoesteroides y tratamiento estándar en pacientes con covid-19, en términos de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.

Mortalidad

En el metaanálisis promovido por la OMS, en la combinación de los siete estudios incluidos (ECAs en curso), los corticoesteroides se asocian con una disminución de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, con un OR: 0,66 (0,53 a 0,82); P <0,001 (efectos fijos), presento una

heterogeneidad de $I^2 = 15,6\%$. Sin embargo, el ensayo RECOVERY, fue el único estudio del metaanálisis que presentó significancia estadística a favor de los corticoesteroides. De los 7 ensayos, tres usaron dexametasona: RECOVERY: OR: 0.59 (0.44 a 0.78) con una dosis de 6 mg/d oral o intravenosa; CoDEX OR: 0.80 (0.49 a 1.31), con una dosis de 20 mg / día por vía intravenosa \times 5 días y luego 10 mg /d por vía intravenosa \times 5 días; y DEXA-COVID 19: OR: 2.00 (0.21 a 18.69), con una dosis de 20 mg / día por vía intravenosa \times 5 días y luego 10 mg /d por vía intravenosa \times 5 días. Otros tres usaron hidrocortisona: CAPE COVID: OR: 0.46 (0.20 a 1.04), con infusión intravenosa continua \times 8 días o 14 días (200 mg/d \times 4 d o 7 d; 100 mg/día \times 2 días o 4 días; 50 mg / día \times 2 días o 3 días); COVID STEROID: OR: 4.00 (0.65 a 24.66), REMAP-CAP: OR: 0.71 (0.38 a 1.33), con una dosis de 50 mg por vía intravenosa cada 6 h \times 7 días. Por último, el ECA Steroids-SARI, usó metilprednisolona OR: 0.91 (0.29 a 2.87), con una dosis de 40 mg intravenosa cada 12 h \times 5 días (7).

El metaanálisis de Tlayjeh H, 2020 y cols, para el desenlace de mortalidad incluyó un ECA (RECOVERY) y 9 estudios de cohorte, la medida de efecto combinada no presentó diferencias estadísticamente significativas para los grupos que recibieron corticoesteroides en comparación con los que no recibieron. En pacientes con COVID crítico se reportó un RR : 0.80 (0.26–2.46), $I^2 = 84.45\%$ (P =0.00 para heterogeneidad); en pacientes con COVID-19 severo el RR fue de: 0.98 (0.73 a 1.30), $I^2 = 82.19\%$ (P =0.00 para heterogeneidad); en pacientes con COVID-19 no severo: RR:0.67 (0.19 a 2.34), $I^2 = 87.21\%$ (P=0.01 para heterogeneidad); y para todos los pacientes: RR: 0.91 (0.71 a 1.16), $I^2 = 82.23\%$ (P =0.00 para heterogeneidad)(8)

Cheng W, 2020 y cols, en la combinación de 4 estudios de cohorte reportaron que no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes con COVID-19 severo que recibieron corticoesteroides versus el grupo control, RR 1.80(0.51 a 6.33), P= 0.359. Tampoco hubo diferencias en pacientes que estaban en otras categorías de la enfermedad RR 1.27 (0.43 a 3.78), P=0.669(9). Por su parte, Lee, Keum Hwa, 2020 y cols, reportaron (1 estudio de cohorte) que los pacientes expuestos a corticoesteroides presentaron mayor riesgo de mortalidad que aquellos que no fueron tratados con dicha terapia (26/56 grupo expuesto a corticoesteroides versus grupo no expuesto 31/137), RR 3.17 (1.62 a 6.18)(10).

Singh AK, 2020, y cols, a partir de dos estudios de cohorte reportaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos de pacientes con COVID-19 severo que recibieron versus los que no recibieron corticoesteroides con un HR:1.55 (IC 95% 0.83-2.87), P = 0.166. Sin embargo, para aquellos pacientes con COVID-19 crítico, hubo mayor mortalidad en el grupo que recibió corticoesteroides HR:2.90 (1.17 a 7.16) P = 0.021(11). De igual manera, Ye Z, 2020, y cols, en la combinación de dos estudios de cohorte, evidenciaron que los pacientes que recibieron corticoesteroides tenían mayor riesgo de mortalidad HR: 2.30 (1.00 to 5.29), $I^2 = 0.0\%$, P = 0.768(12)

Eventos adversos

El metaanálisis del grupo de la OMS entre los 6 ensayos (RECOVERY no informó) que informaron eventos adversos graves (no fueron descritos), ocurrieron 64 eventos entre 354 pacientes asignados al azar a corticosteroides y 80 eventos ocurrieron entre 342 pacientes asignados al azar a la atención habitual o placebo. Sólo uno de los estudios el ECA DEXA-COVID (3/7 tratamiento dexametasona versus 11/12 tratamiento estándar), OR: 0.07 (IC 95% 0.01-0.86) fue estadísticamente significativo, presentando menores casos de eventos adversos los que recibieron dexametasona; CoDEX (7/128

tratamiento dexametasona versus 15/128 tratamiento estándar), OR: 0.44 (IC 95% 0.17-1.11); CAPE COVID(28/75 tratamiento hidrocortisona versus 30/73 tratamiento estándar) OR: 0.85 (IC 95% 0.44-1.65); COVID STEROID (1/15 tratamiento hidrocortisona versus 0/14 tratamiento estándar) OR: 3.00 (IC 95% 0.11-79.91); REMAP-CAP (2/105 tratamiento hidrocortisona versus 1/92 tratamiento estándar), OR: 1.77 (IC 95% 0.16-19.81); Steroids-SARI(23/24 tratamiento metilprednisolona versus 23/23 tratamiento estándar), OR: 0.33 (IC 95% 0.01-8.61)(7).

Tlayjeh H, 2020 y cols, reportaron que los corticosteroides probablemente aumentan el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con COVID-19, HR 3.95 (1.20 a 13.03) (1 estudio de cohorte)(8)

Cheng W, 2020 y cols, reportaron que un estudio de cohorte, entre los 51 pacientes tratados con corticosteroides 94,1% presentaron hiperglucemia transitoria, el 9,8% hipopotasemia, 9,8% erupción cutánea y el 7,8% presión arterial elevada(9)

Retraso en el aclaramiento/eliminación viral

Tlayjeh H, 2020 y cols, reportaron que seis estudios de cohortes examinaron el efecto de los corticoesteroides sobre la eliminación viral retardada, indicando que pueden retrasar el aclaramiento viral en pacientes con COVID-19. El RR ajustado agrupado fue 1,47 (IC del 95% 1,11 a 1,93, I²= 43,38%)(8). Por otro lado, Cheng W, 2020 y col, reportaron que no hubo diferencias para este desenlace entre los pacientes con COVID-19 severo que recibieron , RR 0.85 (-1.38 a 3.08), P =0.445 (2 estudios cohorte)(9).

Duración de la hospitalización

Cheng W, 2020 y cols, a partir de 3 de estudios de cohorte reportaron que no existe diferencias en cuanto a la duración entre los pacientes que recibieron corticoesteroides comparado con los que no recibieron el medicamento, con un RR -3.17 (-7.37 a 1.04) P = 0.140, sin embargo en uno de los estudio de cohortes reportaron que fue significativamente menor la duración la hospitalización en UCI en aquellos pacientes que recibieron corticoesteroides RR -6.50 (7.63 a -5.37) P =0.000(9). Singh AK, 2020 y cols, reportaron que la duración de la hospitalización fue mayor en los pacientes que recibieron corticoesteroides: grupo prednisolona vs grupo control : 8 días vs 5 días, respectivamente, P < 0.001(11).

Ventilación mecánica

Cheng W, 2020 y cols, reportaron a partir de un estudio de cohorte que no existe diferencias entre la terapia con corticoesteroides frente al grupo control en cuanto al desenlace de la utilización de la ventilación mecánica RR 0.35 (0.10 a 1.18)(9)

Tabla 1. Síntesis de la evidencia científica sobre la eficacia clínica comparativa.

Población: Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19.				
Comparación: Tratamiento con corticoesteroides versus Cuidado o tratamiento estándar				
Desenlace crítico	Tipo estudio	Nº de participantes	Tamaño del efecto	Certeza
Mortalidad (todas las causas), 28 días de hospitalización The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	RSL (7 ECAS)	1703	222/678 tratamiento con corticoesteroides versus 425/1025 tratamiento estándar: Efectos fijos OR: 0.66 (0.53-0.82) P =.31 para heterogeneidad; $I^2 = 15.6\%$ Efectos aleatorios 0.70 (0.48-1.01) P = .053	⊕⊕○○ BAJA Intervención parecida pero no idéntica: la dosis, el tipo de corticoesteroides fue diferente en los entornos de la intervención y los pacientes presentaban diferentes severidades de la enfermedad (diferentes criterios de elegibilidad), los ensayos REMAP-CAP y RECOVERY son de etiqueta abierta.
Eventos adversos serios DEXA-COVID 19 NCT04325061 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	1 ECA	19	3/7 tratamiento dexametasona versus 11/12 tratamiento estándar OR: 0.07 (IC 95% 0.01-0.86)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Eventos adversos serios CoDEX - NCT04327401 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	1 ECA	256	7/128 tratamiento dexametasona versus 15/128 tratamiento estándar OR: 0.44 (IC 95% 0.17-1.11)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Eventos adversos serios CAPE COVID- NCT02517489 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	1 ECA	149	28/75 tratamiento hidrocortisona versus 30/73 tratamiento estándar OR: 0.85 (IC 95% 0.44-1.65)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Eventos adversos serios COVID STEROID NCT04348305 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	1 ECA	29	1/15 tratamiento hidrocortisona versus 0/14 tratamiento estándar OR: 3.00 (IC 95% 0.11-79.91)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Eventos adversos serios REMAP-CAP NCT02735707 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	1 ECA	197	2/105 tratamiento hidrocortisona versus 1/92 tratamiento estándar OR: 1.77 (IC 95% 0.16-19.81)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Eventos adversos serios Steroids-SARI NCT04244591 The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, 2020	1 ECA	47	23/24 tratamiento metilprednisolona versus 23/23 tratamiento estándar OR: 0.33 (IC 95% 0.01-8.61)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Mortalidad (todas las causas)	1 RCT; 9 cohorte		Pacientes con COVID crítico: RR: 0.80 (0.26–2.46), $I^2 = 84.45\%$ P =0.00 para heterogeneidad Pacientes con covid severo: RR: 0.98 (0.73–1.30), $I^2 = 82.19\%$ P =0.00 para heterogeneidad Pacientes con covid no severo: RR: 0.67 (0.19–2.34), $I^2 = 87.21\%$ P =0.01 para heterogeneidad	⊕○○○ MUY BAJA (sesgo de selección y factores de confusión) (Inconsistencia: heterogeneidad significativa)

			Todos los pacientes: RR: 0.91 (0.71–1.16), I ² = 82.23% P = 0.00 para heterogeneidad	
Tlayeh H, 2020				
Retraso/eliminación viral	6 cohorte		RR: 1.47 (1.11–1.93), I ² = 43.38% P = 0.12 para heterogeneidad	⊕⊕○○ BAJA (sesgo de selección y factores de confusión)
Tlayeh H, 2020				
Infección del torrente sanguíneo adquiridas	1 cohorte	78	HR 3.95 (1.20 to 13.03)	⊕⊕○○ BAJA (sesgo de selección y factores de confusión)
Tlayeh H, 2020				
Mejoría clínica Recuperación	1 cohorte	31	RR 1.30 (0.98 a 1.72) P = 0.068	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Cheng W, 2020				
Duración de los síntomas	1 cohorte	31	RR 1.69 (-0.24 a 3.62) P = 0.086	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Cheng W, 2020				
Mortalidad	4 cohorte	1945	Pacientes con covid severo: RR 1.80 (0.51 a 6.33) P = 0.359	⊕⊕○○ BAJA (imprecisión: pocos eventos; Inconsistencia: heterogeneidad significativa)
	2 cohorte	1976	Pacientes con otras clasificaciones de covid: RR 1.27 (0.43 a 3.78) P = 0.669	
Cheng W, 2020				
Tiempo de aclaramiento/eliminación del virus	2 cohorte	54	Pacientes con covid severo RR 0.85 (-1.38 a 3.08) P = 0.445	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Cheng W, 2020				
Ventilación mecánica	1 cohorte	46	RR 0.35 (0.10 a 1.18)	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos, muestra pequeña)
Cheng W, 2020				
Duración de la hospitalización	3 cohorte	290	RR -3.17 (-7.37 a 1.04) P = 0.140	⊕⊕○○ BAJA (Inconsistencia)
Cheng W, 2020				
Duración de la hospitalización en UCI	1 cohorte	46	RR -6.50 (-7.63 a -5.37) P = 0.000	⊕○○○ MUY BAJA (imprecisión: pocos eventos)
Cheng W, 2020				
Eventos adversos	1 cohorte	72	entre los 51 pacientes tratados con corticosteroides, 94,1% = hiperglucemia transitoria, 9,8% = hipopotasemia, 9,8% = erupción cutánea 7,8% = presión arterial elevada	⊕⊕○○ BAJA (Inconsistencia)
Cheng W, 2020				
Mortalidad	1 cohorte	250	26/56 grupo expuesto a corticosteroides versus grupo no expuesto 31/137 RR 3.17 (1.62 a 6.18)	⊕⊕○○ BAJA

Lee, Keum Hwa, 2020			A favor del control	(sesgo de selección y factores de confusión)
Mortalidad (todas las causas), 28 días de hospitalización	2 cohorte	1763: (1514 severos;249 críticos)	HR:1.55 (IC 95% 0.83-2.87), p = 0.166 casos severos. Sin diferencias HR:2.90(IC 95% 1.17-7.16) p = 0.021 Críticos Mayor mortalidad en el grupo de corticosteroides	⊕⊕○○ BAJA (sesgo de selección y factores de confusión)
Duración hospital/día	1 cohorte	213 (132 metilprednisolona versus 81 tratamiento estandar)	grupo prednisolona vs grupo control (8 días vs 5 días p < 0.001)	⊕⊕○○ BAJA (sesgo de selección y factores de confusión)
Mortalidad (todas las causas), 28 días de hospitalización	2 cohorte	244	HR: 2.30 (1.00 a 5.29) I ² = 0.0%, p = 0.768 Aumento de la mortalidad grupo corticosteroides	⊕⊕○○ BAJA (sesgo de selección y factores de confusión)
Fuente: los datos que se presentan en este cuadro provienen de los 6 Artículos incluidos y de la evaluación de la calidad de la evidencia GRADE				

3. Conclusiones/recomendaciones

Los límites en los diseños de los estudios (con certeza de la evidencia entre baja y muy baja, tanto de los ECAs como de los de cohorte y los resultados contradictorios de los diversos estudios deberían imponer algunas precauciones antes de la adopción de corticosteroides como fármaco principal para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

En los últimos años, el beneficio potencial de los corticosteroides en el tratamiento de la sepsis o el síndrome de dificultad respiratoria aguda se ha evaluado en ECAs. Los corticosteroides tienen efectos discordantes sobre la mortalidad, lo que ha generado mucha controversia entre los clínicos(3). Sin embargo, resultados favorables de algunos ECAs donde los corticosteroides fueron eficaces para síndrome de dificultad respiratoria aguda, han sido reforzados por los hallazgos en pacientes con COVID-19 grave(4,5).

Aunque el estudio RECOVERY es uno de los ensayos más sólidos, presenta debilidades en la metodología porque no se registraron marcadores de los pacientes en el momento de la inclusión al ECA, lo que hace muy cuestionable la comparabilidad de los dos grupos de tratamiento, además es un ensayo de etiqueta abierta lo que podría influir en los resultados. Según el informe preliminar de los corticosteroides (dexametasona, 6 mg por día) provocaron una reducción moderada pero significativa del 11% en la mortalidad. La mortalidad se redujo significativamente en los pacientes que recibieron ventilación mecánica (29%) o recibieron oxígeno (11%), pero no en los pacientes sin insuficiencia respiratoria(7,13). En conclusión, los corticosteroides probablemente reducen la mortalidad en pacientes con covid-19 grave en comparación con la atención estándar. Estos resultados fueron considerados como evidencia de la eficacia de la dexametasona, y de acuerdo a esto, la OMS recomendó usar corticosteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 graves y críticos (Ej.

terapia con corticosteroides por vía intravenosa u oral, 6 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa al día o 50 mg de hidrocortisona por vía intravenosa cada 8 horas, durante 7 a 10 días), y una recomendación condicional de no utilizar corticosteroides en pacientes con COVID-19 no grave(2).

Por otro lado, en varias revisiones sistemáticas de estudios de cohorte concluyen que dosis altas de corticoesteroides, en fases muy iniciales (con replicación viral alta y no controlada) no disminuyen la mortalidad(8,9,11) y pueden retrasar el aclaramiento viral(8).

En cuanto a los eventos adversos solo 3 RS incluidas en esta síntesis reportaron información al respecto. En el metaanálisis promovido por la OMS, solo uno de los 6 ECAs que reportaron eventos adversos encontraron que en el grupo que recibió corticoesteroides presentaron menos eventos adversos serios y fue estadísticamente significativo, en los ECAS restantes no hubo diferencias entre los tratamientos. En cuanto a la RS de Tlayjeh H, 2020 y cols, reportaron que los corticosteroides probablemente aumentan el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con COVID-19, y Cheng W, 2020 y cols reportaron que, en un estudio de cohorte, entre los pacientes tratados con corticosteroides (n=51), 94,1% presentaron hiperglucemia transitoria, el 9,8% hipopotasemia, 9,8% erupción cutánea y el 7,8% presión arterial elevada.

3.1. Consideraciones adicionales

La utilización racional de antibióticos y corticoesteroides para tratar a pacientes con COVID-19 es importante para prevenir las infecciones asociadas a la atención en salud y se debe prestar especial atención a los pacientes diabéticos y a los pacientes con dispositivos invasivos (es decir, CVC o PICC)(14). Resultados de un estudio observacional sugieren que las infecciones asociadas a la atención en salud son comunes entre los pacientes con COVID-19 con terapia con corticoesteroides (OR, 2,44; IC del 95%, 1,36 a 4,37), y combinación de antibióticos (OR, 3,02; IC del 95%, 1,10 a 8,26)(14). De acuerdo con lo anterior se requieren estudios futuros para evaluar la eficacia de la implementación de estrategias del control de infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes con COVID-19 para lograr mejores resultados terapéuticos.

4. Recomendaciones para los profesionales de la salud:

Actualmente existe la recomendación promulgada por la OMS sobre el uso de corticoesteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 graves y críticos; y una recomendación condicional de no utilizar corticosteroides en pacientes con COVID-19 no grave. La recomendación puede ser consultada en el siguiente enlace: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.

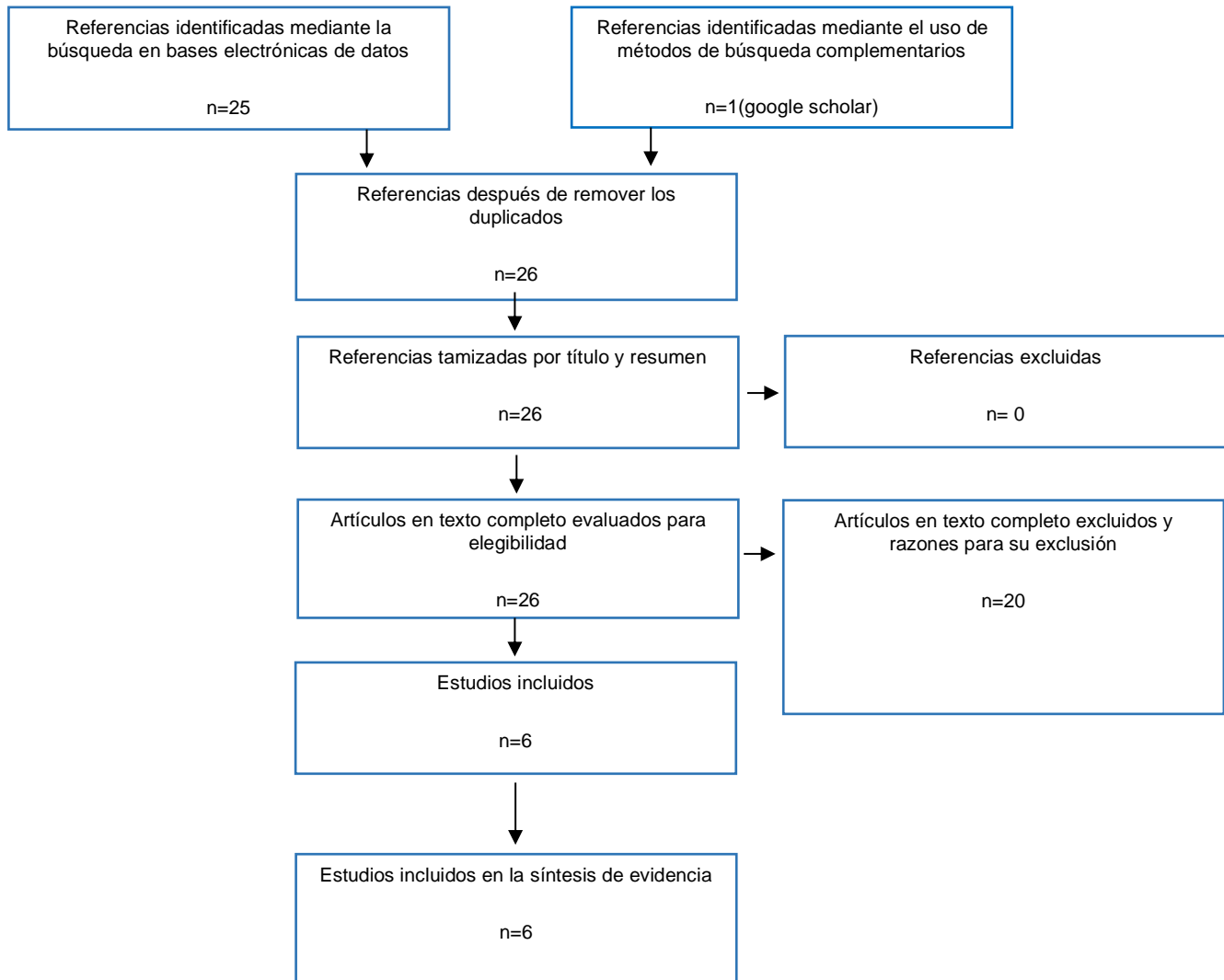
Los corticoesteroides sistémicos no están recomendados de forma general, se deben valorar los pacientes de forma individualizada y evaluar los riesgos y beneficios. Su uso en pacientes con diagnóstico de COVID-19 deben estar soportadas por guías de manejo debidamente avaladas.

5. Recomendaciones para comunidad:

El uso de corticoesteroides sistémicos en pacientes con COVID-19 se debe realizar bajo prescripción y supervisión médica.

Bibliografía

1. Copyright © 2020 MU and EPIA rights reserved. GRADEpro software [Internet]. 2020. Available from: <https://grade.pro.org/>
2. WHO. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
3. Carlet J, Payen D, Opal SM. Steroids for sepsis and ARDS: this eternal controversy remains with COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020 Oct 20; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32132-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32132-2)
4. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb 28;378(9):809–18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>
5. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267–76.
6. Gómez Ordóñez S, Gutiérrez Álvarez AM, Valenzuela Plata EL. Corticoides: 60 años después, una asignatura pendiente . Vol. 5, *Revista Ciencias de la Salud* . scieloco ; 2007. p. 58–69.
7. 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*. 2020 Sep;324(13):1–13.
8. Tlayjeh H, Mhish O, Enani M, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Efficacy of Corticosteroids in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan 1;2020.08.13.20174201. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/08/14/2020.08.13.20174201.abstract>
9. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiao D, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology* . 2020. p. 1378. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.571156>
10. Lee, K.H.; Yoon, S.; Jeong, G.H.; Kim, J.Y.; Han, Y.J.; Hong, S.H.; Ryu, S.; Kim, J.S.; Lee, J.Y.; Yang, J.W.; Lee, J.; Solmi, M.; Koyanagi, A.; Dragioti, E.; Jacob, L.; Radua, J.; Smith, L.; Oh, H.; Tizaoui, K.; Cargnin, S.; Terrazzino, S.; Ghayda, R.A.; Ji. Efficacy of Corticosteroids in Patients with SARS, MERS and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/8/2392>
11. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician’s perspective. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020/06/27. 2020;14(5):971–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610262>
12. 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. *C Can Med Assoc J = J l’Association medicale Can*. 2020 Jul;192(27):E756–67.
13. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jan

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

Anexo 3. Estudios incluidos y excluidos en texto completo

Listado 1: estudios incluidos

1. 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
2. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, Hassett L, Arabi YM, Kashour T, Tleyjeh IM. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020 Sep 29:S1876-0341(20)30663-8. doi: 10.1016/j.jiph.2020.09.008. Epub ahead of print. PMID: 33008778; PMCID: PMC7522674.
3. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiao D, Chen X, Chen Z, Xu A. Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 9;11:571156. doi: 10.3389/fphar.2020.571156. PMID: 33013412; PMCID: PMC7510504.
4. Lee, Keum Hwa et al. “Efficacy of Corticosteroids in Patients with SARS, MERS and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of clinical medicine* vol. 9,8 2392. 27 Jul. 2020, doi:10.3390/jcm9082392
5. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):971-978. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.054. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32610262; PMCID: PMC7320713.
6. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, Yao L, Motaghi S, Couban RJ, Ghadimi M, Bala MM, Gomaa H, Fang F, Xiao Y, Guyatt GH. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020 Jul 6;192(27):E756-E767. doi: 10.1503/cmaj.200645. Epub 2020 May 14. PMID: 32409522.

Anexo 3. Listado 2: estudios excluidos en texto completo y razones de exclusión

1. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow CS, Mazhar F, Merchant HA, Zaidi STR. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Sep 29;1-15. doi: 10.1080/17476348.2020.1804365. Epub ahead of print. PMID: 32734777. **Razón de la exclusión: No comparó los resultados del uso de corticoesteroides entre los grupos**

2. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, Nielsen N, Bentzer P, Veroniki AA, Thabane L, Bu F, Klingenberg S, Gluud C, Jakobsen JC. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med.* 2020 Sep 17;17(9):e1003293. doi: 10.1371/journal.pmed.1003293. PMID: 32941437; PMCID: PMC7498193. **Razón de la exclusión: Incluyó solo un estudio que evalúa corticoesteroides (estudio RECOVERY), cuyos resultados ya fueron analizados en otras RSL de esta revisión**
3. Campbell CM, Guha A, Haque T, Neilan TG, Addison D. Repurposing Immunomodulatory Therapies against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the Era of Cardiac Vigilance: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Sep 11;9(9):E2935. doi: 10.3390/jcm9092935. PMID: 32932930. **Razón de la exclusión: no evalúa los desenlaces de interés**
4. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep 8. doi: 10.1097/INF.0000000000002888. Epub ahead of print. PMID: 32925547. **Razón de la exclusión: Población pediátrica**
5. Macaluso FS, Orlando A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical data. *Dig Liver Dis.* 2020 Sep 6:S1590-8658(20)30468-0. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.002. Epub ahead of print. PMID: 32928672; PMCID: PMC7474894. **Razón de la exclusión: Población objeto diferente**
6. Razmi M, Hashemi F, Gheytaichi E, Dehghan Manshadi M, Ghods R, Madjd Z. Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2020 Aug 29;88:106942. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106942. **Razón de la exclusión: revisión narrativa**
7. Sterne, Jonathan A C et al. "Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials." *Trials* vol. 21,1 734. 24 Aug. 2020, doi:10.1186/s13063-020-04641-3. **Razón de la exclusión: Protocolo de investigación**
8. Fraser J, Mousley J, Testro A, Smibert OC, Koshy AN. Clinical Presentation, Treatment, and Mortality Rate in Liver Transplant Recipients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *Transplant Proc.* 2020 Jul 30:S0041-1345(20)32634-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.07.012. Epub ahead of print. PMID: 32891405; PMCID: PMC7391976. **Razón de la exclusión: : diferente población**

9. Moosavi SA, Mashhadiagha A, Motazedian N, Hashemazar A, Hoveidaei AH, Bolignano D. COVID-19 clinical manifestations and treatment strategies among solid-organ recipients: a systematic review of cases. *Transpl Infect Dis.* 2020 Jul 24:e13427. doi: 10.1111/tid.13427. Epub ahead of print. PMID: 32779820; PMCID: PMC7404594. **Razón de la exclusión: diferente población**
10. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S, Sotgiu G. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:543-558. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.006. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32713730; PMCID: PMC7363619. **Razón de la exclusión: diferente población e intervención**

11. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, Tamakloe MA, Powers V, Kakkis JJ, Repasky M, Taylor A, Beschloss A, Hernandez-Miyares L, Go B, Nimgaonkar V, McCarthy MS, Kim CJ, Pai RL, Frankl S, Angelides P, Jiang J, Rasheed R, Napier E, Mackay D, Pierson SK. Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Dis Ther.* 2020 Sep;9(3):435-449. doi: 10.1007/s40121-020-00303-8. Epub 2020 May 27. PMID: 32462545; PMCID: PMC7251321. **Razón de la exclusión: reporte de caso**
12. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis.* 2020 May 14:ciaa576. doi: 10.1093/cid/ciaa576. Epub ahead of print. PMID: 32407459; PMCID: PMC7239203. **Razón de la exclusión: desenlaces evaluados diferentes a los definidos**
13. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 May 14;5(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 10;7:CD013600. PMID: 32406927; PMCID: PMC7271896. **Razón de la exclusión: diferente intervención**
14. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020 Jun;34(6):1503-1511. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3. Epub 2020 May 5. PMID: 32372026; PMCID: PMC7199650. **Razón de la exclusión: estudios primarios ya incluidos en otras revisiones sistemáticas**
15. Huang D, Lian X, Song F, Ma H, Lian Z, Liang Y, Qin T, Chen W, Wang S. Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(9):576. doi: 10.21037/atm-20-2124. PMID: 32566603; PMCID: PMC7290556. **Razón de la exclusión: estudios primarios ya incluidos en otras revisiones sistemáticas**
16. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J.* 2020 May 7;55(5):2001009. doi: 10.1183/13993003.01009-2020. PMID: 32341100; PMCID: PMC7236828. **Razón de la exclusión: intervención diferente**
17. Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, Yu YT, Gu ZC, Gao Y, Lin HW. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020 Jul;157:104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32360583; PMCID: PMC7192121. **Razón de la exclusión: intervención diferente**
18. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, Lagolio E, Celotto S, Pizzol D, Zou L, Tully MA, Ilie PC, Trott M, López-Sánchez GF, Smith L. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 24;7:170. doi: 10.3389/fmed.2020.00170. PMID: 32391369; PMCID: PMC7193030. **Razón de la exclusión: desenlaces diferentes**

19. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e13-e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283144; PMCID: PMC7195158. **Razón de la exclusión: desenlaces diferentes para covid-19**
20. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimò A, Stamatelopoulos K, Dimopoulos MA, Caforio ALP, Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020 Oct;50(10):e13362. doi: 10.1111/eci.13362. Epub 2020 Aug 27. **Razón de la exclusión: Intervención diferente**