

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Esteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°03

Fecha de realización: 28 de Abril de 2021

Fecha de última actualización: 28 de Abril de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	Los esteroides sistémicos se asocian con beneficios importantes en pacientes con enfermedad severa o crítica por COVID-19 (moderada a alta certeza ⊕⊕⊕○)	
Implementación: barreras y costo comparativo	No existen barreras mayores para su implementación y el costo es bajo	
Recomendaciones	Recomendaciones a favor, la mayoría fuertes, en pacientes con enfermedad grave y crítica por COVID-19	

PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE O CRÍTICA

El empleo esteroides sistémicos se asocia con beneficios importantes sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severa o crítica. No existen barreras para su implementación y tiene un costo accesible. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan su uso en pacientes con enfermedad grave o crítica por COVID-19.	
---	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

No existen estudios que hayan evaluado el uso de esteroides en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo. No se identificaron barreras para su implementación y es de bajo costo. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia sugieren NO utilizar esteroides en pacientes sin enfermedad grave o crítica.	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 28 abril del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 2.900.000 casos confirmados y 62.599 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento la comunidad científica ha actuado globalmente orientada al descubrimiento y desarrollo intervenciones antivirales y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones. En este contexto, existirían evidencias sobre efectos de fármacos como la dexametasona en la reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves.

El presente informe pretende evaluar si el empleo de los esteroides es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

La evidencia actual muestra que la infección por el SARS-CoV-2 progresa en diferentes etapas; con una primera etapa que se caracteriza por ser leve o de infección temprana, una segunda etapa con progresión a compromiso pulmonar y una etapa grave con de hiper-inflamación sistémica. Los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se observan en una proporción significativa de pacientes frágiles, aproximadamente después de la segunda semana, y no se relacionan sólo con la replicación viral no controlada, sino con la respuesta del huésped.³ El SDRA asociado al SARS-CoV-2 promueve la activación de las células inmunes circulantes, incluyendo células T y las citoquinas que conducen a un síndrome de liberación de citoquinas (similar al síndrome de activación macrofágica y hemofagocítico).

El uso de glucocorticoides (GC) exógenos se suelen asociar con la supresión inmunitaria y por esta razón se desaconsejó su uso durante los primeros días de la pandemia, debido al temor de que pudieran favorecer la propagación viral y limitar así la primera línea de defensa (inmunidad innata). Sin embargo, se observó que estos tienen un efecto estimulante e inhibitorio sobre la respuesta inmunitaria de acuerdo con el momento en cual se administran y sus niveles circulantes.⁴ Hasta el momento, la capacidad de los GC para reducir la inflamación e, idealmente, la fibrosis, ha sido la justificación para su uso con el fin de evitar el daño pulmonar.⁶ Aunque la respuesta fisiopatológica y la progresión clínica de COVID-19 se parecen a las observadas en otras infecciones por coronavirus para las que se han propuesto varios protocolos estandarizados de esteroides, en las recomendaciones iniciales de la OMS sobre el manejo clínico de COVID-19 se desaconsejó el uso de los corticosteroides como terapia específica, a menos que tuvieran otra indicación.⁵

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones de esteroides sistémicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevarán un proceso de actualización frecuente.¹¹ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos (mortalidad, ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, duración de ventilación mecánica, duración de estadía hospitalaria, mejoría clínica al día 7-28, sobreinfección, hiperglucemia, sangrado gastrointestinal y eventos adversos graves) y la certeza en dichos efectos. Adicionalmente se extractaron datos relacionados a efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad.

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹²

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de 10 tratamiento con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas: <ul style="list-style-type: none"> Balance favorable entre los efectos 	Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios: <ul style="list-style-type: none"> Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la

	positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación	importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología: <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	salud <ul style="list-style-type: none"> • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
--	---	--	--

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe.

	BMJ ¹³	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹⁴	PAHO ¹⁵
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	06/04/2021	16/04/21	21/04/2021
Análisis realizado	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE

Se identificaron 14 ECA que incluyeron 8115 participantes en los que los esteroides sistémicos (dexametasona, metilprednisolona o hidrocortisona) que se compararon con la atención estándar u otros tratamientos.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
GLUCOCOVITrial; Corral-Gudino y col; 2020 ¹²	Pacientes con infección por COVID-19 moderada a severa. N=85 N= 56 pacientes asignados a metilprednisolona 40 mg dos veces al día durante 3 días, seguidos de 20 mg dos veces al día durante 3 días. N=29 asignados a cuidados estándar.	Edad media 69,5 ± 11,5 años. Masculino 61,9% Hipertensión 47,6%; Diabetes 17,5%; Enfermedad pulmonar crónica 7,9%; Enfermedad cerebrovascular 12,7%	Hidroxicloroquina 96,8%; Lopinavir-ritonavir 84,1%; Azitromicina 92%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Metcovid trial; Prado Jeronimo y col; 2020 ¹³	Pacientes con infección grave de COVID-19. N=416 N=194 asignados a metilprednisolona 0,5 mg/kg dos veces al día durante 5 días N=199 asignados a cuidados estándar	Edad media 55 ± 15; Masculino 64,6%, Hipertensión 48,9%; Diabetes 29,1%; Enfermedad pulmonar crónica 0,5%; Asma 2,5%; Enfermedad coronaria 6,9%; Trastorno por consumo de alcohol 27%; Enfermedad hepática 5,5%	Remdesivir 0%; Tocilizumab 0%; Plasma de convaleciente 0%	BMJ: No evaluado PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Alto
RECOVERY - Dexamethasonetrial; Horby y col; 2020 ¹⁴	Pacientes con infección por COVID-19 de leve a crítico. N=6425 N=2104 asignados a Dexta 6 mg una vez al día durante 10 días N=4321 asignados a cuidados estándar	Edad media 66,1 ± 15,7; Hombre 64% Diabetes 24%; Enfermedad pulmonar crónica 21%; Asma NR%; Enfermedad coronaria 27%; Enfermedad renal	Esteroides NA%; Remdesivir 0,08%; Hidroxicloroquina 1%; Lopinavir-ritonavir 0,5%; Tocilizumab 3%; Azitromicina 25%	BMJ: Alto PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado

		crónica 8%; Enfermedad hepática 2%; Cualquier comorbilidad 56%		
DEXA-COVID19 trial; Villar y col; (no publicado) 2020 ¹⁵	Pacientes con infección grave a crítica por COVID-19. N=19 N=7 asignados a dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguido de 10 mg al día durante 5 días N=12 asignados a cuidados estándar de atención	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Bajo (datos extraídos de meta-análisis)
CoDEX trial; Tomazini y col; 2020 ¹⁶	Pacientes con COVID-19 crítico. N: 299 N=151 asignados a dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguidos de 10 mg al día durante 5 días N=148 asignados a cuidados estándar de atención	Edad media 61,4 ± 14,4; Masculino 62,5%. Hipertensión 66,2%; Diabetes 42,1%; Enfermedad coronaria 7,7%; Enfermedad renal crónica 5,3%; Obesidad 27%.	Hidroxcloroquina 21,4%; Azitromicina 71,2%; ATB 87%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
REMAP-CAP trial; Arabi y col; 2020 ¹⁷	Pacientes con COVID-19 grave a crítico. N=377 N=278 asignados a hidrocortisona 50 mg cada 6 horas durante 7 días N=99 asignados a cuidados estándar de atención	Edad media 59,9 ± 13; Masculino 71% Diabetes 32%; Enfermedad pulmonar crónica 20,3%; Enfermedad coronaria 7,5%; Enfermedad renal crónica 9,2%; Inmunosupresión 4,9%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
COVID STEROID trial; Petersen y col; 2020 ²⁴	Pacientes con COVID-19 de estado grave a crítico. N=29 N=15 asignados a hidrocortisona 200 mg al día durante 7 días N=14 asignados a cuidados estándar de atención	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Alto
CAPE COVID trial; Dequin y col; 2020 ¹⁸	Pacientes con COVID-19 de estado grave a crítico. N=149 N=76 asignados a 200 mg de hidrocortisona al día que se reduce progresivamente a 50 mg al día durante 7 a 14 días	Edad mediana 64,7 ± 19,3; Masculino 69,8%. Hipertensión%; Diabetes 18,1%; Enfermedad pulmonar crónica 7,4%; Inmunosupresión 6%	Remdesivir 3,4%; Hidroxcloroquina 46,9%; Lopinavir-ritonavir 14,1%; Tocilizumab 2%; Azitromicina 34,2%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado

	N=73 asignados a cuidados estándar de atención			
Steroids-SARI trial; (no publicado) 2020 ¹⁵	Pacientes con COVID-19 de grave a crítico. N=47 N=24 asignados a 40 mg de metilprednisolona dos veces al día durante 5 días N=23 asignados a cuidados estándar de atención	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Farahani y col; 2020 ¹⁹	Pacientes con COVID-19 de estado grave a crítico. N=29 N=14 asignados a metilprednisolona 1000 mg/día durante tres días seguido de prednisolona 1 mg/kg durante 10 días N=15 asignados a cuidados estándar de atención	Edad media 64 ± 13,5	Hidroxicloroquina 100%; Lopinavir-ritonavir 100%; Azitromicina 100%	BMJ: Bajo PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Edalatifard y col; 2020 ²⁰	Pacientes con COVID-19 grave. N=68 N=34 asignados a metilprednisolona 250 mg / día durante 3 días N=28 asignados a cuidados estándar de atención	Edad media 58,5 ± 16,6; Masculino 62,9% Hipertensión 32,3%; Diabetes 35,5%; Enfermedad pulmonar crónica 9,7%; Enfermedad coronaria 17,7%; Enfermedad renal crónica 11,3%; Cáncer 4.8%	Hidroxicloroquina 100%; Lopinavir-ritonavir 100%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Tang y col; 2020 ²¹	Pacientes con COVID-19 de moderado a grave. N=86 N=43 asignados a Metilprednisolona 1 mg/kg durante 7 días N=43 asignados a cuidados estándar de atención	Edad mediana 56 ± 27; Masculino 47,7% Hipertensión 36%; Diabetes 9,3%; EPOC 3,5%; Asma 2,4%; Enfermedad coronaria 7%; Enfermedad renal crónica 1,2%	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Jamaati y col; 2020 ²²	Pacientes con COVID-19 de moderado a grave. N=50 N=25 asignados a Dexametasona 20 mg al día durante 5 días seguido de 10 mg al día hasta el día 10 N=25 asignados a cuidados estándar de atención	Edad mediana 62 ± 16,5; Masculino 72% Hipertensión 50%; Diabetes 54%; EPOC 20%; Enfermedad coronaria 14%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto

Ranjbar y col; 2020 ²³	Pacientes con infección por COVID-19 grave a crítico. N= 86 N=44 asignado a Metilprednisolona 2 mg/kg al día durante 5 días, luego usando el mismo esquema disminuyendo a media dosis cada 5 días N=42 asignados a dexametasona 6 mg por día durante 10 días	Edad media 58,7 ± 17,4; Masculino 56,9% Hipertensión 45,3%; Diabetes 32,5%; Cardiopatía 30,2%; Enfermedad renal crónica 2,3%,	NR	BMJ: Bajo PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Alto
Perner y col; 2020 (no publicado) ¹⁵ NCT04348305	Pacientes con enfermedad severa o crítica. N=29 Hidrocortisona 50 mg cada 6 horas por 7 días frente a placebo.	NR	NR	BMJ: No evaluado PAHO: NR COVID-NMA Consortium: Bajo, datos extraídos de meta-análisis

NR: no reporta; IFN=interferón; ATB=antibióticos

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de esteroides sistémicos para pacientes con COVID-19 grave o crítica, según reportado por las revisiones identificadas:

	PAHO	COVID-NMA Consortium	BMJ	Conclusión	
Mortalidad	1,6% menos (desde 3,2% menos hasta 0,3% más)	2,5% menos (desde 0,6% menos hasta 4,4% menos)	8,7% menos (desde 4,1% menos hasta 12,4% menos)	Los esteroides sistémicos probablemente reduzcan la mortalidad	■
	Moderada ⊕⊕⊕○	Alta ⊕⊕⊕⊕	Moderada ⊕⊕⊕○		
Ventilación Mecánica	2,2% menos (desde 4,8% menos hasta 0,9% más)	10,1% menos (desde 16,1% menos hasta 2,7% menos)	3% menos (desde 4,8% menos hasta 0,8% menos)	Los esteroides sistémicos probablemente reduzcan los requerimientos de ventilación mecánica invasiva	■
	Moderada ⊕⊕⊕○	Moderada ⊕⊕⊕○	Moderada ⊕⊕⊕○		
Mejoría clínica al día 7-28	16,4% más (desde 1,2% menos hasta 38,4% más)	9,9% más (desde 8,7% menos hasta 34,6% más)		Los esteroides sistémicos probablemente aumenten la velocidad de resolución de los síntomas	■
	Moderada ⊕⊕⊕○	Muy baja ⊕○○○			

Duración de la internación			1 día menos de internación (13 vs. 12 días)	Los esteroides sistémicos podrían disminuir la duración del tiempo de internación	
			Baja ⊕⊕○○		
Sangrado gastrointestinal*			0,3% más (0,7% menos a 1,6% más)	Esteroides sistémicos podría no asociarse con sangrado gastrointestinal	
			Baja ⊕⊕○○		
Sobreinfección*			0,2% más (1,9% menos a 2,4% más)	Esteroides sistémicos podría no aumentar el riesgo de sobreinfección	
			Baja ⊕⊕○○		
Hiper glucemia*			4,6% más (2,3% más hasta 7,2% más)	Esteroides sistémicos probablemente aumente el riesgo de hiper glucemia	
			Moderada ⊕⊕⊕○		
Eventos adversos graves	1,1% menos (desde 3,3% menos hasta 1,7% más)	1,8% menos (desde 2,1% más hasta 4,2% menos)		Esteroides sistémicos podría no aumentar el riesgo de eventos adversos graves	
	Baja ⊕⊕○○	Muy baja ⊕○○○			

*Extraído de guía de práctica clínica que se apoya en los resultados de la revisión sistemática³²

Consideraciones de subgrupo de acuerdo con la severidad

De acuerdo con la revisión viva de PAHO todos los estudios incluyeron pacientes con enfermedad grave a crítica, como lo demuestra el hecho de que la mortalidad en los grupos de control osciló entre el 14,2% y el 61,4%.¹¹ En el ensayo RECOVERY, un análisis de subgrupos que estratificó a los pacientes por la cantidad de soporte respiratorio inicial que recibieron, mostró diferencias significativas a favor de aquellos con necesidades de oxígeno.¹⁴ Sin embargo, como la mortalidad fue alta en el subgrupo de pacientes que no recibieron tratamiento con oxígeno inicial (14%), esta revisión adoptó un enfoque conservador sin tener en cuenta dicho potencial efecto de subgrupo.

Como parte de la RS publicada en BMJ, y que se utilizó como sustrato para el desarrollo de la recomendación de OMS, se realizó un análisis para evaluar la credibilidad del potencial efecto de subgrupo observado en el estudio RECOVERY.^{13,14,27} La conclusión de dicho análisis fue que el efecto de subgrupo es lo suficientemente creíble como para ser considerado. De esta forma se analizó el efecto de los esteroides en el subgrupo de pacientes que no requieren oxígeno con los siguientes resultados: los corticosteroides sistémicos podrían aumentar la mortalidad (baja certeza ⊕⊕○○; riesgo relativo 1,22 (IC 95%: 0,93 a 1,61); estimación del efecto absoluto 39 más por 1.000 pacientes (IC 95%: 12 menos a 107 más). La certeza de la evidencia para este subgrupo específico se disminuyó debido a la grave imprecisión y el riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento.

Pacientes moderados graves y críticos

Los esteroides sistémicos probablemente reducen la mortalidad y los requerimientos de ventilación invasiva (Moderada o alta certeza $\bigcirc\oplus\oplus\oplus$).

Los esteroides sistémicos, posiblemente no se asocien a eventos adversos severos (Baja certeza $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

Los mencionados beneficios podrían limitarse al subgrupo de pacientes que requieren oxígeno (enfermedad severa o crítica). En aquellos pacientes que no requieren oxígeno, los esteroides podrían asociarse a un incremento de la mortalidad (Baja certeza $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo

Los esteroides sistémicos no fueron evaluados en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

Los esteroides sistémicos se encuentran ampliamente disponibles en Argentina, están aprobados por Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) y se utilizan habitualmente para el tratamiento de distintas patologías incluyendo la neumonía bacteriana y el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Costos

El costo de los esteroides sistémicos es bajo, utilizándose como estándar para definir costos comparativos con otras tecnologías similares para esta indicación.

Otras consideraciones: Régimen y dosis

De acuerdo con lo sugerido en la guía de práctica clínica asociada con la revisión viva publicada en BMJ ³²:

Régimen sugerido	Vía de administración	dosis
Dexametasona	IV u oral	6 mg por día durante 7 a 10 días*
Régimen alternativo		
Hidrocortisona	IV	50 mg cada 6 horas por 7 a 10 días
Metilprednisolona	IV	10 mg cada 6 horas por 7 a 10 días
Prednisona	oral	40 mg por día durante 7 a 10 días

* Considerar las presentaciones comerciales disponibles en Argentina y la dosis necesaria para obtener 6 mg de dexametasona base ²⁵

No se identificaron barreras mayores para la implementación de los esteroides sistémicos en pacientes con COVID moderado, severo o grave, y el costo es bajo.

RECOMENDACIONES

Se identificaron seis recomendaciones de las cuales cinco cumplen con los criterios de inclusión del presente informe. La recomendación del Instituto Nacional de Salud (NIH, su sigla del inglés *National Health Institute*) de los Estados Unidos fue excluida ya que el rigor metodológico fue calificado como insuficiente (<70%):²⁸

	IDSA ²⁶	OMS ²⁷	Australian guidelines ²⁹	Ministerio de Salud de Chile ³⁰	OPS-PAHO ³¹
AGREE	Alcance y propósito: 80,6% Rigor metodológico: 79,2% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 86,1% Rigor metodológico: 87,5% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%	Alcance y propósito: 80% Rigor de desarrollo: 83% Independencia editorial: 91%
Última actualización	14 de Abril de 2021	31 de Marzo de 2021	18 de Enero de 2021	14 de Octubre de 2020	29 de Julio de 2020
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI	SI	SI	NO	NO

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
IDSA ²³	Para indicar Esteroides sistémicos a pacientes hospitalizados con COVID-19 severa NO crítica, SUGIERE esteroides sistémicos	Condiciona	
	Para indicar Esteroides sistémicos a pacientes hospitalizados con COVID-19 crítica, RECOMIENDA esteroides sistémicos	Fuerte	
	Para NO indicar Esteroides sistémicos a pacientes adultos con COVID-19 no severa, SUGIERE no utilizar esteroides sistémicos	Condiciona	
OMS ²⁴	Para indicar Esteroides sistémicos a pacientes hospitalizados con COVID-19 severa o crítica, RECOMIENDA esteroides sistémicos	Fuerte	
	Para NO indicar Esteroides sistémicos a pacientes adultos con COVID-19 no severa, SUGIERE no utilizar esteroides sistémicos	Condiciona	
Guías Australianas ²⁶	Para NO indicar esteroides sistémicos en forma rutinaria en adultos con COVID-19 que no requieren oxígeno.	Condiciona	
	Para RECOMENDAR el uso de esteroides sistémicos en adultos hospitalizados que requieren oxígeno	Fuerte	
Ministerio de Salud de Chile ²⁷	En personas con neumonía por COVID-19 con necesidad de ventilación mecánica RECOMIENDA el uso de dexametasona como parte del tratamiento estándar.	Fuerte	
	En personas con neumonía por COVID-19 con necesidad de oxígeno, pero sin necesidad de ventilación mecánica, SUGIERE el uso de dexametasona como parte del tratamiento estándar	Condiciona	
	En personas con neumonía por COVID-19 sin necesidad de oxígeno, SUGIERE NO usar dexametasona como parte del tratamiento estándar	Condiciona	
Guía OPS-PAHO	Se recomienda administrar corticoesteroides en dosis bajas a los pacientes críticos que reciben oxígeno suplementario o se encuentran ventilados, con el fin de disminuir la mortalidad y la progresión a ventilación mecánica invasiva.	Fuerte	

Pacientes moderados, graves y críticos

<p>Todos los documentos identificados coinciden en recomendar el uso de esteroides sistémicos en pacientes con enfermedad severa o crítica siendo la fuerza de las recomendaciones fuerte en su mayoría. En pacientes con enfermedad moderada (pacientes sin requerimiento de oxígeno) todos los documentos sugieren no utilizar esteroides.</p>	
--	--

Pacientes leves o de reciente comienzo

<p>Todos los documentos identificados coinciden en sugerir en contra del empleo de esteroides en pacientes sin requerimiento de oxígeno.</p>	
--	--

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento muestra que los esteroides sistémicos reducen la mortalidad y los requerimientos de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severa o crítica. La certeza en los efectos de esteroides sistémicos sobre la salud de pacientes con COVID-19 es moderada a alta.

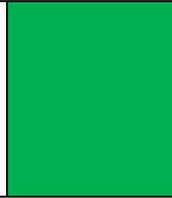
Los esteroides sistémicos se encuentran ampliamente disponibles en Argentina: no se identificaron barreras para su implementación y el costo comparativo es bajo.

Las guías de práctica clínica identificadas consistentemente entregan recomendaciones a favor del empleo de esteroides sistémicos en pacientes con enfermedad severa a crítica. La mayoría de estas recomendaciones resultaron fuertes. En pacientes con COVID-19 que no requieren oxígeno, todos los documentos sugieren en contra del empleo de esteroides.

Efectos en la salud	Los esteroides sistémicos se asocian con beneficios importantes en pacientes con COVID-19 severa o crítica (moderada a alta certeza ⊕⊕⊕○)	
Implementación: barreras y costo comparativo	No existen barreras mayores para su implementación y el costo es bajo	
Recomendaciones	Recomendaciones a favor, la mayoría fuertes, en pacientes graves y críticos.	

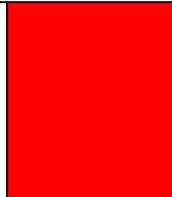
PACIENTES CON ENFERMEDAD GRAVE O CRÍTICA

El empleo esteroides sistémicos se asocia con beneficios importantes sobre desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 severa o crítica. No existen barreras para su implementación y tiene un costo accesible. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan su uso en pacientes con enfermedad severa o crítica.



PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

No existen estudios que hayan evaluado el uso de esteroides en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo. No se identificaron barreras para su implementación y es de bajo costo. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia sugieren NO utilizar esteroides en pacientes sin enfermedad grave o crítica.



REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed April 28, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed April 28, 2021.
3. Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R, y col. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1141-7.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
5. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. (2020, April 20). World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19).
6. Ruan S-Y, Lin H-H, Huang C-T, Kuo P-H, Wu H-D, Yu C-J. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(2):R63
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, y col. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
8. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
9. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, y col. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980
10. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
11. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/> <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
12. GLUCOCOVID investigators, Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2021 Feb 3 [cited 2021 Feb 11]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-020-01805-8> 220.
13. Jeronimo CMP, Farias MEL, Almeida Val FF, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020: ciaa1177. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>. 221.
14. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report [Preprint] *MedRxiv* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>. 222.
15. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41. Available from:

- <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>. 223.
16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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):1307-16. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>. 224.
 17. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13):1317-29. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>. 225.
 18. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1298-1306. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>. 226.
 19. Farahani RH, Mosaed R, Nezami-Asl A, Chamanara N, Soleiman-Meigooni S, Kalantar S, et al. Evaluation of the efficacy of methylprednisolone pulse therapy in treatment of Covid-19 adult patients with severe respiratory failure: randomized, clinical trial [Preprint]. *ResearchSquare* 2020. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs66909/v1>. 227.
 20. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial [Preprint]. *Eur Respir J* 2020; published online 17 September 2020. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>. 228.
 21. Tang X, Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 2021 Jan 22;1–11. 229.
 22. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *European Journal of Pharmacology*. 2021 Apr;897:173947. 230.
 23. Ranjbar K, Shahriarirad R, Erfani A, Khodamoradi Z, Saadi MHG, Mirahmadizadeh A, et al. Methylprednisolone or Dexamethasone, Which One Is the Superior Corticosteroid in the Treatment of Hospitalized COVID-19 Patients: A Triple-Blinded Randomized Controlled Trial [Internet]. In Review; 2021 Feb [cited 2021 Feb 14]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-148529/v1>
 24. Petersen, MW, Meyhoff, TS, Helleberg, M, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial—Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020; 64: 1365– 1375. <https://doi.org/10.1111/aas.13673>
 25. Reina R. Tratamiento con dexametasona para la neumonía por COVID-19. *Rev Argent Salud Publica*. 2021;13 Supl COVID-19: e25. Publicación electrónica 13 Abr 2021.
 26. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
 27. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed April 28, 2021.
 28. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
 29. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed April 28, 2021.

30. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso esteroides sistémicos como parte del tratamiento estándar. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-esteroides-sistemicos-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed April 28, 2021.
31. Pan American Health Organization. (2020a, July 29). Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión corta). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas-0>
32. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

argentina.gob.ar/salud