

CARRERA DE MEDICINA

## Nombre del Ensayo

Dexametasona ayuda a reducir la mortalidad en los pacientes graves por COVID-19

## Autor

Calderón Cedeño Jandry Alexander

## Curso & Paralelo

Cuarto "D"

## Asignatura

Fisiopatología

## Fecha

13/09/2020

Manta- Manabí - Ecuador



## **RESUMEN**

Los coronavirus son una familia de virus muy amplia los cuales causan diversas afecciones; el actual coronavirus se llama SARS-CoV-2, este es un nuevo tipo de coronavirus que llega a afectar a las personas y fue detectado por primera vez el año 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China.

Desde la aparición de este virus los científicos de todo el mundo no han parado de realizar estudios con diferentes medicamentos para lograr encontrar el tratamiento adecuado para este virus.

Este trabajo se encargará de demostrar mediante la recolección de información la eficacia del medicamento Dexametasona como tratamiento para pacientes infectados por COVID-19.

## **ABSTRACT**

Coronaviruses are a very broad family of viruses which cause various conditions; The current coronavirus is called SARS-CoV-2, this is a new type of coronavirus that affects people and was detected for the first time in 2019 in the city of Wuhan, Hubei province, China.

Since the appearance of this virus, scientists around the world have not stopped carrying out studies with different drugs to find the appropriate treatment for this virus.

This work will be in charge of demonstrating by collecting information the efficacy of the drug Dexamethasone as a treatment for patients infected by COVID-19.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento para COVID-19 actualmente es principalmente sintomático; debido a esto y conociendo los marcadores bioquímicos de este virus, los científicos han realizado pruebas con diferentes medicamentos para lograr reducir los síntomas asociados entre estos tenemos a los corticosteroides, los más usados y que se tomará en cuenta para este trabajo es “Dexametasona”.

Varios científicos y clínicos piensan que los corticosteroides pueden ayudar a mitigar la respuesta inflamatoria descontrolada que provoca el virus en ciertos pacientes, debido a las características y propiedades de estos fármacos.

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo. (SRAS-CoV). (Organización Mundial de la Salud 2020)

El nuevo coronavirus se llama SARS-CoV2, la enfermedad se llama Corona Virus Disease 2019 = COVID19; es un nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a las personas y se ha detectado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. (Ministerio de Salud Pública EC 2020)

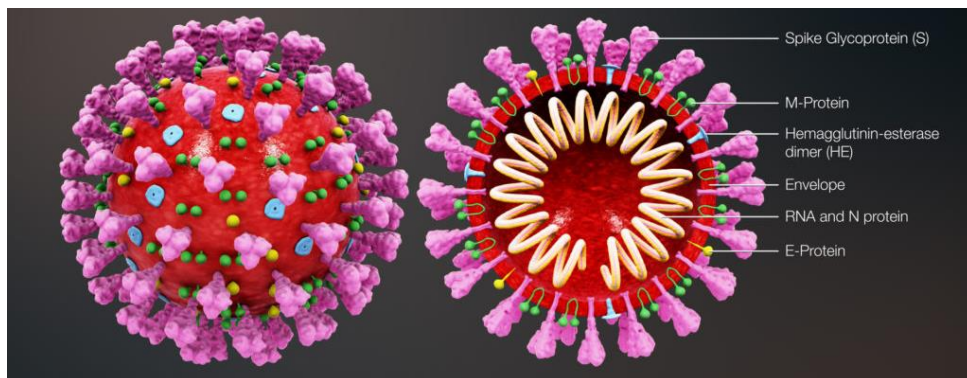
El presente ensayo se va a enfocar en demostrar la eficacia de la “Dexametasona” en el tratamiento de pacientes con COVID-19 en particular aquellos que se encuentran en estadios más graves. Tomando en cuenta el riesgo/beneficio, nos permitirá determinar si el corticoesteroide “Dexametasona” provoca una notable reducción de la mortalidad y de las complicaciones asociadas.

Para llevar a cabo este ensayo se dará una breve descripción del COVID-19, luego se detallarán los procesos que ocurren en los pacientes infectados de COVID-19, también se describirán datos importantes sobre los corticoesteroides y cómo actúan en el organismo, se explicará el mecanismo de acción de “DEXAMETASONA” y como actúa en los pacientes con COVID-19.

## DESARROLLO

La infección con el nuevo coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2, o SARS-CoV-2), causa la enfermedad del coronavirus 2019 COVID-19, el cual pertenece al género de los beta-coronavirus y guarda un parentesco filogenético del 79% y estructural con el SARS-CoV. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos 2020)

La estructura de los coronavirus es esférica de 100-60 nm de diámetro, envuelta con una bicapa lipídica, contiene ARN monocatenario de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud; el genoma del SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (Spike Protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). En el interior del virión se encuentra la proteína N que está asociada al RNA viral; las otras 3 proteínas se asocian a la envuelta viral, la proteína S forma las estructuras que sobresalen de la envoltura del virus. (Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid 2020)



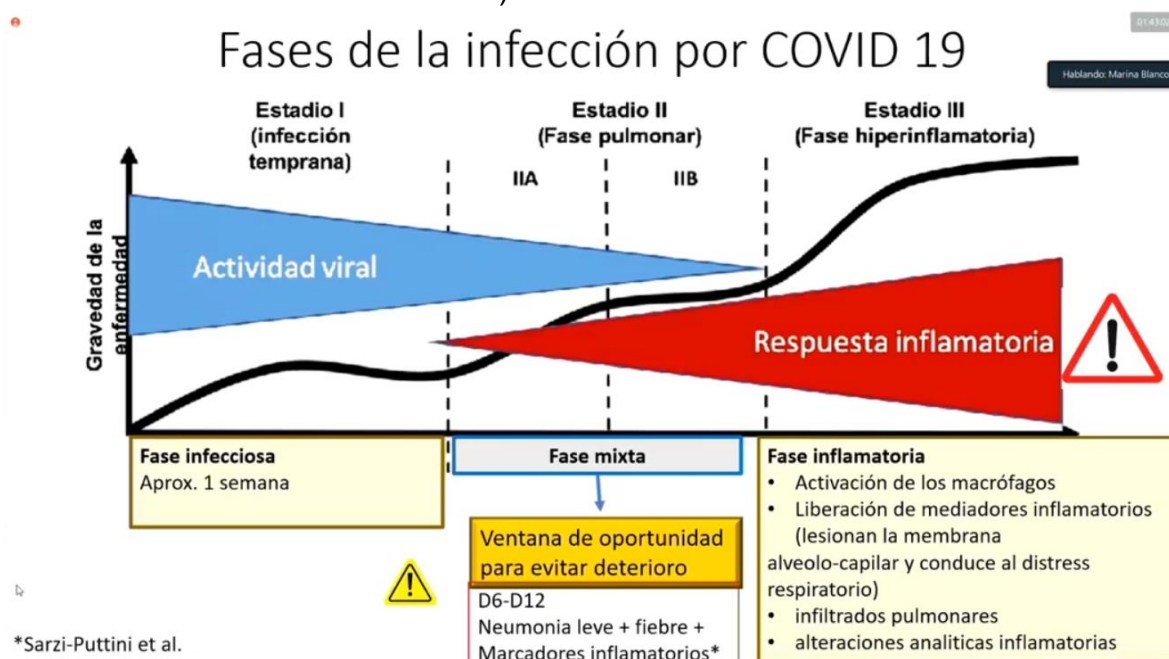
**IMAGEN 1:** Estructura molecular del SARS-CoV-2. Obtenido de: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>

El virus puede transmitirse fácilmente entre las personas, y, con el paso del tiempo, se continúa descubriendo más sobre su forma de propagación. Los datos muestran que se contagia de persona a persona entre aquellos que están en contacto cercano (dentro de aproximadamente 6 pies, o 2 metros). El virus se transmite por gotitas respiratorias que se liberan cuando alguien que lo tiene tose, estornuda o habla; una persona que está cerca puede inhalar estas gotitas, o las gotas pueden caerle en la boca o la nariz. También puede propagarse cuando una persona toca una superficie donde se encuentra el virus y luego se toca la boca, la nariz, o los ojos, aunque no se

considere que esta sea una de las principales maneras en que se trasmite. (MAYOCLINIC 2020)

Debido a la fácil propagación del virus, la OMS y los CDC recomendaron varias medidas para reducir el riesgo de la infección, como por ejemplo el evitar eventos en los cuales se encuentre mucha gente, cubrirse con una mascarilla al momento de estar en lugares públicos, entre otros.

La evolución de la infección por COVID-19 se desarrolla en 3 etapas. La primera etapa de inicio de la infección y replicación del virus abarcará los 7 primeros días del proceso, en este período de tiempo la PCR nasofaríngea va a ir dando un resultado positivo, pero la respuesta humoral (anticuerpos) no se ha producido aún. La segunda etapa o de afectación pulmonar se manifiesta aproximadamente a la segunda semana de la infección, también empieza la respuesta de anticuerpos; en las pruebas de imágenes los pacientes suelen presentar infiltrado pulmonar uni o bilaterales, suele ser más visible en TAC torácico que en radiografía. Por último, la tercera etapa o también denominada etapa hiperinflamatoria, se hace presente a partir de los 10 a 15 días, siendo conocido como el estadio de mayor gravedad, esta etapa se presenta más en pacientes de la tercera edad y que padecen enfermedades que empeoren el cuadro clínico; esta etapa será descrita con más detalle. (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria 2020)



**IMAGEN 2:** Fases de la infección por COVID-19. Tomada de webinar del 7 de abril de 2020. <https://drive.google.com/file/d/1g-st4OFT43gt8MEoSvNE1uJTUzikEh5G/view>

Investigaciones publicadas en la revista Science, descubrieron que el COVID-19 utiliza su proteína para conseguir introducirse en las células humanas; el patógeno utiliza su proteína S que encaja como una llave en una cerradura en la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). (Pullido 2020)

Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles muy elevados de Angiotensina II; y este nivel se lo ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Después de que ha ingresado el SARS-CoV-2 a nuestro organismo, se activará el sistema inmunitario innato lo que va a generar una respuesta excesiva que se presume está relacionada con una lesión pulmonar mayor y evolución clínica peor. En pacientes con mayores factores de riesgo como por ejemplo personas de la tercera edad o inmunodeprimidos, la respuesta antes mencionada no logrará controlar el virus por lo que se propagaría de forma más eficaz y además produciendo daño tisular pulmonar, que activaría a macrófagos y granulocitos, conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias a partir de linfocitos T helper CD4+, sobre todo IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias 2020)

A esta hiperactivación se la ha denominado como síndrome de liberación de citoquinas, la cual estaría asociada con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) el que se ha descrito como la causa principal de la mortalidad por COVID-19.

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) se produce con la activación de cantidades grandes de leucocitos y con la liberación de abundantes citoquinas proinflamatorias; entre las principales citoquinas involucradas se incluyen la interleuquina (IL-6), la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). También se incluyen otras citoquinas como lo es el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor e IL8, todas estas se las encuentra fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves. (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias 2020)

La sobreactivación del sistema inmunitario innato va a ocasionar daño en el sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis, provocando así casos de coagulación intravascular diseminada (CID) lo que llevara a

un trastorno generalizado de la microcirculación que llegara a contribuir a la producción de fallo multiorgánico. También se ha observado una alteración de las plaquetas por algunas vías, mediante daño indirecto con la invasión de las células madres hematopoyéticas de la médula ósea o con daño directo por medio de la activación del complemento. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos 2020)

Hasta el momento los tratamientos empleados en pacientes infectados se pueden mencionar los siguientes: *Los antivirales*, estos actúan impidiendo la replicación viral bloqueando la unión al receptor ACE2 y en las células se encarga de impedir la síntesis de nuevas proteínas y RNA viral; otro tratamiento son *los anticuerpos monoclonales* los cuales van a impedir la entrada del virus a las células; por último, *los inhibidores de la respuesta inflamatoria*, éstos se encargan de neutralizar los efectos que causa el coronavirus en el sistema inmune. (Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria 2020)

El grupo de fármacos corticoesteroides ha sido usado a nivel hospitalario por sus efectos, los cuales se describirán más adelante.

Estos corticoesteroides también conocidos como esteroides son una versión creada por el hombre de las hormonas que normalmente son producidas en las glándulas suprarrenales; estos medicamentos son utilizados normalmente en muchos tipos de afecciones como por ejemplo en erupciones cutáneas, lupus y asma. Generalmente estos medicamentos son seguros y tienen una buena efectividad si es tomado como el médico lo recomiende; sin embargo, como todo fármaco existen posibles efectos secundarios. (American Academy of Pediatrics 2015)

El principal efecto de los corticoesteroides es que se caracterizan por su actividad antiinflamatoria, que consigue por dos vías, la genómica y la no genómica. La acción de este fármaco a nivel celular produce una serie de efectos sobre la respuesta del sistema inmunitario, inhibiendo a los mediadores proinflamatorios y estimulando a los mediadores antiinflamatorios. (Zubeldia, y otros s.f.)

En cuanto al uso de corticoesteroides en las mujeres embarazadas, los datos no sugieren anomalías en los hijos; la embarazada sufría los mismos efectos secundarios y beneficios que las mujeres que no estén embarazadas. Se suele usar

corticoesteroides antes y durante el parto para inducir la maduración de los pulmones fetales. (Retana 2018)

Dexametasona es usada en el tratamiento de varias afecciones con componente inflamatorio y autoinmune, por ejemplo, la artritis reumatoide, el asma o procesos alérgicos o neoplásicos, debido a las propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y antialérgicas. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos s.f.)

El uso prolongado de este fármaco por más de dos semanas puede llegar a provocar efectos secundarios como glaucoma, cataratas, retención de líquidos, hipertensión, efectos psicológicos, aumento de peso o del riesgo de infecciones y osteoporosis. La OMS manifiesta: “Cabe insistir en que ninguno de estos eventos adversos está asociado con el uso a corto plazo de dexametasona (con la excepción de la hiperglucemia, que puede empeorar la diabetes).” (OMS 2020)

En el embarazo, en especial el primer trimestre, se iniciará el tratamiento con dexametasona luego de que se hayan evaluado los posibles riesgos y beneficios, ya que este medicamento es capaz de atravesar la barrera placentaria. En tratamientos de larga duración no se pueden descartar las alteraciones en el crecimiento fetal ya que la semivida del fármaco puede ser alargada. En la lactancia el medicamento es excretada en la leche materna; se desconoce si este produce un daño en el lactante, debido a esto solo se recomienda prescribirlo en casos que sean considerados como imprescindible. (VADECUM 2018)

Después de haber sido administrada por vía intravenosa cruza las membranas de las células y se une a receptores citoplasmáticos específicos, provocando respuestas que modifican la transcripción y por lo tanto a la síntesis de proteínas; estas respuestas se tratan de la inhibición de la infiltración leucocitaria en el sitio de inflamación, de la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. (Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica-Argentina 2009)

Un estudio iniciado en marzo y publicado el 17 de julio llamado RECOVERY llevado a cabo por la Universidad de Oxford, con el objetivo de encontrar posibles tratamientos para pacientes hospitalizados por COVID-19; en él participaron 175 hospitales del Sistema de Salud del Reino Unido. Se incluyeron pacientes hospitalizados a los que



se les realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) dando como resultado un diagnóstico positivo de SARS-CoV2, inicialmente se tenía como limitante que fueran pacientes mayores de 18 años, lo cual fue anulado y se agregaron pacientes embarazadas y en lactancia.

En dicho estudio dividió a los pacientes en dos grupos, a uno se administró dexametasona en 2104 pacientes en dosis bajas de 6 mg por vía oral o intravenosa cada 24 horas durante 10 días, mientras que al grupo de pacientes de 4321 pacientes solamente recibieron el tratamiento estándar; estuvieron sometidos a observación por 28 días. (Universidad de Oxford 2020)

En los grupos, los pacientes que fue necesaria una ventilación mecánica se registró una mayor mortalidad 41% aproximadamente, durante los 28 días de observación; en los pacientes que requerían oxigenoterapia la mortalidad fue del 25% considerándose como moderada; y en los pacientes que no precisaron de ventilación mecánica fue de 13% presentando así una mortalidad baja. En la observación de estos pacientes a los que se les administró dexametasona dieron los siguientes resultados, en los pacientes que precisaban de ventilación mecánica se redujo el riesgo de muerte en un 35% (riesgo relativo [RR]: 0,65; intervalo de confianza de 95 % [IC]: 0,48-0,88) y en los pacientes que solo precisaron de oxigenoterapia estándar se redujo un 20% la mortalidad (RR: 0,80; IC 95 %: 0,67-0,96). En los pacientes hospitalizados más leves que no necesitaron de ventilación asistida no se observó ningún beneficio (RR: 1,22; IC 95 %: 0,86-1,75). (Mrukowicz y Rot 2020)

Dexametasona: su efectividad

Pacientes conectados a respiradores: evitó la muerte en 1 de cada 8



Pacientes que necesitan oxigenación: evitó la muerte en 1 de cada 25



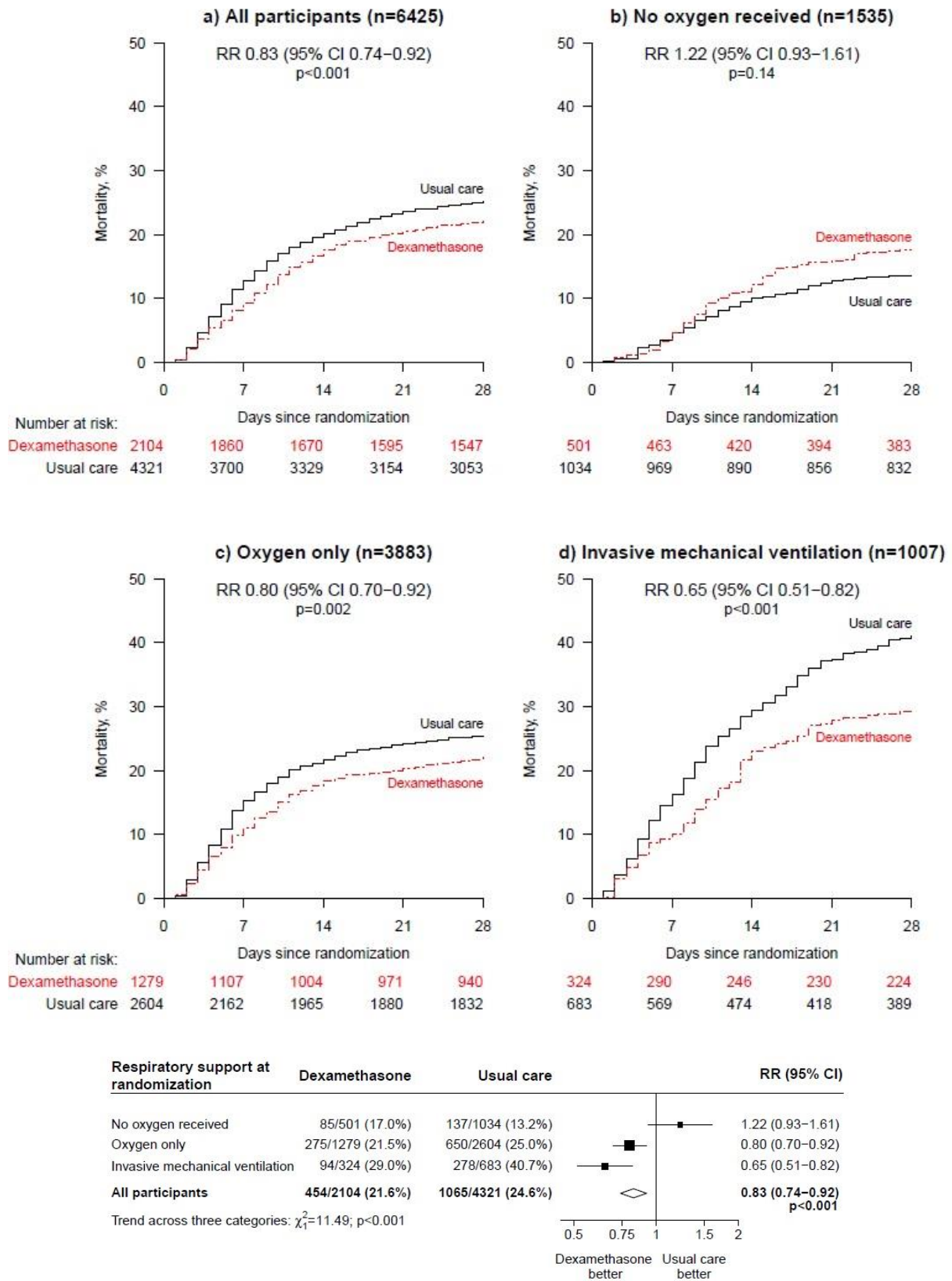
**IMAGEN 3:** Índice de efectividad de dexametasona aplicada en pacientes conectados a respiradores y que necesitan oxigenación. Tomada de: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-53069516>.



Tratamiento: hasta 10 días



Costo: US \$6,80



**IMAGEN 4:** Efecto de la asignación a dexametasona en la mortalidad a los 28 días por nivel de soporte respiratorio recibido al azar. Obtenido de: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=96301>

(Horby 2020), Profesor de Enfermedades Emergentes Infecciosas en el Nuffield Department of Medicine de la Universidad de Oxford refiere: “La dexametasona es el primer medicamento que ha mostrado mejorar la supervivencia en COVID-19. Estos resultados son en extremo bienvenidos. El beneficio en la supervivencia es claro y sustancial en aquellos pacientes que están lo suficientemente enfermos como para requerir tratamiento con oxígeno, por lo que la dexametasona deberá convertirse en el tratamiento estándar en dichos pacientes. La dexametasona es económica, está ampliamente disponible, y podrá ser usada de forma inmediata para salvar vidas en todo el mundo.”

Profesor de Medicina y Epidemiología en el Nuffield Department of Population Health de la Universidad de Oxford, y también Investigador en Jefe del estudio (Landray 2020) añade: “Desde el inicio de COVID-19 hace seis meses, inició igualmente la búsqueda de tratamientos que mejoren la supervivencia, particularmente en los pacientes más enfermos. Estos resultados preliminares del ensayo RECOVERY son muy claros la dexametasona reduce el riesgo de muerte en aquellos pacientes con complicaciones respiratorias severas. COVID-19 es una enfermedad global es muy afortunado que el primer tratamiento que ha demostrado reducirla mortalidad sea uno que se encuentra amplia y asequiblemente disponible.”

(Mrukowicz y Rot 2020) en su portal sobre “la dexametasona en la COVID-19 de curso grave” dan una advertencia sobre este medicamento y el ensayo RECOVERY; refieren: “Los resultados preliminares del ensayo RECOVERY señalan que en los pacientes con COVID-19 que todavía no necesitan oxigenoterapia, los efectos de la dexametasona pueden ser adversos (el amplio intervalo de confianza del riesgo relativo de muerte se encuentra más cerca de los valores elevados [RR: 1,22; IC 95 %: 0,86-1,75]), aunque la diferencia observada no es estadísticamente relevante. Hasta que sus efectos no se determinen con exactitud en el grupo de pacientes leves, este fármaco no se debe administrar demasiado temprano en el curso de la enfermedad y los médicos deben desaconsejar su uso a los pacientes. Este problema ya se había señalado en el acalorado y eterno debate sobre el papel de los glucocorticoides en el tratamiento de las neumonías virales, incluidas las que se producen en el curso de la COVID-19.”

El Dr. (Scapellato 2020) indica que el estudio RECOVERY deja 3 enseñanzas. La primera: “La evidencia en un estudio más robusto del beneficio de uno de los fármacos que estábamos utilizando. Existen aspectos metodológicos mejorables tales como que sea ciego o que tenga reporte de efectos adversos. Pero tiene muchos aspectos positivos: incluyó un extenso grupo de pacientes (sólo el 15% de los pacientes internados en el Reino Unido), utilizó criterios de ingreso abarcativos, tuvo un diseño multicéntrico, se usó un medicamento barato y ampliamente difundido con efectos adversos conocidos y previsibles.”

La segunda enseñanza: “Nos ha informado también sobre resultados negativos. Durante la pandemia, una sensación difícil a la que nos hemos enfrentado es la de utilizar un extenso arsenal de tratamientos con incertidumbre en la eficacia y en la toxicidad potencial. En cuidados críticos no es la primera vez que nos enfrentamos con entidades que no tienen tratamiento específico. Sin ir más lejos, el distress respiratorio del adulto no tiene tratamiento específico; sin embargo, ha disminuido su mortalidad en forma progresiva, ayudado por desarrollo de procesos de cuidado más eficientes y guiados por nuestra mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Esto mismo se ha visto, también en síndrome pulmonar por Hantavirus o en el Dengue grave. Por ello, mostrar que tratamientos no son útiles es casi tan importante como los resultados positivos.”

Por último, la tercera enseñanza: “Nos ha mostrado que los estudios randomizados se pueden efectuar durante la pandemia. La falta de evidencias de calidad para el uso de tratamientos en COVID-19 ha sido un déficit alarmante. Sin embargo, las recomendaciones se han difundido a gran velocidad por revistas con revisión de pares, seminarios, webinars, y por otros canales tales, como bases de datos de preprints, (sin revisión de pares) e incluso redes sociales. Hubo varias recomendaciones de uso del marco MEURI de la OMS. Dicho marco habilita al uso de tratamientos con eficacia y/o seguridad no probadas fuera de estudios clínicos en ocasión de catástrofes sanitarias. Sin embargo, el marco MEURI hace referencia a su uso en el caso de que exista la imposibilidad de la realización de estudios clínicos a la brevedad.”

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- El uso de los glucocorticoides, en especial dexametasona, como tratamiento de la neumonía causada por SARS-CoV-2 si mostró una reducción en la mortalidad de los diferentes grupos definidos, en especial aquellos pacientes que necesitaban de ventilación mecánica.
- No se presentó ningún beneficio en los pacientes que no requieren ventilación mecánica
- No quedan demostrados los efectos secundarios de dexametasona en pacientes infectados por COVID-19 debido a que los datos aportados sobre esto están basados en dosis mayores a las utilizadas en el estudio RECOVERY.
- Dexametasona no debe ser usada para tratar los síntomas leves ni para prevenir la infección por SARS-CoV-2 ya que este fármaco no es una cura para coronavirus.
- En mujeres embarazadas se debería evaluar el riesgo/beneficio antes de administrarles dexametasona, debido a que no se encontraron datos en el estudio que apruebe el uso de este medicamento.

### Recomendaciones

- Este medicamento debería contraindicarse en casos leves de pacientes infectados por COVID-19, debido a que podría facilitarse la replicación del virus, este medicamento se encuentra actualmente al alcance de todos.
- Deberían realizarse estudios sobre los efectos secundarios de dexametasona en los pacientes graves con las dosis usadas en el estudio RECOVERY.
- Realizar campañas sobre la utilización de este fármaco en los pacientes que no necesitan ventilación mecánica ya que hay muchas personas automedicándose para “prevenir” la infección por COVID-19.

## BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pediatrics. *CORTICOESTEROIDES*. 11 de 21 de 2015. <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/allergies-asthma/Paginas/Corticosteroids.aspx> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. *TRATAMIENTOS POTENCIALES PARA COVID-19 (INFECCIÓN POR SARS-CoV2)*. Mayo de 2020. [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/ttos\\_potenciales\\_covid\\_19.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/ttos_potenciales_covid_19.pdf) (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica-Argentina. *DEXAMETASONA*. 31 de Mayo de 2009. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d009.htm#:~:text=En%20la%20circulaci%C3%B3n%20sist%C3%A9mica%20la,excretan%20en%20la%20lucha%20materna.> (último acceso: 10 de Septiembre de 2020).

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. *Enfermedad por coronavirus, COVID-19*. 17 de Abril de 2020. [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200417\\_ITCoronavirus.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200417_ITCoronavirus.pdf) (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid. *SARS-CoV-2. Estructura y mecanismo de acción*. 14 de Abril de 2020. <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. *CORONAVIRUS: COVID-19*. Julio de 2020. <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. *Dexametasona y COVID-19*. s.f. <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud->

publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/nota-informativa-dexametasona-papel-COVID-19.pdf (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Horby, Peter. *Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones*. 16 de Junio de 2020. [https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation\\_190620-final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation_190620-final.pdf) (último acceso: 11 de Septiembre de 2020).

Landray, Martin. *Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones*. 16 de Junio de 2020. [https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation\\_190620-final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation_190620-final.pdf) (último acceso: 11 de Septiembre de 2020).

MAYOCLINIC. *CORONAVIRUS*. 02 de Septiembre de 2020. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Ministerio de Salud Pública EC. *Coronavirus COVID-19*. 2020. <https://www.salud.gob.ec/coronavirus-covid-19/> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Mrukowicz, Jacek, y Magdalena Rot. *Dexametasona en la COVID-19 de curso grave*. 22 de Junio de 2020. <https://empendium.com/manualmibe/covid19/239731,dexametasona-en-la-covid-19-de-curso-grave> (último acceso: 11 de Septiembre de 2020).

OMS. *DEXAMETASONA Y COVID-19*. 25 de Junio de 2020. <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Organización Mundial de la Salud. *Coronavirus*. 2020. <https://www.salud.gob.ec/coronavirus-covid-19/> (último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Pullido, Sandra. *El SARS CoV-2 utiliza una 'llave vírica' para introducirse en las células humanas*. 05 de Marzo de 2020. <https://gacetamedica.com/investigacion/el->

covid-19-utiliza-una-llave-virica-para-introducirse-en-las-celulas-humanas/  
(último acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Retana, Dr. Carlos Muñoz. *CORTICOESTEROIDES*. 28 de Agosto de 2018.  
<https://www.geosalud.com/medicamentos-corticoesteroides.html> (último  
acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Scapellato, Jose. *Uso de Dexametasona en COVID-19 – Estudio RECOVERY*. 23 de  
Julio de 2020. [http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/uso-de-  
dexametasona-en-covid-19-estudio-recovery/](http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/uso-de-dexametasona-en-covid-19-estudio-recovery/) (último acceso: 11 de  
Septiembre de 2020).

Universidad de Oxford. *ESTUDIO RECOVERY*. 16 de Junio de 2020.  
[https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-  
translation\\_190620-final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/dexamethasone-press-release-spanish-translation_190620-final.pdf) (último acceso: 10 de Septiembre de 2020).

VADECUM. *DEXAMETASONA*. 24 de 01 de 2018.  
<https://www.vademecum.es/principios-activos-dexametasona-h02ab02> (último  
acceso: 09 de Septiembre de 2020).

Zubeldia, Dr. José Manuel, Dra. M<sup>a</sup> Luisa Baeza, Dr. Ignacio Jaúregui, y Dr. Carlos J.  
Senent. *Los corticoides*. s.f. [https://www.fbbva.es/microsite/alergiasfbbva/el-  
tratamiento-de-las-enfermedades-alergicas/48-los-corticoides/index.html#](https://www.fbbva.es/microsite/alergiasfbbva/el-tratamiento-de-las-enfermedades-alergicas/48-los-corticoides/index.html#)  
(último acceso: 09 de Septiembre de 2020).