



## CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad proveniente de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado aún no publicado sugiere que el uso de corticoides sistémicos se asocia a una disminución en el riesgo de mortalidad principalmente en pacientes con requerimientos de oxígeno suplementario o asistencia mecánica invasiva. Evidencia de muy baja calidad también sugiere que podría tener el mismo beneficio en aquellos pacientes con COVID-19 que presentan síndrome de estrés respiratorio agudo.

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cuadros moderados o severos se encuentran en curso.

Las guías de práctica clínica de diferentes sociedades internacionales y organismos gubernamentales que lo recomiendan indican su utilización para el tratamiento de pacientes con criterios de síndrome de estrés respiratorio agudo.

Si bien no se encontraron estudios de costo-efectividad en Latinoamérica, el costo total del tratamiento al igual que su impacto presupuestario sería muy baja.

*Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.*

*Este documento fue redactado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: González L, Bardach A, Richon-Rivière A, Augustovski F, García-Martí S, Alcaraz A, Gappori A. **Corticoides sistémicos en COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 778, Buenos Aires, Argentina. 16 de Junio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## 1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COM D-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2 (1)

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COM D-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 15 de junio su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 7.800.000 casos y la muerte 430.000 personas. (2)

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible (3). La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y estrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales. (3)

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo. (3) La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa media de letalidad de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49% siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años con comorbilidades múltiples. (3)

Actualmente el tratamiento de la COM D-19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo.

Debido a la evidencia que sugiere que el daño pulmonar agudo observado en la infección por SARS-CoV-2 estaría asociada a la activación de las células inmunes circulantes, incluyendo células T y las citoquinas que conducen a un síndrome de liberación de citoquinas (síntoma al síndrome de activación macrófaga y hemofagocítico) por lo que se plantea que el uso de corticoides sistémicos podría disminuir la mortalidad y/o necesidad de soporte ventilatorio invasivo.

## 2. Tecnología

Los glucocorticoides (GCS) son una familia de medicamentos antiinflamatorios e inmunomoduladores que se utilizan en el tratamiento de diversas patologías cuyo principal componente etiológico es la inflamación. Dentro de los mecanismos de acción propuestos se encuentran: inhibición de citoquinas inflamatorias (IL-1 y IL-2), inhibición de la migración de leucocitaria, inhibición de la desgranulación de mastocitos, depleción linfofocitaria (principalmente linfocitos T), incremento de citoquinas anti-inflamatorias (IL-10)

Dentro de las alternativas para la administración sistémica se pueden mencionar a la hidrocortisona, dexametasona, betametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y deflazacort. Todos ellos difieren principalmente en el grado de actividad mineralocorticoide y vida media.

## 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de corticoides sistémicos en COM D-19.

## 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes organizaciones de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en *MedRxiv* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con diagnóstico de COVID-19.
<b>Intervención</b>	Corticoides sistémicos + tratamiento de sostén.
<b>Comparador</b>	Tratamiento de sostén.
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficiencia: mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, tiempo de estadía hospitalaria. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron un ECA, una RS, dos estudios observacionales, un documento de evaluación de tecnología sanitaria, 12 guías de práctica clínica, recomendaciones de organismos gubernamentales o sociedades científicas acerca del uso de corticoides sistémicos en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Un ECA evaluó la eficacia de bajas dosis de dexametasona en pacientes con COVID-19 (estudio denominado RECOVERY, Randomised Evaluation of COVID-19 thERapy; NCT04381936).<sup>(4)</sup> Los resultados preliminares fueron comunicados por la Universidad de Oxford el 16 de junio del 2020. En el estudio los pacientes fueron aleatorizados a recibir dexametasona 6 mg una vez al día durante diez días (n= 2104) o atención habitual (n=4321). Se evidenció una disminución en el riesgo absoluto de

mortalidad al día 28 del 17% (RR: 0,83; IC 95% 0,74 – 0,92). El beneficio se observó principalmente en aquellos sometidos a ventilación mecánica invasiva (RR: 0,65; IC 95% 0,48 - 0,88) o que requerían oxígeno suplementario (RR: 0,80; IC 95% 0,67 - 0,96). Sin embargo, no se asoció el mismo beneficio en pacientes sin requerimiento de oxígeno (RR: 1,22; IC 95% 0,86 – 1,75). El número necesario a tratar para evitar una muerte sería cercano a ocho pacientes con asistencia respiratoria mecánica, es decir que de ocho pacientes tratados se evitaría una muerte, y de 25 pacientes que solo requirieron oxígeno suplementario. Este informe preliminar no se reportaron resultados de seguridad u otros desenlaces clínicos.

Zhikang y cd. publicaron en 2020 un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad del uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 severa (n=84).<sup>(5)</sup> Un solo estudio observacional evaluó la eficacia en pacientes con COVID-19 que cumplían con criterios de Síndrome de Distress respiratorio agudo (SDRA, del inglés *Acute Respiratory Distress Syndrome*). El estudio demostró una disminución en el riesgo de muerte con un HR de 0,41 (IC 95% 0,20 – 0,83). En pacientes con COVID-19 severa, pero sin presencia de SDRA un total de dos estudios observacionales (n=331) señalan que podrían incrementar el riesgo de muerte (HR: 2,3; IC 95% 1 – 5,29).

Raef Fadel y cd. publicaron un estudio observacional (antes después no controlado) donde evaluaron el uso de GCS en pacientes con COVID-19 confirmada moderada a severa (n=213).<sup>(6)</sup> Los pacientes fueron seleccionados de manera consecutiva. La primera cohorte de pacientes recibió solo tratamiento de sostén y la segunda cohorte recibió metilprednisolona en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de manera endovenosa (dividida en 2 dosis) por 3 días consecutivos. La mediana de edad 62 años (IQ: 51 - 62) y el 51,2% de ellos de sexo masculino. Los grupos estaban balanceados a excepción de un mayor porcentaje de pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en el grupo 1. A los 14 días luego de iniciado el tratamiento el uso de GCS de manera precoz se asoció a una menor mortalidad (HR: 0,45; IC 95% 0,22 – 0,91), incidencia de insuficiencia respiratoria con necesidad de ARM (HR: 0,47; IC 95% 0,25 – 0,92) y necesidad de cuidados intensivos (HR: 0,47; IC 95% 0,25 – 0,88) al igual que una menor estadía hospitalaria (5 versus 8 días; p<0,01).

Calléjas Rubio y cd. publicaron en el 2020 un estudio observacional que evaluó el uso de GCS en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR y que cumplían criterios de síndrome de liberación de citosinas definidos por: elevación de IL-6 > 40 pg/ml y/o 2 de los siguientes: ferritina > 300 microg/l, dímero-D > 1 ng/l y/o triglicéridos > 300 mg/dl.<sup>(7)</sup> Un total de 92 pacientes fueron inducidos de los cuales 60 (65,2%) recibieron solo pulsos de GC, 23 (25%) pulsos asociados a tocilizumab y 9 (9,8%) solo tocilizumab. La mediana de edad fue de 63,9 años (DE 12,9) y el 63% de ellos de sexo masculino. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 11 días. Se observó una tendencia no estadísticamente significativa con una menor necesidad de intubación (HR: 0,28; IC 95% 0,02-4,19) y mortalidad (HR: 0,06; IC 95% 0,03-1,18). No encontramos diferencias entre las distintas dosis utilizadas, por lo que probablemente, la dosis menor de 2 mg/kg/día durante 3 días sea la dosis más recomendable.

Adicionalmente se identificaron 15 ECAs en curso, principalmente en etapa de redutamiento, que se encuentran evaluando su eficacia y seguridad en pacientes con infecciones moderadas y severas por COVID-19 (tabla 2).

**Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia y seguridad del uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19**

ID	Tipo	Lugar	Severidad (N)	Tratamiento / Comparador	Etapas	Finalización
NCT04359511 (8)	Fase 3	Francia	Moderada - Severa	Prednisona Hidrocortisona	Reducción no iniciado	Diciembre 2020
NCT04344288 (9)	Fase 2	Francia	Leve - Moderada	Prednisona Tratamiento Estándar	Reduciendo	Noviembre 2020
NCT04345445 (10)	Fase 3	Malasia	Moderada	Tocilizumab Metilprednisona	Reducción no iniciado	Octubre 2020
NCT04329650 (11)	Fase 2	Alemania España	Leve – Moderada - Severa	Siltuximab Metilprednisona	Reduciendo	Mayo 2020
NCT04395105 (12)	Fase 3	Argentina	Severa	Dexametasona Tratamiento Estándar	Reduciendo	Enero 2021
NCT04273321 (13)	Fase 2	China	--	Metilprednisona Tratamiento Estándar	<b>Finalizado</b>	Abril 2020
NCT04360876 (14)	Fase 2	EE. UU	Severa	Dexametasona Tratamiento Estándar	Reducción no iniciado	Diciembre 2020
NCT4381936 (15)	Fase 2/3	Reino Unido	Leve – Moderada - Severa	Lopinavir-Ritonavir Dexametasona Hidroxicloroquina Azitromicina Plasma conv. Tocilizumab	Reduciendo	Junio 2021
NCT04327401 (16)	Fase 3	Brasil	Moderada - Severa	Dexametasona Tratamiento Estándar	Reduciendo	Agosto 2020
NCT04344730 (17)	NE	Francia	Moderada - Severa	Dexametasona Placebo	Reduciendo	Diciembre 2020
NCT04325061 (18)	Fase 4	España	Severa	Dexametasona Tratamiento Estándar	Reduciendo	Octubre 2020
NCT04348305 (19)	Fase 3	Dinamarca	Severa	Hidrocortisona Placebo	Reduciendo	Diciembre 2021
NCT03852537 (20)	Fase 2	EE. UU	Moderada - Severa	Metilprednisona Tratamiento Estándar	Reduciendo	Julio 2022
NCT02735707 (21)	Fase 4	Australia	Moderada - Severa	Lopinavir-Ritonavir   Dexametasona   Hidroxicloroquina   Plasma Convalescente Tocilizumab	Reduciendo	Diciembre 2023
NCT04343729 (22)	Fase 2	Brasil	Moderada - Severa	Metilprednisona Tratamiento Estándar	Reduciendo	Septiembre 2020

## 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS elaborada por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú concluye que no es posible llegar a conclusiones sobre su efecto para pacientes con esta enfermedad al momento en el que fue publicado el documento, previo al comunicado de la Universidad de Oxford (23). La evidencia proveniente de estudios observacionales es contradictoria y presenta una serie de limitaciones. Adicionalmente, tampoco se dispone de resultados de ECAs sobre la efectividad o eficacia y seguridad del uso de corticoides para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

## 5.3 Costos de la tecnología

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica del uso de corticoides sistémicos en pacientes con COVID-19. En Argentina, el precio de venta al público de una ampolla conteniendo dexametasona fosfato 8 mg oscila de ARS 91 a 678 (pesos argentinos, junio 2020), correspondientes aproximadamente USD 0,9 y 7,17 (dólares estadounidenses, junio 2020). Si bien los valores reportados corresponden al precio de venta al público, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización o negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

## 5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3. Estas recomendaciones tienen fecha de publicación previa al comunicado en relación al estudio aleatorizado mencionado en resultados.

En Argentina las recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud no recomienda el uso rutinario de corticoides en personas con COVID-19. También menciona que no hay datos suficientes para recomendar a favor o en contra de la terapia con corticosteroides en personas con ventilación mecánica con COVID-19 y SDRA. Su utilización en dosis bajas solo se menciona en el contexto clínico de shock refractario (24).

Las recomendaciones del Grupo Consultivo Internacional para el tratamiento de la sepsis y el shock séptico recomiendan el uso de corticoides sistémicos solo en aquellos pacientes con COVID-19 que presenten SDRA (25).

La guía de recomendaciones elaborada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla en inglés *National Institutes of Health*) en su guía de recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 no recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes de manera rutinaria (26, 27). Si embargo, advierte que en pacientes con SDRA no existe evidencia a favor o en contra de su utilización. La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA, su sigla en inglés *Infectious Diseases Society of America*) en su guía de recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 recomienda su uso solo dentro de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con SDRA (28).

La guía elaborada por la Organización Mundial de la Salud para el manejo clínico de la COVID-19 no recomienda el uso rutinario del tratamiento de la neumonía viral por SARS-CoV-2 (29)(30). En España el Ministerio de Sanidad menciona que el uso de corticoides no están indicados de forma rutinaria (31).

En Perú, el Ministerio de Salud no recomienda el uso de corticoides en pacientes con enfermedad leve (32). En pacientes con enfermedad moderada o severa recomienda el uso de corticoides sistémicos en aquellos pacientes que presenten una saturación de oxígeno menor al 93% respirando

aire ambiente, frecuencia respiratoria mayor a 24 ciclos por minuto y que presenten al menos uno de los siguientes marcadores de inflamación: linfopenia ( $< 800$  células/micrómetro); LDH  $> 350$  U/l; proteína C reactiva  $> 100$  mg/dl; ferritina  $> 700$  ng/ml; dímero-D  $> 1000$  ng/ml. La pauta sugerida es metilprednisolona 500 mg/día/EV por 3 días seguido de 1 mg por kg de peso corporal cada 12hs por otros cinco días. En ausencia de metilprednisolona se sugiere dexametasona 20 mg/día/EV por 4 días. (33)

En Brasil las recomendaciones del Ministerio de Salud mencionan considerar el uso de corticoides en pacientes adultos hospitalizados con signos de gravedad. Antes iniciar el pulso de corticoides los pacientes debe recibir profilaxis antihepática. (34) En Uruguay, un consenso inter sociedades recomienda no administrar de forma rutinaria corticoides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral, a menos que éstos estén indicados por otra razón. (35) En Chile, un consenso multisociedades concluye que el uso de corticoides no ha demostrado beneficio en otros pacientes con SDRA de distinta etiología viral, por esto, se debe evaluar su uso, en especial por asociarse a efectos adversos como psicosis, hiperglicemia e infecciones, entre otros. (36) Sin embargo, podría ser necesario el uso de corticoides para manejo de broncoconstricción severa, en pacientes usuarios crónicos de corticoides, o en pacientes con shock séptico y altos requerimientos de drogas vasoactivas.

Tabla 3. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Fi nanci ador o Insti tuci ón	Pa ís	Año	Reco mendaci ón
ARGENTINA			
Ministerio de Salud de la Nación	Argentina	Mayo 2020	NO
AMÉRICA LATINA			
Ministério da Saúde	Brasil	Mayo 2020	Sí †
Ministerio de Salud	Chile	Abril 2020	NO
Ministerio de Salud	Perú	Juni o 2020	Sí †
Ministerio de Salud Pública	Uruguay	Marzo 2020	NO
OTROS PAÍSES			
Surviving Sepsis Campaign	Internacional	Marzo 2020	Sí †
National Institutes of Health	EE. UU	Juni o 2020	Sí †
Infectious Diseases Society of America Guidelines	EE. UU	Abril 2020	NO
Organización Mundial de la Salud	Internacional	Mayo 2020	NO
Ministerio de Sanidad	España	Juni o 2020	NO

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice N/Mes porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. † Sí o en pacientes con criterios de tormenta de tóxicos o SDRA



**Financiación:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquier persona envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda redactar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quienes incorporarán a eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y a la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

## Informe de Respuesta Rápida

### Corticoides sistémicos en COVID-19

Fecha de realización: 16 de Junio del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@ecs.org.ar](mailto:info@ecs.org.ar) For mulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 15 de junio de 2020. Para la búsqueda en PubMed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

```
((Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COM-D-19[Supplementary Concept] OR Coronavirus[ti ab] OR COM-D-19[ti ab] OR COM-D19[ti ab] OR 2019-nCoV[ti ab] OR SARS-CoV-2[ti ab] OR SARS-CoV2[ti ab] OR Coronavir*[ti ab]) AND ("Glucocorticoids"[Mesh] OR glucocorticoids [ti ab] OR corticosteroid*[ti ab] OR glucocorticoid*[ti ab] OR steroid*[ti ab]))
```

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 6]; Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239125>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeee1b9125cd>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
4. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Oxford University News Release.
5. Ye Z, Wang Y, Cdunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2020 May 14;cmaj.200645.
6. Fadel R, Morrison AR, Valia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 May 19; Available from <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
7. Luis Callejas Rubio J, de Dios Luna del Castillo J, de la Hera Fernández J, Arrabal EG, Ruiz MC, Centeno NQ. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2020 May;
8. U. S. Clinical Trials.gov. Efficacy and Safety of Corticosteroids in Oxygen-dependent Patients With COVID-19 Pneumonia (NCT04359511) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359511>
9. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Corticosteroids During Covid-19 Viral Pneumonia Related to SARS-Cov-2 Infection (NCT04344288) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344288>
10. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab Versus Corticosteroids in Hospitalised COVID-19 Patients With High Risk of Progression (NCT04345445) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345445>
11. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Efficacy and Safety of Situximab vs. Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (NCT04329650) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329650>
12. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Dexamethasone for COVID-19 Related ARDS: a Multicenter, Randomized Clinical Trial (NCT04395105) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04395105>
13. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19 (NCT04273321) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273321>
14. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Targeted Steroids for ARDS Due to COVID-19 Pneumonia: A Pilot Randomized Clinical Trial (NCT04360876) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04360876>
15. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (NCT4381936) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT4381936>
16. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. COVID-19-associated ARDS Treated With Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil III (NCT04327401) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327401>
17. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in ICU Patients With Covid-19 Pneumonia (NCT04325061) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>
18. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients With ARDS Caused by COVID-19 (NCT04325061) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>
19. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Hydrocortisone for COVID-19 and Severe Hypoxia (NCT04348305) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348305>
20. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Steroid Dosing by biomarker Guided Titration in Critically Ill Patients With Pneumonia (NCT03852537) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852537>
21. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive

- Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (NCT02735707) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02735707>
22. U. S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Methylprednisolone in the Treatment of Patients With Signs of Severe Acute Respiratory Syndrome in Covid-19 (NCT04343729) [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343729>
  23. Subdirección de evaluación de productos farmacéuticos y otras tecnologías sanitarias. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Perú. REPORTE BREVE N° 19: Uso de corticoides en el tratamiento de pacientes con COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid\\_19/RB\\_19\\_CORTICOESTREROIDES\\_COVID19\\_160420.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/covid_19/RB_19_CORTICOESTREROIDES_COVID19_160420.pdf)
  24. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Versión 2.0 [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
  25. Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine. Care Medicine. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN: GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF CRITICALLY ILL ADULTS WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) COVID-19 THERAPY RECOMMENDATIONS TABLE CYTOKINE STORM RECOMMENDATION #41 STRENGTH & QUALITY OF EVIDENCE [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from <https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19/SSC-COVID-19-Guidelines-Mortality-Therapy.pdf?lang=en-US>
  26. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
  27. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/>
  28. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2020 May 6]; Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32338708>
  29. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from [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)
  30. Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020. Available from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
  31. Ministerio de Sanidad de España. Manejo clínico del COVID-19: uridades de cuidados intensivos [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo\\_manejo\\_clinico\\_COVID-19.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf)
  32. Ministerio de Salud. Gobierno de Perú. Documento técnico: Manejo ambulatorio de personas afectadas por COVID-19. Resolución Ministerial N° 375-2020. [cited 2020 Jun 15]; Available from [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/830595/RM\\_375-2020-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/830595/RM_375-2020-MINSA.PDF)
  33. Ministerio de Salud. Gobierno de Perú. Documento técnico: Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica. Resolución Ministerial N° 254-2020. [cited 2020 Jun 15]; Available from [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/687500/RM\\_N\\_254-2020-MINSA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/687500/RM_N_254-2020-MINSA.PDF)
  34. Ministério da Saúde. Governo Federal da Brasil. ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO FARMACOLOGICO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19. NOTA INFORMATIVA N° 9/2020-SE/GAB/SE/MS.
  35. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 | Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-conjuntas-para-manejo-clinico-infeccion-sarscov-2>
  36. Matías Alendes Q, Osvaldo Alvarez Q, Mariana Arias Q, Milka Darlic Q, Daniel Muñoz Q, Nicolás Flores Q, et al. Recomendaciones para el uso de terapias contra COVID-19. VISIÓN DE FARMACIA CLÍNICA SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from [https://www.cd.efar.maceuti.co.d/images/2020/Archivos\\_2020/Consdidacion\\_Terapiacovid-19\\_27032020.pdf](https://www.cd.efar.maceuti.co.d/images/2020/Archivos_2020/Consdidacion_Terapiacovid-19_27032020.pdf)