

Título	Resumen de evidencia: Uso de dexametasona en pacientes con diagnóstico de COVID-19
Código de Identificación	07142020IHJRA
Área Solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
Fecha de Respuesta	14 07 2020
Fecha de Actualización	24 07 2020

Pregunta:

1. ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de dexametasona 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)

Términos de Búsqueda: COVID 19, Coronavirus, dexamethasone, SARS-CoV-2, glucocorticoids, acute respiratory distress syndrome, ARDS.

Tipos de estudio: Recomendaciones de sociedades científicas y organismos referentes en salud nacionales e internacionales, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

Fuentes de Información: Pubmed, Google Scholar.

Antecedentes:

El uso de la dexametasona (9 α -fluoro-16 α -metilprednisolona) como parte del tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19 ha sido mencionado en varias fuentes periodísticas.

Desde marzo de 2020 se había señalado por Wu et al. (2020) la posibilidad que los corticosteroides fueran útiles en el manejo del COVID-19, en especial la metilprednisolona.

El Recovery Trial, que es un ensayo clínico nacional aleatorizado hecho en el Reino Unido y que tiene como objetivo identificar los tratamientos que pueden ser beneficiosos para las personas hospitalizadas con sospecha o confirmación de COVID-19, indicó que los resultados mostraban que la dexametasona tenía un efecto de disminuir la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Descripción de la tecnología

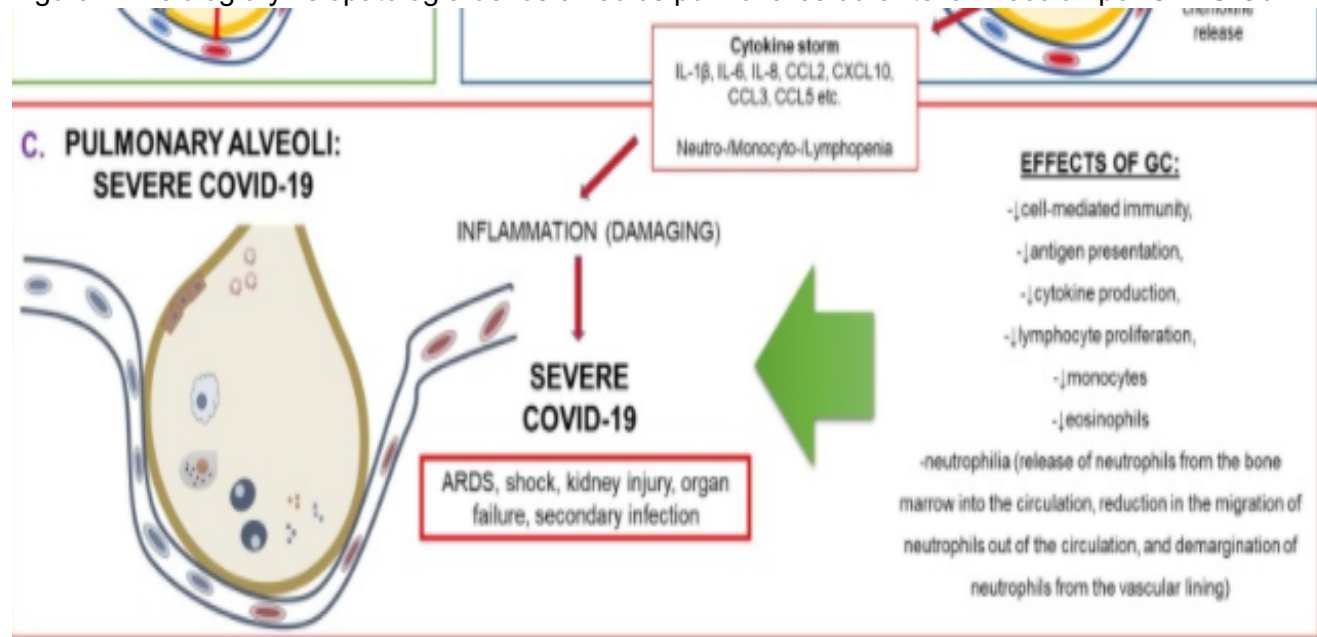
La dexametasona es un corticosteroide, aprobado para uso por la FDA desde 1961, se caracteriza por su larga vida media biológica efectiva (Benett et al. 2012) y entre los muchos glucocorticoides sintéticos, la dexametasona es el más potente y tiene la menor actividad mineralocorticoide (Waller & Sampson, 2018). La dexametasona pasa fácilmente la barrera hematoencefálica. La dexametasona se utiliza para reducir el edema que rodea a los tumores malignos en el cerebro o que comprime la médula espinal (Waller & Sampson, 2018) (Simjian et al., 2018)

Mecanismo de acción de los corticosteroides en el COVID-19

En una revisión narrativa realizada por Solinas et al. (2020) señala que “Los mecanismos de acción de las glucocorticoides se suelen dividir en 1) genómico y 2) no genómico. El mecanismo de acción genómico está mediado por el receptor de glucocorticoides (GCR) que genera la mayoría de los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. El GCR se localiza dentro del citoplasma, y el complejo generado tras su unión con el GC se traslada al núcleo, donde inhibe la transcripción de los genes implicados en la activación de los leucocitos y en la regulación de la función de las células epiteliales, estromales y endoteliales]. Esto genera una reducción de las citoquinas pro-inflamatorias, quimioquinas y moléculas de adhesión celular y de otras enzimas que participan en la respuesta inflamatoria. Concretamente, los efectos son: una reducción del reclutamiento de glóbulos blancos (incluidos los monocitos-macrófagos pero excluidos los neutrófilos) en las zonas afectadas, lo que inhibe aún más la liberación de señales quimiotácticas y la expresión de citoquinas que regulan la función de los macrófagos, las células endoteliales, las actividades de los linfocitos (i. e.: IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α y el factor estimulante de colonias de monocitos de granulocitos (GM-CSF)) y la proliferación de fibroblastos. Además, la liberación de histamina de los basófilos se ve afectada.” (Solinas et al., 2020).

En la figura 1 se resumen los efectos de los glucocorticoides en los alveolos pulmonares.

Figura 1. Fisiología y fisiopatología de los alvéolos pulmonares durante la infección por SARS-CoV-2



Fuente: tomado de Solinas et al. (2020)

Evidencias relacionadas a la pregunta

La plausibilidad biológica del efecto de los corticosteroides en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) siempre ha estado en discusión, en un estudio aleatorizado controlado y multicéntrico español publicado en Lancet en 2020 sobre la dexametasona en SDRA, se concluyó que la administración temprana de dexametasona podría reducir la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA establecido de moderado a grave, así describen Villar et al. “entre el 28 de marzo de 2013 y el 31 de diciembre de 2018, reclutamos 277 pacientes y asignamos al azar 139 pacientes al grupo de dexametasona y 138 al grupo de control. El ensayo fue detenido por la junta de monitoreo de seguridad de datos debido a la baja tasa de inscripción después de inscribir a más del 88% (277/314) del tamaño de muestra previsto. El número medio de días sin ventilador fue

mayor en el grupo de dexametasona que en el grupo de control (diferencia entre los grupos de 4 a 8 días [IC del 95%: 2-57 a 7-03]; $p < 0.0001$). A los 60 días, 29 (21%) pacientes del grupo de dexametasona y 50 (36%) pacientes del grupo de control habían muerto (diferencia entre los grupos -15-3% [-25-9 a -4-9]; $p = 0.0047$). La proporción de eventos adversos no difirió significativamente entre el grupo de dexametasona y el grupo de control. Los eventos adversos más comunes fueron hiperglucemia en la UCI (105 [76%] pacientes en el grupo de dexametasona vs. 97 [70%] pacientes en el grupo de control), nuevas infecciones en la UCI (p. ej., neumonía o sepsis; 33 [24%] vs. 35 [25%]), y barotrauma (14 [10%] vs. 10 [7%]). (Villar et al., 2020).

Para algunos autores como Mehta et al. (2020) la presentación clínica de algunos pacientes en estado crítico con COVID-19 sugiere un "Síndrome de Tormenta de Citocina" o un estado hiperinflamatorio en el que los efectos inmunosupresores de los corticosteroides pueden ser beneficiosos. (Mehta et al., 2020).

En una serie de casos reportada por Koliakas et al. (2020) en el que usaron metilprednisolona 125 mg. Reportaron una mejoría de pacientes graves "seis pacientes consecutivos de COVID-19 con neumonía grave, SDRA e índices de laboratorio de síndrome hiperinflamatorio. Todos los pacientes fueron tratados tempranamente con un curso corto de corticoesteroides, y los resultados clínicos fueron comparados antes y después de la administración de corticoesteroides. Todos los pacientes evadieron la intubación y el ingreso en cuidados intensivos, el SDRA se resolvió en 11,8 días (mediana), se logró la depuración viral en cuatro pacientes en 17,2 días (mediana), y todos los pacientes fueron dados de alta del hospital en 16,8 días (mediana). La administración temprana de corticoesteroides de ciclo corto mejora el resultado clínico de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 y la evidencia de hiperreactividad inmunológica." (Koliakas et al., 2020)

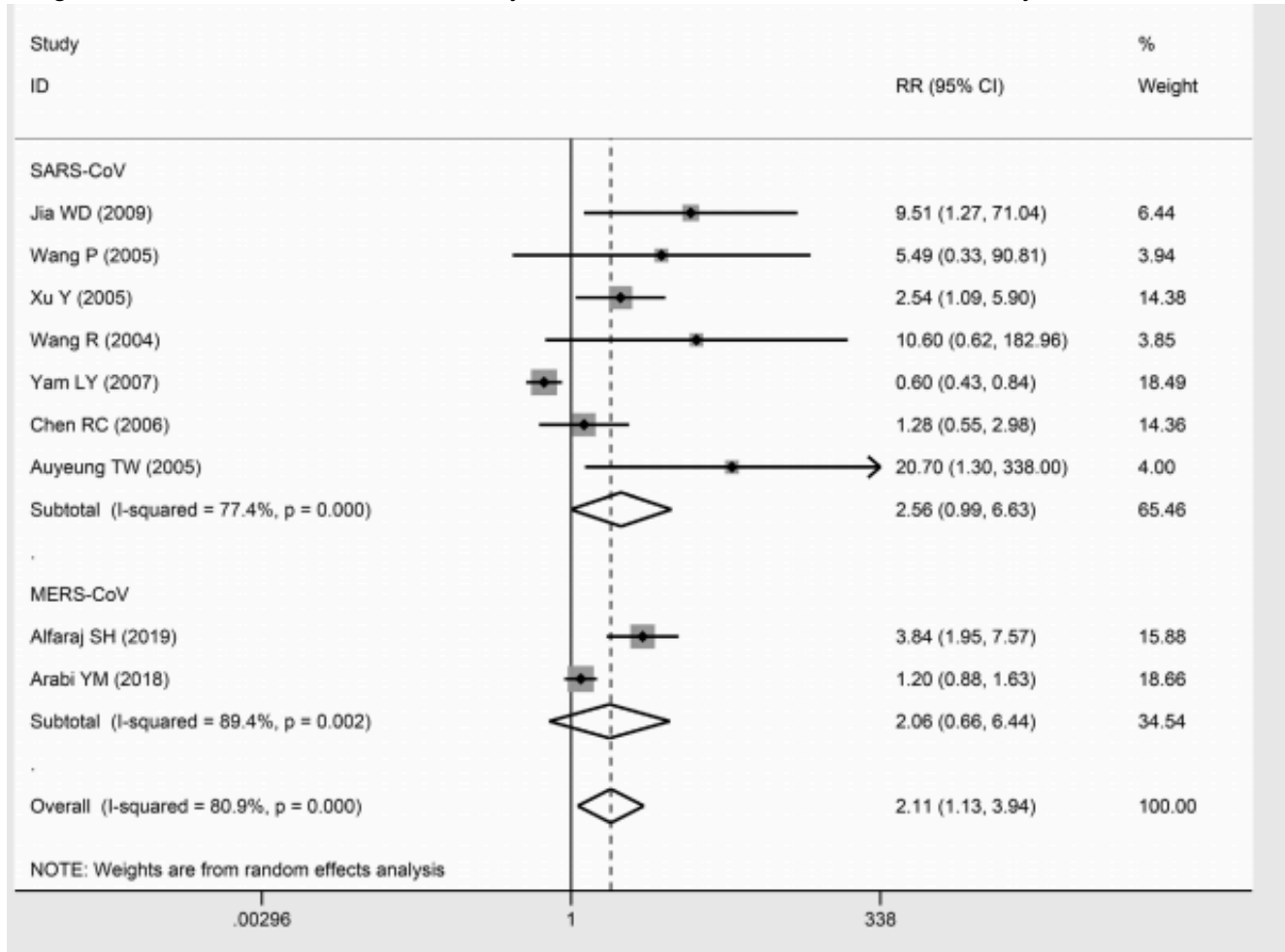
En otra serie de casos en Japón con COVID-19 (7 pacientes) los resultados fueron mixtos, el corticoesteroide empleado fue metilprednisolona "Empezamos la terapia de altas dosis de corticoesteroides al principio del proceso de la insuficiencia respiratoria antes de cualquier progresión del SDRA relacionado con la neumonía viral. Como algunos informes de la terapia de corticoesteroides para el SARS y el MERS indicaban que tal tratamiento podría ser perjudicial y empeorar el pronóstico de los pacientes], limitamos a nuestros pacientes a regímenes a corto plazo. El inicio de la metilprednisolona por vía intravenosa redujo la fiebre de los pacientes y condujo al destete de la ventilación mecánica. Como resultado, se logró una tasa de supervivencia del 100%, y las tasas de reintubación fueron del 0%, seguidas de la retirada completa del soporte ventilatorio en todos los casos dentro de los siete días" (So et al., 2020).

En un estudio de cohorte retrospectivo de Yuan et al. (2020) concluyó que el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 podía tener un efecto negativo en la recuperación de la lesión pulmonar en un paciente con neumonía COVID-19 no grave "132 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y se generaron 35 pares de acuerdo con la correspondencia de la puntuación de propensión. En comparación con el grupo de no corticoesteroides, la puntuación de la TC en el día 7 fue significativamente mayor en el grupo de corticoesteroides (8,6 (IQR, 2,8-11,5) frente a 12,0 (IQR, 5,0-19,3), $P = 0,046$). En el grupo de corticoesteroides, un mayor número de pacientes progresó a casos graves (11,4% frente a 2,9%, $P = 0,353$), la estancia hospitalaria (23,5 días (IQR, 19-29 d) frente a 20,2 días (IQR, 14-25,3 d), $P = 0,079$) y la duración de la excreción viral (20,3 días (IQR, 15,2-24. 8 d) frente a 19,4 días (IQR, 11,5-28,3 d), $P = 0,669$) se prolongaron, mientras que el tiempo de la fiebre (9,5 días (IQR, 6,5-12,2 d) frente a 10,2 días (IQR, 6,8-14 d), $P = 0,28$) se acortó, sin embargo todos estos datos no revelaron diferencias estadísticamente significativas." (Yuan et al., 2020).

En un metanálisis de Yang et al. (2020) de estudios con alto riesgo de sesgo se encontró que el usar corticosteroides se asociaba con una mortalidad más alta en pacientes con SARS-CoV y MERS "en este meta-análisis se incluyeron un total de 5270 pacientes de 15 estudios. El resultado indicó que los

pacientes críticos tenían más probabilidades de requerir tratamiento con corticosteroides (cociente de riesgos [CR] = 1,56; intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,28-1,90; $p < 0,001$). Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides se asoció con una mayor mortalidad (RR = 2,11; IC del 95% = 1,13-3,94; $p = 0,019$), una mayor duración de la estancia (diferencia de medias ponderada [DMP] = 6,31; IC del 95% = 5,26-7,37; $p < 0,001$), una mayor tasa de infección bacteriana (RR = 2. 08, IC 95% = 1.54-2.81, $P < 0.001$), y la hipocaliemia (RR = 2.21, IC 95% = 1.07-4.55, $P = 0.032$) pero no la hiperglucemia (RR = 1.37, IC 95% = 0.68-2.76, $P = 0.376$) o la hipocalcemia (RR = 1.35, IC 95% = 0.77-2.37, $P = 0.302$).” (Yang et al. 2020).

Imagen 1. Resultados sobre mortalidad y uso de corticosteroides en SARS-CoV y MERS-CoV.



Fuente: Yang et al. (2020).

Hallazgos / Respuesta a Interrogante

A la pregunta ¿Cuál es la evidencia sobre el uso de dexametasona en pacientes con diagnóstico de COVID-19?

En el Recovery trial, Horby et al. (2020) concluyen que la dexametasona es de utilidad en los pacientes que tienen diagnóstico de COVID-19 y con soporte de oxígeno hospitalizados. En el estudio señalan que “ la Evaluación Aleatoria del tratamiento con COVID-19 (RECOVERY) es un ensayo aleatorio, controlado, de etiqueta abierta, adaptable y de plataforma que compara una gama de posibles tratamientos con la atención habitual en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se informan los

resultados preliminares de la comparación de la dexametasona 6 mg administrada una vez al día durante un máximo de diez días con el cuidado habitual solamente. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días. Resultados: 2104 pacientes asignados al azar a recibir dexametasona fueron comparados con 4321 pacientes asignados simultáneamente a la atención habitual. En general, 482 (22,9%) pacientes asignados a la dexametasona y 1110 (25.7%) pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días (cociente de tasas ajustadas por edad [RR] 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,74 a 0,92; $p < 0,001$). Se encontró una tendencia a mayor beneficio en pacientes que recibían ventilación mecánica. La mortalidad fue menor en el grupo con dexametasona que en el grupo control entre pacientes con ventilación mecánica (29.3% vs 41.4%, RR 0.64, IC 95% 0.51-0.81) y entre pacientes recibiendo oxígeno sin ventilación mecánica (23.3% vs 26.2%, RR 0.82, IC 0.72-0.94). No hubo beneficio en mortalidad (y el resultado es consistente con posible daño) entre pacientes que no recibían oxígeno suplementario (17.8% vs 14.0%, RR 1.19, IC 0.91-1.55). Debe anotarse que en el Reino Unido, donde se llevó a cabo el estudio, se recomienda oxígeno suplementario cuando la oximetría de pulso es menor de 92-94%. Los pacientes que recibieron ventilación mecánica en el momento de la aleatorización eran en promedio 10 años más jóvenes que los que no recibieron soporte respiratorio y tenían síntomas durante 7 días más. Los pacientes con mayor duración de síntomas tuvieron mayor beneficio de mortalidad al recibir dexametasona, y los pacientes con síntomas de al menos 7 días (cuando el daño pulmonar inflamatorio es más probable) obtuvieron disminución de mortalidad, pero no se observó beneficio en pacientes con síntomas de menor duración. El estudio tiene algunas limitaciones, incluyendo el hecho de que los pacientes y el personal de atención conocían la asignación del tratamiento. El 18% de los pacientes reclutados debió excluirse del estudio por falta de disponibilidad de dexametasona o porque el médico a cargo consideraba que los corticoides estaban definitivamente indicados o contraindicados. Conclusiones: En los pacientes hospitalizados con COVID-19, la dexametasona redujo la mortalidad a los 28 días entre los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno, pero no entre los pacientes que no recibieron asistencia respiratoria.” (Horby et al., 2020).

En la tabla 1 Las características de la población y el nivel de apoyo recibido en el Recovery Trial.

Table 1: Baseline characteristics by randomized allocation and level of respiratory support received

	Treatment allocation		Respiratory support received at randomization		
	Dexamethasone (n=2104)	Usual care (n=4321)	No oxygen received (n=1535)	Oxygen only (n=3883)	Invasive mechanical ventilation (n=1007)
Age, years					
<70	66.9 (15.4)	65.8 (15.8)	69.3 (17.6)	66.7 (15.3)	59.0 (11.5)
≥70 to <80	1142 (54%)	2506 (58%)	660 (43%)	2149 (55%)	839 (83%)
≥80	467 (22%)	860 (20%)	338 (22%)	837 (22%)	152 (15%)
	495 (24%)	955 (22%)	537 (35%)	897 (23%)	16 (2%)
Sex					
Male	1338 (64%)	2750 (64%)	892 (58%)	2462 (63%)	734 (73%)
Female*	766 (36%)	1571 (36%)	643 (42%)	1421 (37%)	273 (27%)
Number of days since symptom onset	8 (5-13)	9 (5-13)	6 (3-10)	9 (5-12)	13 (8-18)
Respiratory support received					
No oxygen received	501 (24%)	1034 (24%)	1535 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Oxygen only	1279 (61%)	2604 (60%)	0 (0%)	3883 (100%)	0 (0%)
Invasive mechanical ventilation	324 (15%)	683 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	1007 (100%)
Previous diseases					
Diabetes	521 (25%)	1025 (24%)	342 (22%)	950 (24%)	254 (25%)
Heart disease	586 (28%)	1171 (27%)	519 (34%)	1074 (28%)	164 (16%)
Chronic lung disease	415 (20%)	931 (22%)	351 (23%)	883 (23%)	112 (11%)
Tuberculosis	6 (<0.5%)	19 (<0.5%)	8 (1%)	11 (<0.5%)	6 (1%)
HIV	12 (1%)	20 (<0.5%)	5 (<0.5%)	21 (1%)	6 (1%)
Severe liver disease	37 (2%)	82 (2%)	32 (2%)	72 (2%)	15 (1%)
Severe kidney impairment	167 (8%)	358 (8%)	120 (8%)	253 (7%)	152 (15%)
Any of the above	1174 (56%)	2417 (56%)	911 (59%)	2175 (56%)	505 (50%)
SARS-Cov-2 test result†					
Positive	1702 (81%)	3553 (82%)	1198 (78%)	3144 (81%)	913 (91%)
Negative	213 (10%)	397 (9%)	182 (12%)	398 (10%)	30 (3%)
Test result not yet known‡	189 (9%)	371 (9%)	155 (10%)	341 (9%)	64 (6%)

Fuente: tomado Horby et al. (2020). Recovery Trial.

En la tabla 2 se observan los efectos de suministrar dexametasona sobre la mortalidad, el egreso hospitalario y recibir ventilación mecánica o morir.

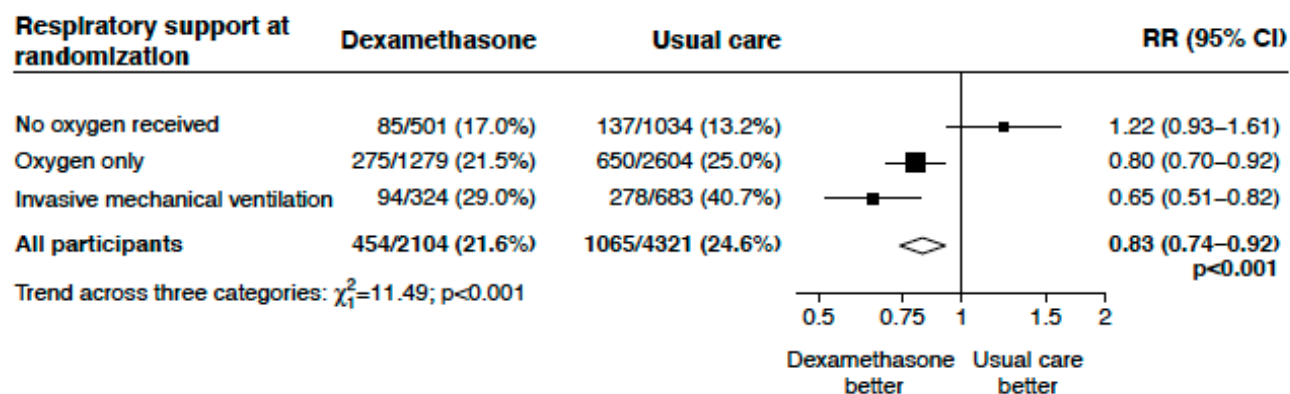
Table 2: Effect of allocation to dexamethasone on main study outcomes

	Treatment allocation		RR (95% CI)	p-value
	Dexamethasone (n=2104)	Usual care (n=4321)		
Primary outcome:				
28-day mortality	454 (21.6%)	1065 (24.6%)	0.83 (0.74-0.92)	<0.001
Secondary outcomes:				
Discharged from hospital within 28 days	1360 (64.6%)	2639 (61.1%)	1.11 (1.04-1.19)	0.002
Receipt of invasive mechanical ventilation or death*	425/1780 (23.9%)	939/3638 (25.8%)	0.91 (0.82-1.00)	0.049
Invasive mechanical ventilation	92/1780 (5.2%)	258/3638 (7.1%)	0.76 (0.61-0.96)	0.021
Death	360/1780 (20.2%)	787/3638 (21.6%)	0.91 (0.82-1.01)	0.07

Fuente: tomado Horby et al. (2020). Recovery Trial.

En la figura 2 se visualiza el efecto de la dexametasona en la mortalidad a los 28 días por nivel soporte respiratorio recibido.

Figure 2: Effect of allocation to dexamethasone on 28-day mortality by level of respiratory support received at randomization



Fuente: tomado Horby et al. (2020). Recovery Trial

Estudios clínicos en Curso

Los estudios clínicos en curso están resumidos en la tabla 3, todos sin resultados preliminares aún en la fecha de revisión.

Tabla 3. Estudios clínicos en curso registrados en Clinical Trials.

Titulo	Condiciones	Intervenciones	Ubicación
Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients With ARDS Caused by COVID-19	Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by COVID-19	Drug: Dexamethasone	España
Dexamethasone Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by COVID-19	Respiratory Distress Syndrome, Adult COVID-19	Drug: Dexamethasone and Hydroxychloroquine Drug: Hydroxychloroquine	Reanimation adulte. Hopital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France
Dexamethasone for COVID-19 Related ARDS: a Multicenter, Randomized Clinical Trial	Respiratory Distress Syndrome, Adult Covid-19	Drug: Dexamethasone	CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas), Caba, Argentina
Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in ICU Patients With Covid-19 Pneumonia	Acute Hypoxemic Respiratory Failure COVID-19	Drug: Dexamethasone injection Drug: placebo Procedure: conventional oxygen Procedure: CPAP Procedure: HFNO Procedure: mechanical ventilation	Hopital Bichat - Aphp, Paris, France
Targeted Steroids for ARDS Due to COVID-19 Pneumonia: A Pilot Randomized Clinical Trial	COVID-19 ARDS	Drug: Dexamethasone injection Drug: Placebos	
NA-83, Atazanavir and Dexamethasone Combination Therapy for the Treatment of COVID-19 Infection	Coronavirus Infection Severe Acute Respiratory Infection Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Drug: Drug: NA-831 Combination Product: NA-831 and Atazanavir Combination Product: NA-831 and Dexamethasone Combination Product: Atazanavir and Dexamethasone	Coronavirus Research Institute, Sunnyvale, California, United States
COVID-19-associated ARDS Treated With Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil III	Coronavirus Infection Pneumonia, Viral Acute Respiratory Distress Syndrome	Drug: Dexamethasone	Brasil
Short Term Corticosteroids in SARS-CoV2 Patients	Corticosteroids Covid19 SARS-CoV 2 Steroids Dexamethasone	Drug: Dexamethasone	The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island, United States
Evaluating AVM0703 for Treatment of COVID-19	COVID-19	Drug: AVM0703 Drug: Placebo Drug: hydrocortisone	
Treatment of Coronavirus COVID-19 Pneumonia (Pathogen SARS-CoV-2) With Cryopreserved Allogeneic P_MMSCs and UC-MMSCs	COVID-19 Pneumonia	Procedure: Placenta-Derived MMSCs	
IVERMECTIN Aspirin Dexametasone and Enoxaparin as Treatment of Covid 19	Severe Acute Respiratory Syndrome Ventilation Pneumonitis	Drug: Ivermectin 5 MG/ML	Hospital Eurnekian, Buenos Aires, Argentina
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy	Severe Acute Respiratory Syndrome	Drug: Lopinavir-Ritonavir Drug: Corticosteroid Drug: Hydroxychloroquine Drug: Azithromycin Biological: Convalescent plasma Drug: Tocilizumab	Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom

Fuente: consulta en clinical trials.gov (2020)

Posiciones de Organismo profesionales

En una búsqueda dirigida a cuerpos profesionales y centros de referencia cuyos hallazgos se resumen en la tabla 4.

La posición mayoritaria es usar dexametasona únicamente en pacientes hospitalizados que requieran oxígeno con diagnóstico confirmado de COVID-19.

Tabla 4. Posiciones de algunos organismos de salud.

Instituto/Organización	Dexametasona en COVID-19
National Institutes of Health (NIH) (USA)	El Panel de Guías de Tratamiento de COVID-19 recomienda el uso de dexametasona (a una dosis de 6 mg por día durante un máximo de 10 días) en pacientes con COVID-19 que están ventilados mecánicamente (AI) y en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario pero que no están ventilados mecánicamente (BI). El Panel recomienda que no se utilice dexametasona en los pacientes con COVID-19 que no requieren oxígeno suplementario (AI). (NIH, 2020)
Organización Mundial de la Salud (OMS)	La dexametasona es un corticosteroide utilizado en gran variedad de afecciones por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. En el ensayo clínico nacional RECOVERY del Reino Unido, se probó en pacientes hospitalizados con COVID-19 y se observó que aporta beneficios a enfermos en estado crítico. Según las conclusiones preliminares enviadas a la OMS (y ahora disponibles en preimpresión), el tratamiento con dexametasona reduce en alrededor de una tercera parte la mortalidad de los pacientes conectados a respiradores y en torno a una quinta parte la de los pacientes que solo necesitan oxígeno (OMS, 2020)
L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)	Sobre la base de la publicación previa de los resultados preliminares de una ECA abierto, no revisada por pares, el estado actual de los conocimientos científicos es alentador y sugiere que el uso de esta droga, en comparación con la atención estándar, podría reducir la mortalidad de los pacientes hospitalizados con necesidades de oxigenoterapia de COVID-19. La dexametasona en dosis bajas (6 mg EID) oral o intravenosa durante 10 días redujo la mortalidad en aproximadamente un tercio en los pacientes ventilados mecánicamente (cociente de tasas: 0,65 [IC del 95%: 0,51; 0,82]; valor de $p < 0,001$) y en un quinto en los pacientes que recibieron oxígeno solo (cociente de tasas: 0,80 [IC del 95%: 0,70; 0,92]; valor de $p = 0,002$). No hay diferencia entre el grupo de dexametasona y la atención estándar de los pacientes sin necesidad de asistencia respiratoria (cociente de tasas: 1,22 [IC del 95%: 0,93; 1,61]; valor $p = 0,14$). Los autores señalaron que, en base a estos resultados, se salvaría una vida tratando a 8 pacientes con ventilación mecánica o a 25 pacientes con oxígeno con dexametasona [Nivel preliminar de evidencia científica: moderado]. El estado actual de los conocimientos científicos es insuficiente para evaluar la seguridad de la dexametasona en los pacientes de COVID-19 cuya condición médica no requiere hospitalización [Nivel preliminar de evidencia científica: insuficiente]. (INESSS, 2020)
Consenso Chino de expertos sobre COVID-19	Indicaciones de uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 (las siguientes 4 condiciones deben cumplirse al mismo tiempo): 1) Adultos (edad ≥ 18 años de edad); 2) Pacientes diagnosticados con una nueva infección por coronavirus confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o anticuerpos séricos; 3) Se presentan síntomas (incluidos fiebre, tos u otros síntomas de infección relacionados) En un plazo de 10 días, las imágenes confirmaron la neumonía y progresaron rápidamente; 4) En estado de reposo no oxigenado, la saturación de oxígeno en la sangre del paciente (SPO ₂) $\leq 93\%$ o la falta de aliento (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min) u oxígeno El índice combinado es ≤ 300 mmHg. (Zhao et al., 2020).

Fuente: elaboración propia a partir de datos de los centros. Para NIH La clasificación de las recomendaciones: A = Fuerte; B = Moderada; C = Opcional. Y también para NIH Clasificación de las pruebas: I = Uno o más ensayos aleatorios con resultados clínicos y/o criterios de valoración de laboratorio validados; II = Uno o más ensayos no aleatorios bien diseñados o estudios de cohortes de observación; III = Opinión de expertos

Aspectos farmacológicos de la dexametasona a considerar en la planeación de su uso

Johnson et al. (2020) señalan sobre la dexametasona que el efecto adverso más frecuentemente comunicado por los pacientes es la presencia de insomnio después de su uso. Y que algunos otros efectos adversos frecuentes comunicados por los pacientes incluyen acné, indigestión, aumento de peso, aumento del apetito, anorexia, náuseas, vómitos, acné, agitación y depresión. Asimismo se ha informado de supresión suprarrenal, arritmias, cambios espermatogénicos, glaucoma, hipocaliemia, edema pulmonar, pseudotumor cerebri, y aumento de la presión intracraneal (Polderman et al., 2019).

Hay varias contraindicaciones sobre el uso de la dexametasona que se deben tener en cuenta en la planeación de su prescripción “el uso de dexametasona está contraindicado si los pacientes tienen infecciones micóticas sistémicas, hipersensibilidad a la dexametasona o paludismo cerebral. Otra contraindicación es la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas durante el uso de la dexametasona, ya que el sistema inmunológico se está suprimiendo y no se parece en nada a la forma de una respuesta inmunológica lo suficientemente fuerte que pone en riesgo al paciente.

En los pacientes con cirrosis, diverticulitis, miastenia grave, insuficiencia renal o enfermedades ulcerosas como la úlcera péptica o la colitis ulcerosa, es importante actuar con cautela al recetar dexametasona. Entre las recomendaciones figura el uso prudente de la dexametasona durante el embarazo, ya que hay un mayor riesgo de que se produzcan formaciones de hendiduras orales. La experiencia clínica ha demostrado que las dosis grandes pueden aumentar la presión arterial. En los pacientes con infarto de miocardio reciente, se aconseja proceder con cautela, ya que se ha informado de un aumento de la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo con el uso de dexametasona. La supresión del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (eje HPA) se produce con el uso, por lo que no se recomienda la retirada rápida de la dexametasona. Es importante aumentar y/o disminuir gradualmente cualquier corticoesteroide debido a su efecto en el eje HPA. Las enfermedades latentes como las infecciones fúngicas (Cándida, Cryptococcus, Pneumocystis), parasitarias (Toxoplasmosis, Amebiasis, Strongyloides) y bacterianas (Mycobacterium, Nocardia) pueden activarse debido a la supresión del sistema inmunológico. El uso de esteroides puede inhibir la formación de huesos y puede conducir a la formación de osteoporosis. Hay que tener cuidado al recetar dexametasona a las poblaciones con mayor riesgo de osteoporosis.” (Johnson et al., 2020).

Para la dexametasona se han descrito interacciones farmacológicas como son:

Efecto disminuido por la administración conjunta con: fenitoína, fenobarbital, adrenalina, rifampicina, efedrina, carbamazepina, aminoglutemida, primidona (AEPED, 2016)

Efecto aumentado con: estrógenos, antifúngicos azólicos, bloqueantes de los canales de calcio, fosaprepitant. (AEPED, 2016)

Reduce efecto de albendazol, isoniazida, somatotropina, antidiabéticos. (AEPED, 2016)

Potencia la hipocaliemia de: diuréticos y glucósidos cardiacos. (AEPED, 2016)

Aumenta la toxicidad de inhibidores de acetilcolinesterasa. (AEPED, 2016)

Aumenta el riesgo de hipocaliemia con anfotericina B o diuréticos del asa. Se debe monitorizar estrechamente la terapia. (AEPED, 2016)

Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva con AINES, salicilatos e indometacina. (AEPED, 2016)

Prolonga la relajación muscular de los relajantes musculares no despolarizantes. (AEPED, 2016)

Disminuye el nivel en sangre de praziquantel, apixiban, aripiprazol, boceprevir, bosutinib, inhibidores de tirosin kinasa, brentuximab vedotin, caspofungina. Habrá que valorar la administración de dosis superiores y monitorizar estrechamente la terapia. (AEPED, 2016)

Los corticoides incrementan los niveles de metabolito activo de la ifosfamida. (AEPED, 2016)

La dexametasona puede potenciar el efecto trombogénico de la lenalidomida y el efecto inmunosupresor de la leflunomida. (AEPED, 2016)

Los niveles de ciclosporina se ven alterados por la dexametasona. Es preciso monitorizarla estrechamente. (AEPED, 2016)

Disminuye su absorción en presencia de antiácidos. Se recomienda separar su administración al menos 2 horas. (AEPED, 2016)

La asparraginas aumenta las concentraciones de dexametasona, al interferir en su metabolismo. (AEPED, 2016)

La dexametasona disminuye el efecto del calcitriol. (AEPED, 2016)

Disminuye el efecto antineoplásico de aldesleukina. Se debe evitar la combinación. (AEPED, 2016)

Debido a su efecto inmunosupresor, la dexametasona disminuye el efecto terapéutico de la BCG. (AEPED, 2016)

Conclusiones / Recomendaciones generales:

El uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 diagnosticado está restringido en cuanto a su uso, sólo se debe usar en pacientes hospitalizados y que estén en manejo con oxigenoterapia.

El uso de la dexametasona requiere una planeación cuidadosa de la atención integral del paciente incluyendo antecedentes y medicamentos que se formulan de manera conjunta.

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

El uso de la dexametasona en pacientes con COVID-19 diagnosticado debe adherirse a las guías de manejo institucionales.

El uso de la dexametasona en pacientes con COVID-19 es exclusivo intrahospitalario.

Se recomienda el uso de dexametasona a una dosis de 6 mg intravenoso o por vía oral por día durante un máximo de 10 días en pacientes adultos con COVID-19 que están ventilados mecánicamente.

Se recomienda el uso de dexametasona a una dosis de 6 mg intravenoso o por vía oral por día durante un máximo de 10 días en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario debido a trastorno de oxigenación documentado, con más de 7 días de evolución de síntomas, y que se consideran con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria.

Antes de prescribir dexametasona, deben evaluarse de manera individualizada los riesgos y contraindicaciones para su uso, y considerar el uso de desparasitación con ivermectina. Durante su uso debe vigilarse la posibilidad de efectos indeseados de los corticoides.

En menores de 18 años con COVID-19 se puede usar la dexametasona en pacientes ventilados, se sugiere una evaluación individual de la pertinencia para los menores que requieren oxígeno suplementario debido a trastorno de oxigenación documentado.

De acuerdo con el NIH (2020) “No se sabe si otros corticoesteroides (por ejemplo, la prednisona, la metilprednisolona o la hidrocortisona) tienen un beneficio similar al de la dexametasona. Las equivalencias de dosis diaria total de dexametasona 6 mg son 40 mg de prednisona, 32 mg de metilprednisolona y 160 mg de hidrocortisona. La dexametasona, un glucocorticoide de acción prolongada con un período de semidesintegración de 36 a 72 horas, se administra una vez al día; la prednisona y la metilprednisolona, ambos agentes de acción intermedia con períodos de semidesintegración de 12 a 36 horas, pueden administrarse una vez al día o en dos dosis divididas diariamente; la hidrocortisona, un glucocorticoide de acción corta con un período de semidesintegración de 8 a 12 horas, se administra generalmente en dos a cuatro dosis divididas diariamente.” (NIH, 2020).

Recomendaciones para comunidad:

La dexametasona es un medicamento que puede causar graves problemas de salud en los pacientes con COVID-19, su uso es únicamente bajo orden médica y mientras el paciente permanezca hospitalizado.

Búsquedas ejecutadas

((("dexamethason"[All Fields] OR "dexamethasone"[MeSH Terms]) OR "dexamethasone"[All Fields] OR "dexamethasone s"[All Fields]) OR "dexamethasones"[All Fields]) AND (((((((("covid 19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication])))

((((((("adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR ("adrenal"[All Fields] AND "cortex"[All Fields]) AND "hormones"[All Fields])) OR "adrenal cortex hormones"[All Fields]) OR "corticosteroid"[All Fields]) OR "corticosteroids"[All Fields]) OR "corticosteroidal"[All Fields]) OR "corticosteroide"[All Fields]) OR "corticosteroides"[All Fields]) AND (((((((("covid 19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication])))

Bibliografía

1. Bennett, P. N., Brown, M. J., & Sharma, P. (2012). Clinical pharmacology (11th ed. /). Churchill Livingstone.
2. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (AEPED). Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-2464. . Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/dexametasona>. Consultado el 13/07/2020.
3. Ferner R., DeVito N., Aronson J. (2020). Center for Evidence-Based Medicine. Oxford. Dexamethasone updated 26 June 2020. <https://www.cebm.net/covid-19/dexamethasone/>
4. Horby P., Shen W., Emberson J., Mafham M., Bell J., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Andrew Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L., Faust S., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie K., Haynes R., Landray M., (2020). Recovery collaborative group. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. Versión preimpresión consultada el 6 de julio de 2020 en <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.full.pdf>
5. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of

- medicine, 10.1056/NEJMoa2021436. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
6. Johnson DB, Lopez MJ, Kelley B. Dexamethasone. [Updated 2020 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/>
 7. Kolilekas, L., Loverdos, K., Giannakaki, S., Vlassi, L., Levounets, A., Zervas, E., & Gaga, M. (2020). Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"? . Journal of medical virology, 10.1002/jmv.26165. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.26165>
 8. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2020). Réponse rapide INESSS - COVID-19 et dexaméthasone 2 Juillet 2020. Consultado el 11 de julio de 2014 en https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Dexamethasone.pdf
 9. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England), 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 10. National Institutes of Health (NIH). (2020). The National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel Provides Recommendations for Dexamethasone in Patients with COVID-19 Updated 25 June 2020. Consultado el 10 de Julio de 2020 en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>
 11. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). Preguntas y respuestas sobre la dexametasona y la COVID-19. Consultado el 11 de Julio de 2020 en <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19>
 12. Polderman, J., Farhang-Razi, V., van Dieren, S., Kranke, P., DeVries, J. H., Hollmann, M. W., Preckel, B., & Hermanides, J. (2019). Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients - an abridged Cochrane systematic review. Anaesthesia, 74(7), 929–939. <https://doi.org/10.1111/anae.14610>
 13. Simjian, T., Muskens, I. S., Lamba, N., Yunusa, I., Wong, K., Veronneau, R., Kronenburg, A., Brouwers, H. B., Smith, T. R., Mekary, R. A., & Broekman, M. (2018). Dexamethasone Administration and Mortality in Patients with Brain Abscess: A Systematic Review and Meta-Analysis. World neurosurgery, 115, 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.130>
 14. So, C., Ro, S., Murakami, M., Imai, R., & Jinta, T. (2020). High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series. Respirology case reports, 8(6), e00596. <https://doi.org/10.1002/rcr2.596>
 15. Solinas, C., Perra, L., Aiello, M., Migliori, E., & Petrosillo, N. (2020). A critical evaluation of glucocorticoids in the management of severe COVID-19. Cytokine & growth factor reviews, S1359-6101(20)30161-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.012>
suplementos consultados en <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/suppl/2020/06/22/2020.06.22.20137273.DC1/2020.06.22.20137273-1.pdf>

16. Villar, J., Ferrando, C., Martínez, D., Ambrós, A., Muñoz, T., Soler, J. A., Aguilar, G., Alba, F., González-Higueras, E., Conesa, L. A., Martín-Rodríguez, C., Díaz-Domínguez, F. J., Serna-Grande, P., Rivas, R., Ferreres, J., Belda, J., Capilla, L., Tallet, A., Añón, J. M., Fernández, R. L., ... dexamethasone in ARDS network (2020). Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(3), 267–276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)
17. Waller, D., & Sampson, A. P. (2018). *Medical pharmacology & therapeutics* (Fifth). Elsevier.
18. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 1–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
19. Yang, Z., Liu, J., Zhou, Y., Zhao, X., Zhao, Q., & Liu, J. (2020). The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(1), e13–e20. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>
20. Yuan, M., Xu, X., Xia, D., Tao, Z., Yin, W., Tan, W., Hu, Y., & Song, C. (2020). Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis. *Shock* (Augusta, Ga.), 10.1097/SHK.0000000000001574. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001574>
21. Zhao, J. P., Hu, Y., Du, R. H., Chen, Z. S., Jin, Y., Zhou, M., Zhang, J., Qu, J. M., & Cao, B. (2020). Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43(3), 183–184. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>