



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

Dexametasona y corticoesteroides en general para COVID-19:

¿Una terapia prometedora?

22 de junio de 2020

Introducción

En los últimos días se ha difundido ampliamente, tanto en los medios de comunicación como en las redes sociales, información sobre el uso de corticoesteroides en COVID-19. Desde la Red CIMLAC se analizaron los datos disponibles hasta el momento, con el fin de entregar recomendaciones en base a la evidencia actual.

Ideas claves

Hasta el momento respecto al uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 se destaca lo siguiente:

- La mayor evidencia hasta ahora proviene del ensayo clínico Recovery (aún sin publicar), los resultados preliminares muestran que, en pacientes hospitalizados en estado crítico, la dexametasona redujo las muertes en 1/3 en pacientes ventilados y en 1/5 en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente.
- No se encontró evidencia de beneficio en pacientes hospitalizados que no requerían oxígeno y los resultados son consistentes con posibles daños en este grupo.
- Para realizar recomendaciones a favor o en contra del uso de dexametasona, aconsejamos aguardar la difusión de los datos completos mediante su publicación, luego de pasar por la revisión por pares.
- Dado que su uso resulta solo de utilidad en quienes reciben oxígeno o ventilación, es necesario desaconsejar categóricamente su uso en personas con casos leves de COVID-19, y en la población general por fuera de las indicaciones aprobadas.

Antecedentes del uso de corticoides en el Síndrome Respiratorio Agudo Severo en infecciones neumónicas virales

En base a la eficacia que mostraron los corticoesteroides en el tratamiento de la Bronquiolitis Obliterante Neumonía Organizada (BOOP), se ha propuesto que su administración podría ser de utilidad en la reducción de las complicaciones del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en el adulto, presente en los brotes de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)-CoV y el Síndrome Respiratorio Agudo del Medio Oriente (MERS)-CoV; sin embargo, la evidencia existente es insuficiente y controversial en el tratamiento de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 que cursa con un cuadro severo de dificultad respiratoria (1-4).



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

En un documento publicado en mayo por la Organización Mundial de la Salud (OMS), no se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos en el tratamiento de neumonía viral de manera rutinaria, es decir, fuera de estudios clínicos. En el mismo, se describen los resultados de una revisión sistemática de corticoesteroides (5) en pacientes con SARS que determinó la presencia de posibles daños como necrosis avascular, psicosis, diabetes y depuración viral retardada sin beneficio sobre la supervivencia. Así mismo, el documento menciona los resultados de una revisión sistemática en pacientes con influenza, que incluyó un estudio clínico con un escaso número de participantes y estudios observacionales considerados de calidad baja a muy baja, con una limitación importante, dado que las indicaciones para el tratamiento con corticoesteroides no se especificaron completamente en muchos de ellos. Los autores informan un mayor riesgo de mortalidad y sobreinfecciones secundarias al uso de corticoesteroides. Sin embargo, no estaba claro si los pacientes con gripe más grave habían sido seleccionados para recibir tratamiento con esteroides. Por consiguiente, no se pudo determinar si el tratamiento adicional con esteroides en los pacientes con gripe es realmente perjudicial o no (1, 5, 6, 7, 8).

Además, Arabi et al. en la revisión narrativa del 2020 (9) en pacientes con infección viral respiratoria severa, evaluó los datos sobre el uso de corticoesteroides, y determinó que, en la gran mayoría, éstos provienen de estudios observacionales. Varios estudios demostraron la asociación del uso de corticoesteroides con mayor mortalidad, infección bacteriana y fúngica, y aparición de resistencia antivírica en la neumonía asociada a la gripe o síndrome de dificultad respiratoria aguda. En un estudio incluido en la revisión, (n = 607) en el que se tuvieron en cuenta los factores de confusión, no se encontró ninguna influencia de los corticoesteroides en la mortalidad por la gripe (9).

Por otro lado, hay estudios publicados que reportan mejoría de los pacientes con otros tipos de SARS en los que se utilizaron corticoesteroides como hidrocortisona, metilprednisolona y prednisona administrados en dosis medias-bajas. Los regímenes de dosificación reportados son variables, pero en general se observan dos; los que se aplicaron de manera temprana una vez diagnosticada la enfermedad y los que se administraron en forma de pulsos (en algunos se hace referencia a una terapia de rescate) una vez que los pacientes presentaron alguna o todas de las siguientes manifestaciones: compromiso bilateral en la radiografía de tórax, fiebre persistente y dificultad respiratoria (1, 10, 11, 12, 13). Uno de estos estudios concluye que es difícil hacer recomendaciones claras sobre el momento preciso en el que se deben emplear corticoesteroides debido a que, además de su efecto inmunosupresor, el cual puede retardar la depuración viral, existe la preocupación sobre la posible complicación por infecciones, así como necrosis avascular y psicosis asociada al uso de esteroides (14).

Así, Russel et al. en una revisión de febrero del 2020 sobre el uso previo de corticoides sistémicos en otros coronavirus concluyó que éstos no debieran ser usados para el tratamiento de la lesión pulmonar inducida por SARS-CoV-2 o el shock, fuera de un ensayo clínico (15).

Elementos fisiopatológicos que podrían explicar la utilidad de los corticoesteroides en la COVID-19

En general, se sabe que la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, en parte, son causados por las respuestas inmunológicas del huésped. En este



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamerica y el Caribe

sentido, los corticoesteroides suprimen la inflamación pulmonar, pero, por otro lado, también inhiben las respuestas inmunológicas y la eliminación de patógenos. Se ha observado que en las infecciones virales tipo SARS y gripe, la inflamación sistémica determina desenlaces negativos. Se ha descrito que la histología pulmonar, tanto en las infecciones por SARS como por MERS, muestra inflamación y daño alveolar difuso, con hemofagocitosis, por lo que se esperaría que el uso con corticoides tenga un papel relevante en la supresión de la inflamación pulmonar (5).

Más recientemente, de acuerdo con la propuesta teórica de tres fases clínicas de la enfermedad SARS-CoV-2 (ver figura 1) para unificar la evaluación y tratamiento de ésta, sugiere que en la Fase I, o fase inicial de la enfermedad, el tratamiento debe ser dirigido al alivio sintomático, donde puede ser viable la terapia antiviral; en la Fase II, hay establecimiento de la enfermedad a nivel pulmonar que involucra multiplicación viral e inflamación localizada en los pulmones, por lo que es necesaria la hospitalización para vigilancia estrecha, se requieren medidas de soporte y la administración de antivirales. En la etapa temprana de la Fase II (IIa) es decir, aquella que cursa sin hipoxia, se sugiere evitar la administración de esteroides; sin embargo, en la fase IIb (con hipoxia) en la que los pacientes podrían requerir ventilación mecánica, se cree el uso de terapia antiinflamatoria con corticoesteroides puede ser utilizada, siempre y cuando se usen juiciosamente (16, 17).

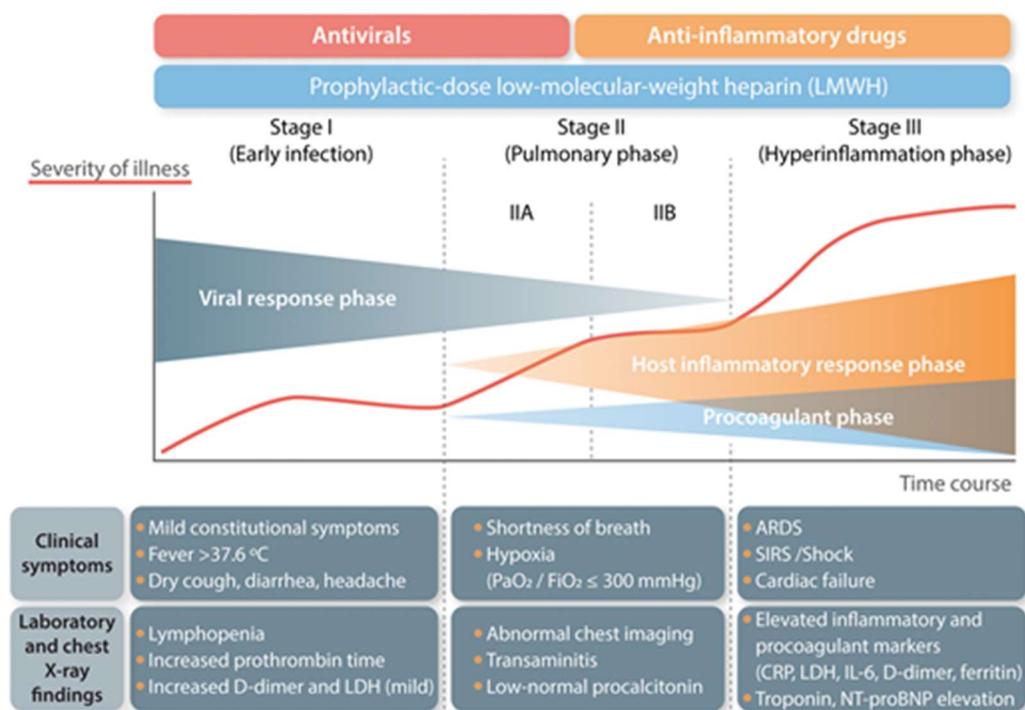


Figura 1. Estados clínicos de la enfermedad SARS-CoV-2 (Tomado de Pericás J. M. et al. (17)

Finalmente, en la Fase III o severa, caracterizada por el síndrome de hiperinflamación extra-pulmonar sistémica y elevación de biomarcadores y citocinas inflamatorias, la terapia inmunomoduladora podría ser útil para reducir la inflamación sistémica y evitar la disfunción multiorgánica con mayor respuesta pro-coagulante, shock y falla cardíaca, por lo que, en esta fase, el uso de corticoesteroides podría justificarse en combinación con el uso de inhibidores de las citocinas (16, 17).

Estas fases clínicas, previamente se habían documentado histopatológicamente para el SARS, en varios estudios postmortem donde, en función de los días a partir del inicio de la sintomatología, se describe una fase exudativa con daño alveolar difuso (DAD), con edema



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

pulmonar pronunciado y formación de membrana hialina (menos de diez días) y seguido de una fase proliferativa con infiltrado celular que incluye macrófagos (10 días o más), y otra de fibrosis final. En los pacientes con SARS mortal, hay un incremento importante de macrófagos en los alvéolos y en el intersticio pulmonar, lo que provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias, cuya desregulación determina hemofagocitosis en el pulmón. De esta manera, a partir de estos datos histopatológicos, se postula que la intervención con esteroides podría modular la respuesta de las citoquinas y evitar un resultado fatal (18, 19).

Evidencia de estudios clínicos sobre el uso de corticoesteroides en la COVID-19

Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico en una red de 17 unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales universitarios de toda España, publicado en marzo de 2020, en pacientes con SDRA, incluyó a 277 pacientes; aleatoriamente, 139 fueron asignados al grupo de dexametasona y 138, al grupo control (20). El resultado principal del estudio fue el número de días que el paciente permanecía vivo y sin ventilador, desde el día de su aleatorización al día 28. Para los pacientes del grupo de dexametasona, el número medio de días fue mayor que el del grupo control (diferencia entre grupos 4,8 días [IC 95% 2,57 a 7,03]; $p < 0,0001$). El segundo resultado medido, correspondió a todas las causas de muerte a los 60 días de aleatorización, observándose que 29 (21%) pacientes en el grupo de dexametasona y 50 (36%) pacientes del grupo control habían muerto (diferencia entre grupos -15,3% [IC 95% -25,9 a -4,9]; $p = 0,0047$). Los autores concluyeron que la administración temprana de dexametasona podría reducir la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con SDRA de moderado a severo establecido, sin diferencia significativa en la proporción de eventos adversos en ambos grupos (20).

Por otra parte, una revisión sistemática publicada en mayo de 2020 señala que los corticoesteroides pueden reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 y SDRA, pero que en los pacientes con COVID-19 grave sin SDRA, la evidencia sobre el beneficio era inconsistente y de muy baja calidad (21).

El 16 de junio de 2020, a través de un comunicado de prensa, se dieron a conocer algunos resultados preliminares del ensayo RECOVERY. Este ensayo iniciado en marzo del presente año, incluye seis ramas de tratamiento, siendo uno de los ensayos aleatorizados y controlados más grandes del mundo para tratamientos de COVID-19. Actualmente, incluye a 11.500 pacientes (22).

De acuerdo a la información difundida por los investigadores, la rama de dexametasona incluyó a 2.104 pacientes asignados al azar a dexametasona 6 mg una vez al día (por vía oral o IV) durante diez días y en comparación con 4.321 pacientes asignados al azar al tratamiento estándar. La dexametasona redujo las muertes en 1/3 en pacientes ventilados (relación de frecuencia 0,65, IC del 95%: 0,48 a 0,88, $p = 0,0003$), y en 1/5 en otros pacientes que recibieron oxígeno solamente (relación de frecuencia 0,80, IC del 95%: 0,67 a 0,96, $p = 0,0021$). No se encontró ningún beneficio en aquellos pacientes que no necesitaban asistencia respiratoria (razón de frecuencia 1,22; IC del 95%: 0,86 a 1,75, $p = 0,14$), los autores mencionan que los resultados son consistentes con posibles daños en este grupo. En general, la dexametasona redujo la tasa de mortalidad a 28 días en 17%, $p = 0,0007$ (22, 23).



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

Finalmente, se encontró que hay otros 18 estudios clínicos registrados, de los cuales uno en Estados Unidos (24) y uno en Italia (25) ya alcanzaron la fecha de término, pero aún no hay resultados publicados; cuatro más se están llevando a cabo en Francia (26-29), tres en China (30-32), uno en Dinamarca (33), tres en España (34-36), uno en Estados Unidos (37), uno en Argentina (38), uno en Costa Rica (39) y dos en Brasil (40, 41). Los corticoesteroides involucrados en dichos estudios son prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona y budesonida. Las fechas de conclusión oscilan entre junio de 2020 y diciembre de 2021.

Recomendación final

La recomendación de uso de corticoesteroides debe evaluarse en la relación de riesgos y beneficios para cada paciente, al tomar en consideración las fases de la enfermedad, el comportamiento de los biomarcadores o reactantes y la existencia de estados concomitantes como (exacerbación del asma o la EPOC, shock séptico, encefalitis, síndrome hematófagocítico). Es además necesario hacerlo como parte de ensayos clínicos, por lo que su uso rutinario no debía ser una práctica común hasta no tener resultados más conclusivos.

La presentación de los resultados preliminares del ensayo Recovery son esperanzadores, sin embargo, para realizar recomendaciones a favor o en contra del uso de dexametasona, se aconseja aguardar la difusión de los datos completos mediante su publicación, luego de pasar por la revisión por pares (42).

La Red CIMLAC está siguiendo el escenario de investigación de medicamentos para COVID-19 y actualizará este documento cuando haya nuevas pruebas disponibles.

Conflicto de intereses: Los participantes declaran no tener conflictos de intereses.

Miembros de la Red CIMLAC participantes de este informe

Argentina: Mariana Caffaratti¹ y Martín Cañas²; Brasil: Pamela Saavedra³ y María Fernanda Barros⁴; Chile: María Francisca Aldunate⁵; Cuba: Dulce Calvo⁶; México: Liliana Barajas⁷; Uruguay: Noelia Speranza⁸

1. CIME-FCQ-UNC Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.
2. CIMEFF Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba, Área de Farmacología. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Argentina.
3. CEBRIM/CFF Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos do Conselho Federal de Farmácia. Brasil.
4. Centro de Informações sobre Medicamento. Conselho Regional de Farmácia do Estado da Bahia (CIM/CRF-BA). Brasil
5. Sección Información de Medicamentos. Subdepartamento Farmacovigilancia, Agencia Nacional de Medicamentos, Instituto de Salud Pública de Chile. Chile.
6. Asesoría técnica. Médica Farmacoepidemióloga. Cuba.
7. CIMIT Centro de Información de Medicamentos e Información Toxicológica. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. México.
8. Centro de Información de Medicamentos. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

Referencias

1. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 [Internet]. [citado 1 de junio de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Auyeung TW, et al. The use of corticosteroids as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *Journal of infection* [Internet] 2005 [Consultado el 28 de marzo de 2020]; 51:98-102. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(04\)00229-4/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(04)00229-4/pdf)
3. Lee FE-H, Walsh EE, Falsey AR. The Effect of Steroid Use in Hospitalized Adults with Respiratory Syncytial Virus-Related Illness. *Chest*. noviembre de 2011;140(5):1155-61.
4. Rodríguez A. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC) para el diagnóstico y tratamiento de la gripe A/H1N1 en pacientes adultos graves hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva* [Internet] 2012 [Consultado el 28 de marzo de 2020];36(2):103-137. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210569111003457?via%3Dihub>
5. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de marzo de 2016;3:CD010406.
6. Delaney JW. The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. *Critical Care* [Internet]2016 [Consultado el 28 de marzo de 2020];20:75. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-016-1230-8>
7. Cao B, Gao H, Zhou B, Deng X, Hu C, Deng C, et al. Adjuvant Corticosteroid Treatment in Adults with Influenza A (H7N9) Viral Pneumonia*. *Read Online: Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. junio de 2016;44(6): e318.
8. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de 2018;197(6):757-67
9. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):315-28.
10. Meduri et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1998;280(2):159-65
11. Lau C-WA et al. Outcome of coronavirus -associated severe acute respiratory syndrome using a standard treatment protocol. *Respirology* [Internet] 2004 [consultado el 27 de marzo de 2020];9(2):173-183. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1843.2004.00588.x>
12. Lam WKC, Chan MHM, Wong CK. Severe Acute Respiratory Syndrome: Clinical and Laboratory Manifestations. *Clin Biochem Rev* [Internet] 2004 [Consultado el 28 de marzo de 2020]; 25:121-132. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904416/pdf/cbr25_2p121.pdf
13. Dessmon THT. Pharmacologic Treatment of SARS: Current Knowledge and Recommendations. *Ann Acad Med Singapore* [Internet] 2007 [Consultado el 27 de marzo de 2020]; 36:438-43. Disponible en: <http://www.annals.edu.sg/pdf/36VolNo6Jun2007/V36N6p438.pdf>
14. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med* [Internet]2006 [Consultado el 28 de marzo de 2020];3(9): e343. Disponible en:



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

- <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0030343&type=printable>
15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet* February 07, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
 16. Siddiqi H K., Mehra M R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hearth Lung Transplant* [Internet] 2020 [Consultado el 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118652/>
 17. Pericás JM et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal* [Internet] 2020 [Consultado el 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/22/2092/5854666>
 18. Nicholls JM, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* [Internet]. 2003 [Consultado el 27 de marzo de 2020]; 361(9371):1773-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12781536/>
 19. Nicholls J, Dong X-P, Jiang G, Peiris M. SARS: clinical virology and pathogenesis. *Respirology*. 2003;8(s1): S6-8.
 20. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5
 21. Zhikang Ye, Ying Wang, Luis Enrique Colunga-Lozano, Gordon H. Guyatt 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* May 14, 2020 cmaj.200645; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>
 22. RECOVERY. “Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19” Junio 16 de 2020. <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>
 23. Horby P. et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 Preliminary Report medRxiv 2020.06.22.20137273; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
 24. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04374071 Early Short Course Corticosteroids in COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374071>
 25. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04323592 Methylprednisolone for Patients with COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome (MP-C19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04323592>
 26. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04344288 Corticosteroids During Covid-19 Viral Pneumonia Related to SARS-Cov-2 Infection (CORTI-Covid). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344288>
 27. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04344730 Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in ICU Patients with Covid-19 Pneumonia (COVIDICUS). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344730>
 28. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04347980 Dexamethasone Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by COVID-19 (DHYSO). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04347980>
 29. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04359511 Efficacy and Safety of Corticosteroids in Oxygen-dependent Patients with COVID-19 Pneumonia (CORTICOVIDHUGO). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359511>
 30. Chictr.org.cn [Internet] Registration number ChiCTR2000029386 Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Disponible en: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48777>
 31. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04273321 Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273321>



RED CIMLAC

Red de Centros de
Información de Medicamentos de
Latinoamérica y el Caribe

32. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04263402 The Efficacy of Different Hormone Doses in 2019-nCoV Severe Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04263402>
33. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04348305 Hydrocortisone for COVID-19 and Severe Hypoxia (COVID STEROID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348305>
34. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04329650 Efficacy and Safety of Siltuximab vs. Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329650>
35. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04325061 Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients with ARDS Caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>
36. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04355637 Inhaled Corticosteroid Treatment of COVID19 Patients with Pneumonia. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355637>
37. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04360876 Targeted Steroids for ARDS Due to COVID-19 Pneumonia: A Pilot Randomized Clinical Trial. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360876>
38. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04395105 Dexamethasone for COVID-19 Related ARDS: a Multicenter, Randomized Clinical Trial. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395105>
39. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04355247 Prophylactic Corticosteroid to Prevent COVID-19 Cytokine Storm. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04355247>
40. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04327401 COVID-19-associated ARDS Treated with Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil III (CoDEX). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327401>
41. Clinicaltrials.gov [Internet] Identifier NCT04343729 Methylprednisolone in the Treatment of Patients with Signs of Severe Acute Respiratory Syndrome in Covid-19 (MetCOVID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343729>
42. Decisiones informadas sobre medicamentos (DIME) Dexametasona en pacientes críticos: resultados en ensayos clínicos. Entre el optimismo y la cautela [Internet] [Consultado el 18 de junio de 2020] Disponible en: <http://www.proyectodime.info/informacion-regional/informacion-seleccionada-sobre-covid-19/boletines/dexametasona-en-pacientes-cr%C3%ADticos-resultados-en-ensayos-cl%C3%ADnicos-entre-el-optimismo-y-la-cautela/>