



Universidad Tecnológica Centroamericana  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina y Cirugía

Uso de corticosteroides en pacientes hospitalizados por COVID-19: una revisión  
de la literatura

**PRESENTADO POR:**

Ámbar Godoy Rivas  
José Carlos López Bustillo

Asesora: Dra. Sara Eloisa Rivera Molina

Tegucigalpa, octubre 2020

## Índice

Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Derechos de autor	5
Autorización para uso del CRAI	7
Resumen	9
Abstract	10
Planteamiento de la Investigación	11
Introducción	11
Antecedente del problema	14
Objetivo	15
Objetivos	15
Justificación	15
Metodología	16
El papel de los corticosteroides en el síndrome de dificultad respiratoria aguda de etiología diferente a SARS-CoV-2	16
Uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19	18
Potenciales riesgos asociados al uso de corticosteroides en COVID-19	25
Uso de Corticosteroides en Honduras	26
Conclusiones	27
Bibliografía	29

## **Dedicatoria**

Ámbar: Dedicado a mis padres.

José: A mis padres por haberme forjado como la persona que soy; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este.

## **Agradecimientos**

Ámbar: Agradecimiento a mis padres por su apoyo incondicional y Dra. Sara Rivera por su apoyo y dedicación.

José: A Dios y a mis padres por el apoyo siempre.

## Derechos de autor

Copyright © 2020  
ÁMBAR GODOY RIVAS  
JOSÉ CARLOS LÓPEZ BUSTILLO

Todos los derechos reservados.

## Resumen

**Resumen.** La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 fue identificada por primera vez a finales de 2019 en China y el cuadro clínico puede ir desde un resfriado común hasta insuficiencia respiratoria grave o distres respiratorio agudo. Se han estudiado diferentes terapias basadas en la fisiopatología de la enfermedad desde que se presentaron los primeros casos del síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en China. Sin embargo, actualmente no existe una terapia aprobada para la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). La Organización Mundial de la Salud (OMS), al igual que la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés), respaldan el manejo de soporte y el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 severo y crítico. El interés de los corticosteroides como terapia en COVID-19 ha aumentado ya que pueden reducir la lesión pulmonar mediada por inflamación y frenar la progresión a insuficiencia respiratoria y/o muerte. Es una patología nueva y no se cuenta con mucha evidencia sobre la eficacia de las diferentes terapias sugeridas en COVID-19. **Objetivo.** Exponer el papel de la terapia con corticosteroides en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19. **Metodo.** Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes buscadores científicos (Pubmed, Medline, Google Scholar, Scielo), y la página web de la OMS, desde enero 2020 hasta agosto 2020. Se encontraron 86 artículos de los cuales 51 tenían información relevante y fueron incluidos en esta revisión. **Conclusiones.** El efecto beneficioso de los corticosteroides en la COVID-19 parece depender de la dosis, el momento en el que se indican y la severidad de la enfermedad, el ensayo RECOVERY demostró una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días con el uso de dexametasona en pacientes con enfermedad severa y crítica pero ningún beneficio en pacientes con enfermedad leve.

**Palabras clave:** Corticosteroides, COVID-19, Dexametasona, Mortalidad, Síndrome de distres respiratorio agudo.

## Abstract

**Summary.** The infection by the new coronavirus SARS-CoV-2 was identified for the first time at the end of 2019 in China and the clinical picture can range from a common cold to severe respiratory failure or acute respiratory distress. Different therapies based on the pathophysiology of the disease have been studied since the first cases of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) appeared in China. However, there is currently no approved therapy for SARS-CoV-2 (COVID-19) disease. The World Health Organization (WHO), like the Infectious Diseases Society of America (IDSA), endorse the supportive management and use of corticosteroids in patients with severe and critical COVID-19. The interest of corticosteroids as therapy in COVID-19 has increased as they can reduce inflammation-mediated lung injury and slow the progression to respiratory failure and / or death. It is a new pathology and there is not much evidence on the efficacy of the different therapies suggested in COVID-19. **Objective.** Discuss the role of corticosteroid therapy in hospitalized COVID-19 patients older than 18 years. **Method.** An exhaustive search was carried out in different scientific search engines (Pubmed, Medline, Google Scholar, Scielo), and the WHO website, from January 2020 to August 2020. 86 articles were found, of which 51 had relevant information and were included in this review. **Conclusions.** The beneficial effect of corticosteroids in COVID-19 appears to depend on the dose, the time at which they are indicated and the severity of the disease, the RECOVERY trial demonstrated a significant reduction in mortality at 28 days with the use of dexamethasone in patients with severe and critical illness but no benefit in patients with mild illness.

**Key words:** Corticosteroids, COVID-19, Dexamethasone, Mortality, Acute Respiratory Distress Syndrome

## Planteamiento de la Investigación

El uso de corticosteroides sistémicos en SDRA ha sido controvertido por muchos años. Sin embargo es recomendado en algunas patologías que producen el SDRA (MERS, asma). Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 hay alrededor de 48 millones de casos a nivel mundial. Sin embargo, fue muy difícil iniciar ensayos clínicos que demostraran terapias con beneficios en pacientes con COVID-19 por lo cual había una alta tasa de letalidad. Actualmente hay un panorama más claro de qué tratamientos se pueden indicar en pacientes con COVID-19, siendo los corticosteroides sistémicos una piedra angular en la terapia. Según la OMS los corticosteroides pueden ser indicados en pacientes con COVID-19 con enfermedad severa o crítica, por lo que es vital conocer el papel que juegan los corticosteroides en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19. Por esta razón, realizamos una revisión de literatura para exponer el papel de los corticosteroides sistémicos en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19.

## Introducción

El 29 de diciembre de 2019, se reportaron los primeros casos de neumonía atípica de etiología desconocida en Wuhan, una ciudad al noreste de la República Popular de China. Los primeros pacientes tenían el antecedente de haber visitado el mercado de mariscos de la ciudad, sugiriéndose transmisión zoonótica.<sup>1,2</sup> Rápidamente, en enero 2020 se identificó que la causa era un nuevo coronavirus SARS-CoV-2, y la enfermedad la nombraron COVID-19 (Coronavirus Disease, por sus siglas en inglés). Los casos comenzaron a incrementar y el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) catalogó el brote

como una pandemia que hasta el momento ha afectado a 235 países, áreas o territorios, sin importar el nivel socioeconómico.<sup>3,4,5</sup> Esta enfermedad ha paralizado al mundo, obligando a los países a adoptar medidas de prevención y control e identificar opciones terapéuticas ante algo desconocido. Hasta finales de octubre 2020, se han reportado más de 47,742,312 casos y 1,221,346 defunciones a nivel mundial (letalidad: 2.5%) por la pandemia del SARS-CoV-2.<sup>6</sup>

Los coronavirus son virus respiratorios que han provocado epidemias con alta morbimortalidad y consecuencias económicas catastróficas. En el 2003, surgió el SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, por sus siglas en inglés) el cual provocó una epidemia que afectó a más de 8000 personas, reportándose una tasa de letalidad del 11%.<sup>7,8</sup> Otro coronavirus que causó una epidemia en 2012 y aún se reportan casos es el MERS (Middle East Respiratory Syndrome, por sus siglas en inglés) el cual ha afectado a más de 2500 personas, con una tasa de letalidad de 34.4%.<sup>9</sup>

Los estudios han demostrado que las personas con ciertas comorbilidades (ej. edad avanzada, inmunosupresión, enfermedades del corazón, obesidad, etc.) tienen mayor riesgo de presentar enfermedad moderada o severa. Aproximadamente el 81% de los pacientes presentarán un cuadro leve a moderado, el 14% severo y un 5% requerirán ingreso a una unidad de cuidados críticos. Se ha reportado una tasa de letalidad global del 2.7%.<sup>10</sup> En Honduras, hasta finales de octubre 2020, se han reportado más de 99,124 casos y 2,730 muertes (tasa de letalidad 2.7%).<sup>11</sup> La distribución de casos es igual en ambos sexos. El 75.3% de los casos se encuentra en el rango de 20 a 59 años.<sup>12</sup>

Aunque se han estudiado múltiples terapias, pocas han demostrado beneficio reduciendo la mortalidad y ninguna ha demostrado un impacto en la prevención de la infección por SARS-CoV-2.<sup>13</sup> Hasta el momento, el antiviral

remdesivir es el único medicamento que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) para el tratamiento de COVID-19 que requiera hospitalización, siendo aprobado para uso en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más, con un peso mínimo de 40 kilogramos. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad nueva, la patogenia ha sido ampliamente estudiada hasta este momento, y cada día se dispone de más información.<sup>14</sup> Está demostrado que el SARS-CoV-2 puede reducir los niveles de surfactante, lo que conduce a la formación de atelectasias y disminución del reclutamiento alveolar. Los estudios de autopsia muestran características patológicas de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) con daño alveolar difuso y formación de membrana hialina, además lesiones pulmonares producidas por un proceso inflamatorio autoinmune y trombosis múltiple. Alrededor de la segunda semana de la enfermedad, algunos pacientes con COVID-19 presentan el SDRA y una respuesta exuberante de liberación de citocinas (Síndrome de Liberación de Citocinas [SLC] o "tormenta de citoquinas") debido a una respuesta inmune exagerada del huésped.<sup>15,16,17</sup>

La OMS estableció una clasificación de la enfermedad según su severidad. Los casos leves se definen como paciente sintomático que cumple con la definición de caso para COVID-19 pero sin hipoxia ni neumonía viral. Los pacientes con enfermedad moderada son aquellos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular  $SpO_2 \geq 90\%$  con aire ambiente.<sup>3,4,5</sup>

Por otro lado, define los pacientes con enfermedad grave como aquellos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria  $> 30$  inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o  $SpO_2 < 90\%$  con aire ambiente. Por último, esta clasificación define enfermedad crítica tras IPa aparición del SDRA, clasificándolo en leve,

moderado o grave en base al índice de oxigenación o índice de Kirby( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ): SDRA leve:  $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$  (con presión positiva al final de la espiración (PEEP) o presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)  $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ), SDRA moderado:  $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$  (con PEEP  $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) y SDRA grave:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$  (con PEEP  $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ).<sup>4,5</sup>

De igual forma, define el inicio de enfermedad crítica por COVID-19 en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía), aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. Es específicamente en las últimas dos categorías anteriormente descritas, donde se cree que los corticosteroides jugarían su papel fundamental.<sup>4,5</sup>

Los corticosteroides se prescriben con el fin de reducir la respuesta inflamatoria del huésped y disminuir el daño pulmonar.<sup>18</sup> El papel de los corticosteroides sistémicos sigue siendo bastante controvertido a pesar de su uso en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de diferente etiología.<sup>19</sup>

### Antecedente del problema

El papel de los corticosteroides sistémicos sigue siendo bastante controvertido a pesar de su uso en el SDRA de diferente etiología. Es más, en algunas patologías se ha demostrado que el uso de corticosteroides en pacientes con SDRA de etiología diferente aumenta la mortalidad y retrasa el aclaramiento viral. Aunque se han estudiado múltiples terapias para COVID-19, pocas han demostrado beneficio reduciendo la mortalidad y ninguna ha demostrado un impacto en la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, se han realizado diversos estudios para evaluar el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19, siendo el ensayo RECOVERY uno de los ensayos clínicos más importantes y el cual demostró una reducción en la mortalidad a los 28 días.<sup>20,21,22</sup>

Por todo lo anterior, se realizó una revisión bibliográfica para exponer el papel de los corticosteroides en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19.

### **Objetivo**

- Exponer el papel de la terapia con corticosteroides en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19.

### **Objetivos**

1. Describir el papel de los corticosteroides en el síndrome de dificultad respiratoria aguda de etiología diferente a SARS-CoV-2.
2. Enunciar los riesgos y efectos adversos relacionados al uso de corticosteroides en COVID-19.

### **Justificación**

La COVID-19 se ha vuelto un reto en nuestro país y en el mundo entero. Actualmente existen pocos tratamientos aprobados para la COVID-19 y la prevención y el control de la enfermedad se han enfocado principalmente en las actividades de vigilancia, aislamiento social y manejo de síntomas.

Buscamos contribuir con esta investigación aportando información científica sobre el uso de corticosteroides en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 y así desarrollar de manera más efectiva intervenciones oportunas en el manejo de estos pacientes.

## Metodología

### **Estrategia de búsqueda y criterios de selección**

Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes buscadores científicos (Pubmed, Medline, Google Scholar, Scielo), y la página web de la OMS, desde enero 2020 hasta agosto 2020 en busca de referencias sobre el tema de interés: Uso de Corticosteroides en Pacientes Hospitalizados por COVID-19. Las palabras claves utilizadas fueron: “COVID-19”, “Coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “corticosteroides”, “dexametasona”, “administración de corticosteroides”, “metilprednisolona”, “síndrome de distres respiratorio agudo”. Se revisaron artículos relevantes al tema, en inglés y español, procedentes de países de Asia, Europa, Norteamérica y Latinoamérica.

### **Discusiones**

Las discusiones entre autores se llevaron a cabo por vía electrónica. No se solicitó la aprobación de un comité de ética ya que no existe participación por sujetos de estudio humanos o animales y los datos recopilados ya eran de dominio público.

### **Análisis**

Se encontraron 86 artículos de los cuales 51 tenían información relevante y fueron incluidos en esta revisión: 24 estudios observacionales descriptivos, 15 revisiones de literatura, 10 revisiones sistemáticas y 2 opiniones de expertos. Para ser considerados dentro de la revisión bibliográfica los artículos debían estar publicados en revistas indexadas, e incluir información sobre el uso de corticosteroides en pacientes adultos con COVID-19.

[El papel de los corticosteroides en el síndrome de dificultad respiratoria aguda de etiología diferente a SARS-CoV-2](#)

La indicación de corticosteroides sistémicos en el síndrome de distrés respiratorio agudo ha sido de mucha controversia a través de los años y existe abundante literatura publicada. Sin embargo, existe heterogeneidad en los resultados de los estudios. Algunos han demostrado reducción de la mortalidad en diversas patologías respiratorias (ej. MERS y asma bronquial) y otros no han logrado demostrar que el uso de corticosteroides sistémicos disminuya la mortalidad y/o tiempo de estancia hospitalaria comparado a placebo.

Yaseen M Arabi et al (2017), evaluaron el uso de corticosteroides sistémicos en el MERS por medio de un estudio de cohorte, retrospectivo multicéntrico en 14 hospitales de atención terciaria en Arabia Saudita. Los autores encontraron que la terapia con corticosteroides sistémicos en pacientes críticamente enfermos se asoció con una reducción de la mortalidad a los 90 días (91/158 [57.6%] vs 112/151 [74.2%]  $p=0.002$ ). El uso de corticosteroides no se asoció con prolongación de la excreción viral en nasofaringe a los 7-10 días (35% vs. 72%;  $p=0.005$ ).<sup>23</sup>

Durante la epidemia de influenza en 2009, se indicaban corticosteroides en pacientes de cuidados críticos. J.-W. Yang et al, publicaron en 2015 un metaanálisis que incluyó 4916 pacientes en 19 estudios, los resultados mostraron que el tratamiento con corticosteroides se asoció a una mayor mortalidad (OR 1.98, 95% CI 1.62–2.43,  $p<0.001$ ), estancia hospitalaria (WMD<sup>1</sup> 4.78, 95% CI 2.27–7.29,  $p=0.0002$ ), duración de la ventilación mecánica (WMD 3.82, 95% CI 1.49–6.15,  $p=0.001$ ) e incidencia de infecciones asociadas a la atención de la salud (OR 3.16, 95% CI 2.09 – 4.78,  $p<0.001$ ,  $I^2 = 57%$ ).<sup>24</sup>

En una publicación más reciente (2020) sobre el uso de corticosteroides en Unidades de Cuidados Intensivos de 8 hospitales en Taiwán entre octubre de

---

<sup>1</sup> Diferencia Media Ponderada (Weighted Mean Difference, por sus siglas en inglés)

2015 y marzo de 2016 se evaluaron 241 pacientes adultos con criterios de SDRA en ventilación mecánica secundaria al virus de influenza demostrado por pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa). Los autores encontraron que el tratamiento con corticosteroides por 3 a 5 días desde el ingreso se asociaba con un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria comparada a los pacientes que no recibieron corticosteroides (43.5% (37/85) vs 19.2% (30/156),  $p < 0.001$ ). Por lo que sugieren que el uso de corticosteroides debe ser administrado con precaución en este grupo de pacientes.<sup>25</sup>

Jesús Villa et al (2020), evaluaron el uso de dexametasona en un estudio multicéntrico en 17 hospitales de España en pacientes que ingresaban a la unidad de cuidados intensivos con SDRA de diversa etiología entre marzo de 2013 y el 31 de diciembre de 2018. Se incluyeron 277 pacientes y fueron asignados en una relación 1:1 a recibir dexametasona o tratamiento estándar. Los autores encontraron que el número de días sin ventilador al día 28 fue mayor en el grupo de dexametasona que en el grupo de control (12 vs 4-6 días [95% CI 2.57–7.03];  $p < 0.0001$ ).<sup>26</sup>

Melanie Lloyd et al (2019) realizaron un estudio en Australia con el fin de valorar la eficacia del uso de corticosteroides (prednisona y dexametasona) en pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad con enfermedad moderada y severa. Incluyeron 816 pacientes, 401 pacientes recibieron corticosteroides, y concluyeron que no hubo una disminución en la mortalidad a los 30 días (22% [89/401] versus 16% [70/415], IC 95% 0.78-1.16,  $p = 0.0001$ ).<sup>27</sup>

## Uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19

El beneficio de los corticosteroides en pacientes con COVID-19 ha sido evaluado en múltiples estudios. Sin embargo, la mayoría de estos estudios, debido a su metodología, incluyendo cohorte pequeña, alto grado de heterogeneidad con respecto al corticosteroide indicado, la dosis y el momento en el que se administran, no han logrado brindar evidencia contundente a favor del uso de los corticosteroides en la COVID-19.<sup>28</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración de corticosteroides en pacientes con COVID-19 en fase crítica o severa, estos deben ser indicados únicamente de forma individual, es decir, realizando un análisis riesgo-beneficio para cada paciente y evaluando sus características clínicas y comorbilidades.<sup>29</sup>

Un estudio reciente de pacientes con COVID-19 hospitalizados indicó que los pacientes con COVID-19 grave y críticamente enfermos tienen respuestas de interferón deterioradas que se asociaron con un aclaramiento viral deficiente en la sangre y una respuesta inflamatoria exagerada impulsada en parte por el factor transcripcional NF- $\kappa$ B.<sup>30,31</sup> La terapia con corticosteroides administrada a los pacientes con COVID-19 después de frenar la replicación viral podría tener un efecto favorable al reducir las citoquinas proinflamatorias, mejorar las citoquinas antiinflamatorias, promover la lipólisis, disminuir la permeabilidad vascular pulmonar y mejorar la integridad de la barrera epitelial.<sup>32,33</sup>

Awadhesh SK et al, (2020) publicaron una revisión en la cual incluían 5 estudios de España (4 retrospectivos y 1 cuasi prospectivo) para evaluar el beneficio de los corticosteroides (dexametasona o hidrocortisona) en pacientes hospitalizados adultos con enfermedad severa y crítica. En tres de los estudios se logró demostrar que existía un beneficio en relación con reducción de la mortalidad y tiempo de estancia hospitalaria; en dos estudios no se demostró beneficio alguno y en un estudio hubo un incremento en la mortalidad, estancia hospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Los autores concluyen

que existe un mayor beneficio con la administración de corticosteroides a dosis bajas en comparación con dosis altas (dexametasona 6 mg vs 32 mg y dosis equivalentes de otros corticosteroides).<sup>28, 34</sup>

En un estudio cuasi-experimental, multicéntrico en Michigan, Estados Unidos se evaluó el uso de metilprednisolona de forma temprana (primeros 7 días de enfermedad o 5 días desde el ingreso al hospital) en pacientes mayores de 18 años hospitalizados con COVID-19 moderado a grave. Se incluyeron 213 pacientes y se comparó el uso de metilprednisolona<sup>2</sup> frente a tratamiento estándar. Se encontró que los pacientes que recibieron corticosteroides tuvieron una menor incidencia de la variable principal: muerte, traslado a UCI y ventilación mecánica (34,9% vs 54,3%,  $p= 0.005$ ). Ninguno de estos ensayos evaluó pacientes con COVID-19 leve.<sup>35</sup>

RECOVERY es el único estudio prospectivo, realizado en 176 hospitales del Servicio Nacional de Salud (National Health Service, NHS) del Reino Unido, donde se aleatorizaron 2104 pacientes hospitalizados con COVID-19 de diferentes grados de severidad (no severo, severo y crítico) a dexametasona 6 mg por día (oral o intravenosa) durante 10 días y se comparó con los 4321 pacientes que recibieron la atención habitual. El 24% de los pacientes tenía diabetes, 27% tenía enfermedad cardíaca, 21% tenía enfermedad pulmonar crónica y al menos el 56% tenía otra comorbilidad importante. En el resultado primario, un número significativamente menor de pacientes de la cohorte de dexametasona murió dentro de los 28 días en comparación con la cohorte de atención estándar (21,6% vs 24,6%,  $P<0.001$ ).<sup>20, 21, 22</sup>

La evaluación a los 28 días encontró una reducción significativa de la mortalidad entre los pacientes con ventilación mecánica invasiva (29,0% frente

---

<sup>2</sup> Dosis: metilprednisolona (0,5 a 1 mg/kg/día dividido en 2 dosis intravenosas durante 3 días)

al 40,7%,  $p < 0.003$ ) y los pacientes en oxigenoterapia suplementaria con o sin ventilación no invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0.80 [95% CI 0.70 to 0.92],  $p < 0.0021$ ), aunque nuevamente, no se observó beneficio en reducción de la mortalidad en los casos no severos (leves o moderados) que no requerían soporte de oxígeno al momento de la aleatorización (17,0% vs 13,2%,  $p = 0.14$ ). En el resultado secundario del estudio, se evidenció una menor duración de la hospitalización en los pacientes que recibieron dexametasona (mediana de 12 días frente a 13 días,  $p = 0.002$ ) y una probabilidad 11% mayor de alta médica dentro de los 28 días. Los pacientes que tuvieron una respuesta positiva a la terapia con dexametasona comenzaron a mejorar dentro de los primeros 7 días de la terapia con dexametasona.<sup>20,21, 22</sup>

Group et al, (2020) publicaron un meta-análisis en el que se incluyeron 7 ensayos clínicos aleatorizados (1,703 pacientes) con el fin de evaluar el beneficio del uso de dexametasona en pacientes adultos con COVID-19 severo y crítico. Concluyeron que la administración de corticosteroides sistémicos, en comparación con la atención habitual, se asoció con una menor mortalidad por todas las causas a los 28 días (OR, 0.66 [95% CI, 0.53-0.82];  $P < 0.001$ ).<sup>36</sup>

Bruno M. Tomazini et al, (2020) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (dexametasona versus atención habitual) multicéntrico realizado en 41 unidades de cuidados intensivos en Brasil, en el cual evaluaron el uso de dexametasona intravenosa y su impacto en los días sin requerir ventilación mecánica. El uso de dexametasona intravenosa más atención estándar en los pacientes con COVID-19 y SDRA moderado o grave resultó en un mayor número de días sin ventilador mecánico a los 28 días (6.6 vs 4.0 días, 95% CI, 0.2-4.38;  $p = .04$ ).<sup>37</sup>

El estudio CAPE COVID (Neumonía Adquirida en la Comunidad: Evaluación de los Corticosteroides en COVID-19), es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) ciego controlado con placebo, realizado en 9 UCI en Francia. El objetivo del estudio fue evaluar el uso de hidrocortisona a dosis bajas (infusión de 200 mg/d) en 149 pacientes adultos con enfermedad respiratoria grave por COVID-19. El resultado primario, fracaso del tratamiento al día 21, definido como muerte o soporte respiratorio continuo con ventilación mecánica u oxígeno de alto flujo, ocurrió en menor proporción en los pacientes que recibieron hidrocortisona (42,1% vs 50,7%,  $p=0.29$ ).<sup>38, 39</sup>

José Luis Callejas Rubio et al (2020), evaluaron el beneficio de los pulsos de corticosteroides durante el síndrome de liberación de citocinas (SLC) por COVID-19 en pacientes adultos. El estudio se llevó a cabo en 5 hospitales de España. Los autores definieron el SLC como los pacientes con elevación de IL-6 > 40 pg/ml y/o 2 de los siguientes: ferritina > 300 µg/l, dímero-D > 1 mg/l y/o triglicéridos > 300 mg/dl. Incluyeron 92 pacientes con SLC por COVID-19, de los cuales, 60 (65,2%) recibieron únicamente pulsos de corticosteroides (grupo 1), 23 (25%) recibieron pulsos en conjunto con tocilizumab (grupo 2) y 9 (9,8%) solo tocilizumab (grupo 3). El grupo que recibió pulsos de corticosteroides en conjunto con tocilizumab tuvo un menor porcentaje de mortalidad a los 28 días en comparación a los otros dos grupos (4.4% vs 8.8% grupo 1 vs 11.1% grupo 3, IC 95%  $p= 0,065$ ).<sup>40</sup>

Hallazgos en un estudio realizado por Liu y Zhang et al. junto con los incluidos en el ensayo RECOVERY indican que el momento de la administración de los corticosteroides, la dosis y la gravedad de la enfermedad podrían ser factores determinantes en el desenlace de los pacientes. El estudio de Liu y Zhang, cohorte multicéntrico, el 58% de los pacientes iniciaron tratamiento con corticosteroides en los primeros tres días de la hospitalización (mediana de 1

día). Se encontró un aumento de la mortalidad a los 28 días en los pacientes que recibieron corticosteroides al principio de su hospitalización versus tratamiento estándar (HR ajustado 1.46, 95%IC 1.01-2.13,  $p = 0.045$ ). De igual forma, dosis altas de hidrocortisona ( $>200\text{mg}$ ) se asociaron con una mayor tasa de mortalidad a los 28 días. La dosis mediana de corticosteroides en el estudio de Liu y Zhang et al. fue de 200 mg de hidrocortisona y los no sobrevivientes recibieron una mediana de 400 mg.<sup>20, 41, 42</sup>

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las probabilidades de muerte en el grupo de dosis más baja. Por el contrario, los pacientes del grupo RECOVERY, estudio que demostró el beneficio del uso de corticosteroides sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo y crítico, recibieron el equivalente a 150 mg de hidrocortisona. El uso de corticosteroides también se asoció con un retraso en la excreción del ARN del coronavirus SARS-CoV-2 en el análisis de riesgos competitivos (SHR 1.59; IC95% 1,17-2,15;  $p = 0,003$ ). La administración temprana de corticosteroides podría alterar la excreción del SARS-CoV-2. Por todo lo anterior, sugieren que los pacientes con neumonía por COVID-19 de moderada a grave probablemente se beneficien de corticosteroides en dosis bajas administrados tempranamente en el curso de la enfermedad y especialmente cuando los pacientes requieren ventilación mecánica.<sup>20, 41, 42</sup>

El tratamiento temprano con corticosteroides en COVID-19 leve no ha demostrado beneficio, sin embargo, la compleja respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 todavía se está caracterizando completamente, incluyendo el perfil de los marcadores inflamatorios para determinar severidad. Los estudios en curso en pacientes con COVID-19 proporcionarán más información sobre el momento oportuno para indicar corticosteroides y los efectos terapéuticos de los mismos; y, contribuirán a determinar los pacientes con COVID-19 en los que se obtendrá un beneficio.<sup>43</sup>

Haytham Tlayjeha et al, publicaron un meta-análisis donde se incluyeron 19 estudios con un total de 16,977 pacientes hospitalizados por COVID-19 con el objetivo de evaluar el beneficio del uso de corticosteroides. Diez estudios (1 ECA y 9 estudios de cohorte retrospectivos) examinaron el efecto de los corticosteroides sobre la mortalidad a corto plazo, cuatro estudios de cohorte examinaron el efecto de los corticosteroides sobre el resultado combinado de muerte, ingreso a la UCI y necesidad de ventilación mecánica y seis estudios examinaron el efecto de los corticosteroides sobre la excreción viral retardada. Concluyeron que los corticosteroides carecen de eficacia para reducir la mortalidad a corto plazo (RR ajustado:0.91, IC95%: 0.71-1.16, I<sup>2</sup>=82.23%) indicando que no existen una asociación significativa entre el uso de corticosteroides y la mortalidad. No obstante, encontraron una asociación entre corticosteroides y disminución del riesgo del resultado combinado (muerte, ingreso a la UCI y necesidad de ventilación mecánica) en 4 estudios de cohorte retrospectivos pequeños (SHR ajustado agrupado de 0,41, IC95%: 0,23-0,73]). Además, concluyeron que la terapia con corticosteroides posiblemente retrasa la excreción viral en pacientes hospitalizados con COVID-19 (RR ajustado 1.47, IC95% 1,11-1,93]).<sup>44</sup>

Sin embargo, la evidencia del meta-análisis publicado por Haytham Tlayjeha et al era de un nivel muy bajo de certeza debido a la heterogeneidad de los estudios en cuanto al efecto de los corticosteroides en mortalidad, ingreso a la UCI y necesidad de ventilación mecánica. Debido a los resultados discordantes entre el único ECA y los estudios observacionales, se deben continuar más investigaciones para identificar las características clínicas de los pacientes que podrían beneficiarse de los corticosteroides. Varios estudios observacionales no logran demostrar una disminución de la mortalidad a corto plazo, por lo que se

requiere de más estudios clínicos aleatorizados con muestras más grandes para corroborar los hallazgos.<sup>44</sup>

## Potenciales riesgos asociados al uso de corticosteroides en COVID-19

Se conocen múltiples efectos adversos relacionados al uso de corticosteroides en diversas patologías. Específicamente en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en UCI, se han asociado a un aumento de la excreción viral; sin embargo, la implicación clínica en cuanto a transmisión sigue siendo incierta.<sup>45, 46, 47</sup>

Los coronavirus han desarrollado varios mecanismos para evadir la detección y alterar la respuesta del huésped poco después de la infección. El tratamiento con corticosteroides en la etapa inicial de la infección viral puede suprimir la actividad antiviral del huésped favoreciendo la replicación viral y el daño citopático a las células epiteliales alveolares.<sup>48</sup>

Además de lo anteriormente mencionado, la terapia con corticosteroides produce un aumento de la gluconeogénesis, proteólisis, lipólisis y una acción inhibitoria directa sobre las células beta del páncreas. Además, pueden incrementar la resistencia a la insulina hasta en un 60-80% ya que interfieren directamente con la cascada de señalización de los receptores GLUT-4. Los efectos de los corticosteroides suelen ser transitorios y reversibles con la suspensión de estos. El uso de corticosteroides también puede empeorar la disglucemia y provocar el desenmascaramiento de la diabetes latente.<sup>49, 50</sup>

Si son administrados en un ciclo corto, es poco probable que los corticosteroides contribuyan de forma significativa al desenmascaramiento de la diabetes latente o al empeoramiento del control glicémico en la diabetes

preexistente. La mayoría de los ensayos de pacientes con COVID-19 utilizan ciclos cortos: dexametasona 10 días (RECOVERY) o metilprednisolona 3 a 7 días. Se debe prestar atención al empeoramiento esperado de la hiperglucemia con el uso de corticosteroides en pacientes con COVID-19 y se deben tomar todas las medidas correctivas para abordarlo.<sup>19, 25</sup>

Como ocurre con otras enfermedades críticas, también se ha demostrado que la COVID-19 empeora la insuficiencia suprarrenal, sobre todo en aquellos pacientes con hipofunción suprarrenal preexistente. Sin embargo, dicha supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal en pacientes críticos con COVID-19 es esperada, y se podría esperar que utilizar corticosteroides en esta situación sea beneficioso. Es importante enfatizar que estos potenciales riesgos asociados al uso de corticosteroides no se han evaluado ampliamente en COVID-19.<sup>51</sup>

### Uso de Corticosteroides en Honduras

Existen pocos estudios realizados en América Latina, un epicentro de transmisión importante actualmente. En un estudio realizado en la ciudad de San Pedro Sula, Honduras cuyo objetivo era describir la epidemiología y los resultados asociados a COVID-19 en Honduras, se evaluaron 964 pacientes con COVID-19.<sup>53</sup>

Se encontró que el sexo masculino predominó entre los casos (61,3%; n = 538) ( $p < 0,01$ ). Por otro lado, los trabajadores de la salud representaron el 10,7% (n = 96) de todos los casos de COVID-19 y tanto entre hombres como mujeres, los adultos de 19 a 44 años constituyeron la mayor proporción de casos. El 26% del total de pacientes requirió hospitalización. (Zuniga JC, 2020)<sup>53</sup>

Actualmente, los corticosteroides están siendo utilizados en Honduras como parte del tratamiento de la COVID-19 ya que forman parte de un esquema

propuesto por un grupo de médicos hondureños, cuyas siglas CATRACHO, representan una lista de medicamentos e intervenciones para el manejo de los pacientes con COVID-19.<sup>53</sup>

El manejo propone la utilización de medicamentos entre los cuales se encuentra la colchicina, los corticosteroides, tocilizumab, ivermectina y anticoagulantes, además de oxigenoterapia y pronación. Sin embargo, varios de los medicamentos contenidos en este esquema han sido contraindicados por la OMS para el manejo de la COVID-19 durante los últimos meses, por lo que el empleo de este esquema aún es debatido, ya que existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren algún beneficio en reducir la mortalidad.<sup>53</sup>

## Conclusiones

Los corticosteroides se han utilizado extensamente en enfermedades similares al COVID-19, como SARS-CoV, MERS, influenza y otras neumonías adquiridas en la comunidad de diferente etiología. Sin embargo, existe poca evidencia que apoya el uso de corticosteroides en estas patologías.<sup>20, 22, 23,</sup>

Los estudios han generado evidencia heterogénea en cuanto al beneficio de los corticosteroides en pacientes con COVID-19. Sin embargo, el ensayo RECOVERY demostró una reducción significativa en la mortalidad a los 28 días con el uso de dexametasona en pacientes con enfermedad severa y crítica. Este estudio no reporta un beneficio en pacientes con enfermedad no severa, por lo que no se recomienda su uso en esta población.<sup>20, 41</sup>

Los corticosteroides son medicamentos accesibles a nivel mundial, que podrían ser beneficiosos especialmente para los pacientes más graves con COVID-19. Es importante tomar en cuenta que al indicar corticosteroides en el

manejo del paciente con COVID-19 se debe brindar un manejo individualizado y monitorización continua de sus efectos adversos.

El efecto beneficioso de los corticosteroides en la COVID-19 parece depender de la dosis, el momento en el que se indican y la severidad de la enfermedad. Las dosis elevadas de corticosteroides podrían incrementar la mortalidad y favorecer la aparición de efectos adversos como se ha observado en otras patologías (mayor incidencia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud o hiperglucemia). Además, se ha reportado que los corticosteroides prolongan la excreción del ARN viral en pacientes con SARS, MERS, influenza y COVID-19; la importancia clínica de esto aún se desconoce.

Se requiere urgentemente de más evidencia, especialmente la obtenida de ensayos clínicos controlados aleatorizados para poder definir aún más el papel de los corticosteroides en pacientes con COVID-19.

## Bibliografía

1. Tao, W., & YL. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. PubMed. 2020; 84: 106504.
2. Tinku, J., & Ashkan, M. International Pulmonologist Consensus on COVID-19. IPCC, (2020).
3. McIntosh, K., Hirsch, S. M., & Bloom, A. Coronavirus disease 2019. UptoDate. 2020.
4. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (2020); Obtenido de:  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Organization, W. H. Clinical Management of COVID-19. 2020; Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
6. John, J., & Rapport, A. La historia natural temprana de la infección por SARS- CoV-2: observaciones clínicas de una clínica urbana y ambulatoria de COVID-19. PubMed. 2020; 95(6): 1124–1126.
7. Organización Mundial de la Salud. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2003; Obtenido de <https://www.who.int/csr/sars/WHOconsensus.pdf?ua=1>
8. Assiri, A., Mcgeer, A., Perl, T. M., & Price, C. S.. Hospital outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. New England Journal of Medicine, NEJM. 2013.
9. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). 2019; Obtenido de [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
10. Jordan, R. E., Adab, P., & Cheng.. COVID-19 risk factors for severe disease and death. BMJ. 2020.

11. SINAGER. Covid-19 Honduras. 2020; Obtenido de <https://covid19honduras.org>
12. Honduras, B. PLATAFORMA TODOS CONTRA EL COVID-19. 2020; Obtenido de <http://www.bvs.hn/COVID-19/Plataforma/index.html>
13. Peto, R., Pan, H., Karim, Q. A., Alejandria, M., Henao-Restrepo, A. M., & Hernandez Garcia, C. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv. 2020.
14. Commissioner Oof the. FDA Approves First Treatment for COVID-19. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [citado 2020Nov20]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
15. Valerio, F., Vasquez, M., & Rodriguez, W. Protocolo de manejo Clínico del paciente adulto con COVID-19 según las etapas de la enfermedad en las redes de servicios de salud. 2020; Disponible en: <http://www.salud.gob.hn/site/index.php/component/edocman/protocolo-de-manejo-clinico-del-paciente-adulto-con-covid-19-segun-las-etapas-de-la-enfermedad-en-las-redes-de-servicio-de-salud>
16. Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Melino, G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. AMDC Associazione Differenziamento e Morte Cellulare. Pubmed, 2020; 27(5): 1451–1454.
17. Diaz-Castrillon, F. J., & Toro-Montoya, A. I. SARS- CoV-2/COVID-19. Editora Medica Colombiana, 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
18. Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review JAMA. 2020; 2020;323(18):1824-1836.

19. Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Thomas, C. M., & Smith, A. F., Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database*. 2019; 23;7(7):CD004477.
20. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
21. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043986.
22. Ortolani, Claudio & Pastorello, Elide. (2020). Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost?. *Clinical and molecular allergy : CMA*. 18. 17. 10.1186/s12948-020-00132-7.
23. Yaseen M Arabi, Y. M.-H., Corticosteroid Therapy for Critically ill Patients with the Middle East. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2017; 5;197(6):757-767.
24. J.-W. Yang, L.-C. F., Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015; 21(10):956-63.

25. Ming-Ju Tsai, K.-Y. Y.-C., Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Annals of Intensive Care*. 2020; 1-10.
26. Villar, J., Añón, J.M., Ferrando, C. et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials* 21, 717 2020. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04643-1>
27. Melanie Lloyd, A. K. et al. Effectiveness of a Bundled Intervention Including Adjunctive Corticosteroids on Outcomes of Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*, 2019; 179(8):1052-1060. doi:10.1001/jamainternmed.2019.1438
28. Awadhesh Kumar Singh, S. M. et al. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. Hospital & Diabetes Institute, Kolkata, India. 2020; 971-978.
29. Organización Mundial de la Salud. A Coordinated Global Research Roadmap 2019 Novel Coronavirus. 2020; Disponible en: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus\\_Roadmap\\_V9.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf?ua=1)
30. Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., & Smith, N. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020; Vol. 369, Issue 6504, pp. 718-724, DOI: 10.1126/science.abc6027.
31. Andreakos, E., Papadaki, M., & Serhan, C. et al. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy*. 2020; doi:10.1111/all.14595
32. Cain, D.W., Cidlowski, J.A. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets COVID-19. *Nat Rev Immunol* 20, 587–588 2020; <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00421-x>

33. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824–1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
34. Syed Shahzad Hasan, Chia Siang Kow, Amie Bain, Sallianne Kavanagh, Hamid A. Merchant, Muhammad Abdul Hadi. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. 2020; *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, pages 1-12.
35. Raef Fadel, Austin R Morrison, Amit Vahia, Zachary R Smith, Zohra Chaudhry, Pallavi Bhargava. Management Task Force, Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*. 2020; ciaa601. doi:10.1093/cid/ciaa601
36. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.
37. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307–1316. doi:10.1001/jama.2020.17021
38. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1292-1295. doi: 10.1001/jama.2020.16747. PMID: 32876693.
39. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among

Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1298-1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761. PMID: 32876689; PMCID: PMC7489432.

40. Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(4):159-161. doi:10.1016/j.medcli.2020.04.018.
41. Jiao Liu, Sheng Zhang, Xuan Dong, Zhongyi Li, Qianghong Xu, Huibin Feng, Jing Cai. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020. doi: 10.1172/JCI140617.
42. Tomasz Chroboczek, Marie Lacoste, Chloe Wackenheim, Thibaut Challa nBelval, Benjamin Amar, Thomas Boisson. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. *MedRxiv* 2020.05.08.20094755; doi:10.1101/2020.05.08.20094755
43. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020 Nov 3:143331. doi: 10.1172/JCI143331. Epub ahead of print. PMID: 32976118.
44. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020;13(11):1652-1663. doi:10.1016/j.jiph.2020.09.008
45. Hui DS. Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):700-701. doi: 10.1164/rccm.201712-2371ED. PMID: 29227752.

46. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004 Dec;31(4):304-9. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006. PMID: 15494274; PMCID: PMC7108318.
47. Liou TG, Adler FR, Hatton ND. The Uncertain Role of Corticosteroids in the Treatment of COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 3. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2438. Epub ahead of print. PMID: 32744622.
48. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28192415.
49. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015 Jul 25;6(8):1073-81. doi: 10.4239/wjd.v6.i8.1073. PMID: 26240704; PMCID: PMC4515447.
50. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014 Jan;6(1):9-20. doi: 10.1111/1753-0407.12090. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24103089.
51. Waleed Alhazzani, M. H. (2020, March 28). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine*, 854–887.
52. Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Amy Hirsch Shumaker, Valery Lavergne, Lindsey Baden. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. IDSA 2020, Version 3.4.0*

53. Zuniga-Moya JC, Norwood DA, Romero Reyes LE, Barrueto Saavedra E, Diaz R, Fajardo WC. Epidemiology, outcomes and associated factors of COVID-19 RT-PCR confirmed cases in the San Pedro Sula Metropolitan Area, Honduras. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 17:ciaa1188. doi: 10.1093/cid/ciaa1188. Epub ahead of print. PMID: 32803236; PMCID: PMC7454370.