



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

USO DE DEXAMETASONA COMO TRATAMIENTO EN PERSONAS CON COVID-19

A. Pregunta clínica

En personas con neumonía por COVID-19 ¿Se debe “usar dexametasona” en comparación a “no usar”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con neumonía por COVID-19.

Intervención: Usar dexametasona.

Comparación: No usar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, ventilación mecánica invasiva, eventos adversos adversos.

B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L-OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	2 ensayo clínico aleatorio (1).
---------------------------	---------------------------------

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	<p>2 ensayo clínico aleatorio (1-2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • En ambos estudios identificados, ni los participantes ni los tratantes fueron ciegos a la asignación. Los desenlaces tampoco fueron asignados de forma ciega • El promedio de edad de los pacientes estudiados estuvo entre los 60 a 65 años. En ambos estudios hubo una mayor proporción de hombres que de mujeres (60/40% aproximadamente). Fueron aleatorizados alrededor del 9no día desde el inicio de los síntomas y aproximadamente la mitad tenían enfermedades crónicas. • Esquemas de dexametasona utilizados: En un estudio: 6 mg al día por 10 días; En el otro estudio: 20 mg al día por 5 días, seguido por 10 mg al día por 5 días adicionales o hasta el alta de la UCI.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	<p>Pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 con sospecha clínica o confirmada por laboratorio.</p> <p>Características de los participantes: N: 6724 Edad media: 66,5. 4034 hombres (60%)/2690 mujeres (40%)</p>
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>Esquemas de dexametasona utilizados: En un estudio: 6 mg al día por 10 días; En el otro estudio: 20 mg al día por 5 días, seguido por 10 mg al día por 5 días adicionales o hasta el alta de la UCI.</p>
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	<p>Subvención (MC_PC_19056) a la Universidad de Oxford, Investigación e Innovación del Reino Unido e Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR); y por financiación básica proporcionada por NIHR Oxford Biomedical Research Center, la Fundación Bill y Melinda Gates, el Departamento para el</p>

	Desarrollo Internacional, Health Data Research UK, el Consejo de Investigaciones Médicas para la Investigación de Salud de la Población, y financiamiento de apoyo a la Unidad de Ensayos Clínicos del NIHR. Dr. Lim cuenta con el apoyo de fondos básicos proporcionados por NIHR. Nottingham Biomedical Research Center, Dr. Fenton por el Centro de Investigación Biomédica NIHR Manchester y Dr. Jaki por una subvención (MC_UU_0002 / 14) de la Investigación Médica del Reino Unido Council y por una beca de investigación senior del NIHR (NIHRSRF-2015-08-001). Servicio Nacional de Salud (NHS).
Estudios en curso https://clinicaltrials.gov/	3 estudios finalizados, pero sin resultados publicados (2-4). 11 estudios en estado en curso

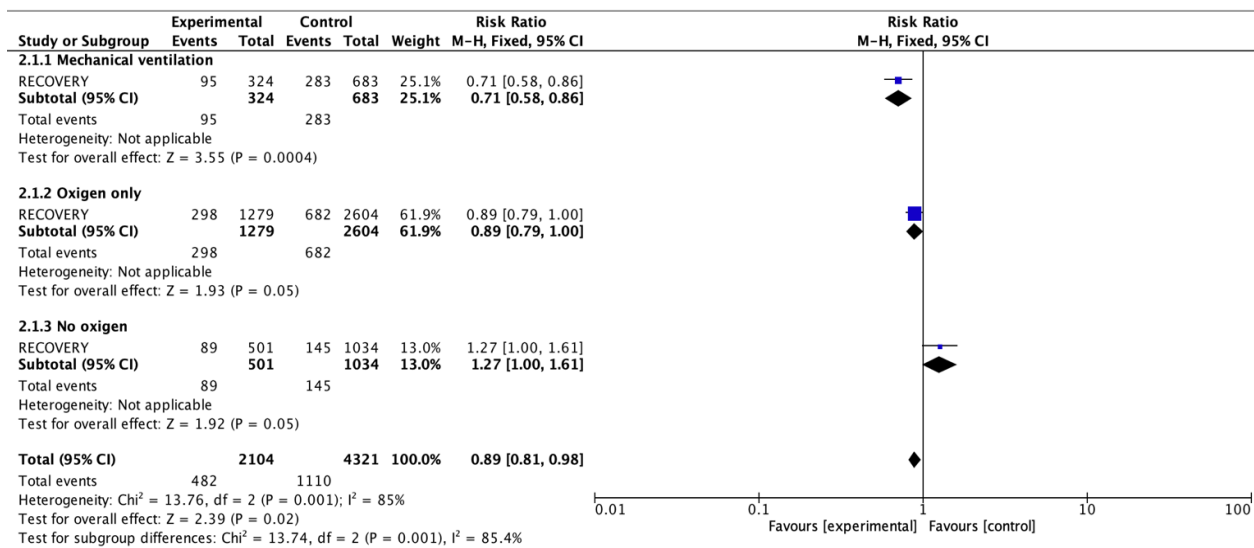
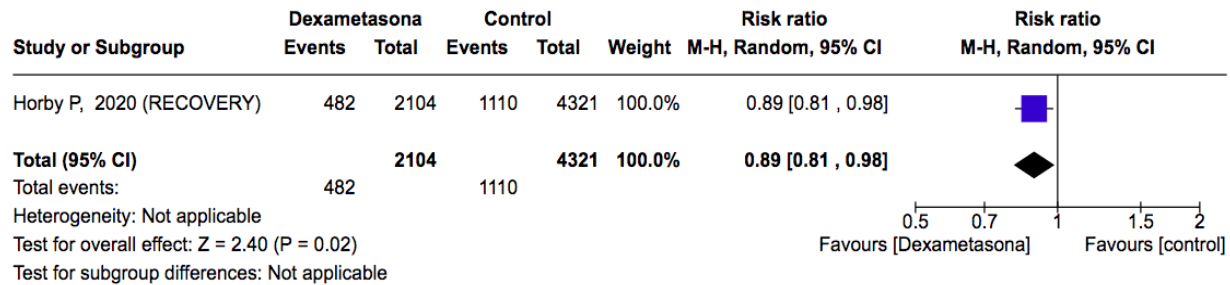
D. Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

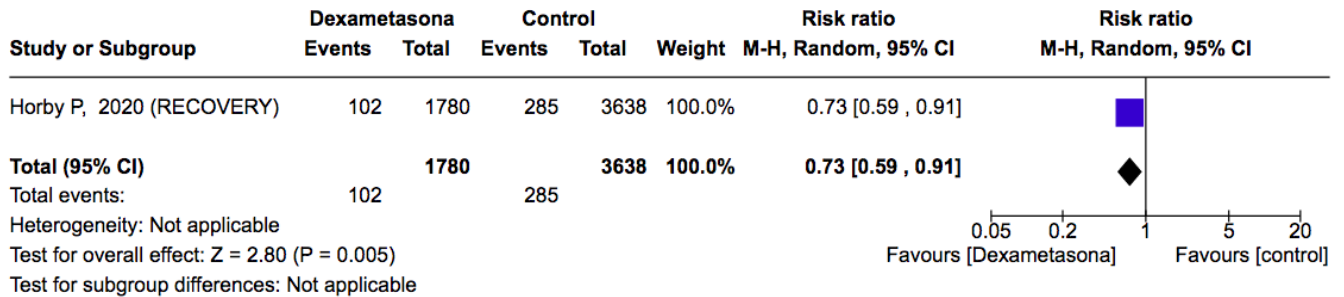
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (17,18) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (19).

Metaanálisis

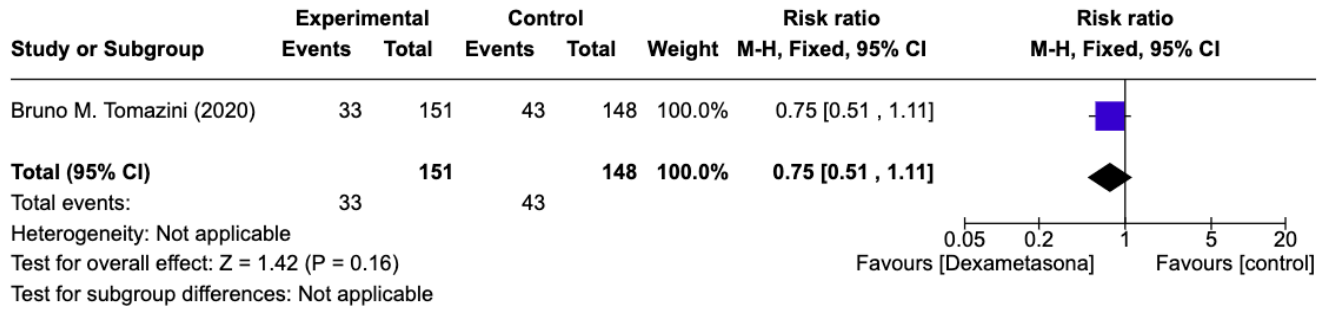
1. Mortalidad a los 28 días



2. Ventilación mecánica invasiva



3. Nueva infección



4. Hiperglicemia

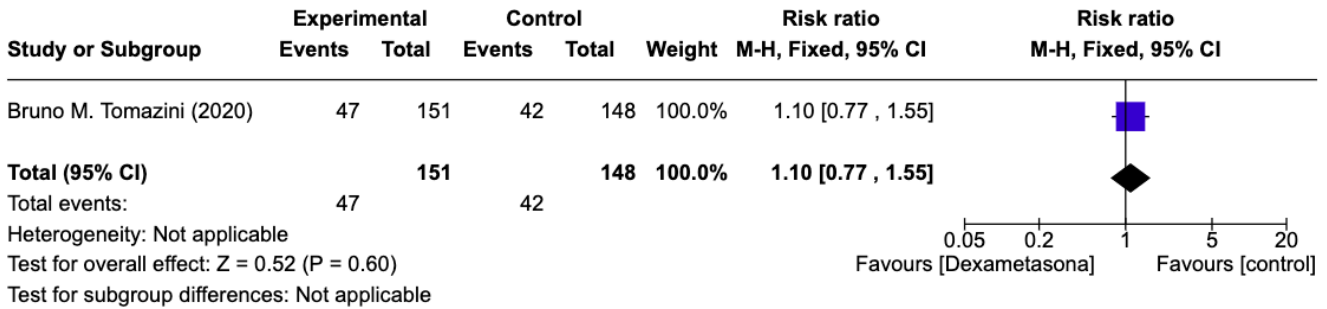


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON NEUMONÍA POR COVID-19 ¿SE DEBE “USAR DEXAMETASONA” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?	
Pacientes	Personas con neumonía por COVID-19.
Intervención	Usar dexametasona
Comparación	No usar

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON dexametasona	SIN dexametasona	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,90 (0,82 a 0,97) 2 estudios (ECA) ^{1,2} 6724 personas	242 Por cada 1000	269 Por cada 1000	27 menos por cada 1000 (de 48 a 8 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada a,b,c	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 probablemente reduce el riesgo de morir.
Mortalidad (subgrupo ventilación mecánica)	RR 0,71 (0,58 a 0,86) 1 estudios (ECA) ² 1007 personas	294 Por cada 1000	414 Por cada 1000	120 menos Por cada 1000 (de 174 a 58 menos)	⊕⊕○○ Baja a, d	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 podría tener un mayor efecto en personas más graves.
Mortalidad (subgrupo sólo oxígeno)	RR 0,89 (0,79 a 1,00) 1 estudios (ECA) ² 3883 personas	233 Por cada 1000	262 Por cada 1000	29 menos Por cada 1000 (de 55 a menos)	⊕⊕○○ Baja a, d	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 podría tener un menor efecto en personas menos graves. Sin embargo, existe incertidumbre que este efecto sea real dado que la certeza en la evidencia es baja.
Mortalidad (subgrupo no oxígeno)	RR 1,27 (1,00 a 1,61)	178 Por cada 1000	140 Por cada 1000	38 más Por cada 1000	⊕⊕○○ Baja a, d	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 podría tener un efecto perjudicial en personas con manifestaciones leves. Sin embargo, existe incertidumbre

	1 estudios (ECA) ² 1535 personas			(de 0 menos a 86 más)		que este efecto sea real dado que la certeza en la evidencia es baja.
Ventilación mecánica invasiva	RR 0,73 (0,59 a 0,91) 1 estudios (ECA) ² 5418 personas	57 Por cada 1000	78 Por cada 1000	21 menos (de 32 a 7 menos) Por cada 100	⊕⊕⊕○ Moderada a, b, c	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 probablemente reduce el riesgo de necesitar ventilación mecánica.
Nueva Infección	RR 0,75 (0,51 a 1,11) 1 estudios (ECA) ¹ 299 personas	218 Por cada 1000	291 Por cada 1000	73 menos (de 142 menos a 32 más) Por cada 100	⊕⊕○○ Baja a, b, c, e	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 podría no aumentar el riesgo de nuevas infecciones. Sin embargo, existe incertidumbre que este efecto sea real dado que la certeza en la evidencia es baja.
Hiperglicemia	RR 1,10 (0,77 a 1,55) 1 estudios (ECA) ¹ 299 personas	312 Por cada 1000	284 por cada 1000	28 más por 1000 (de 65 menos a 156 más)	⊕⊕○○ Baja a, b, c, e	El uso de dexametasona en personas con neumonía por COVID-19 podría aumentar el riesgo de hiperglicemia. Sin embargo, existe incertidumbre que este efecto sea real dado que la certeza en la evidencia es baja.

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%

EXPLICACIONES

- En ambos estudios identificados, ni los participantes ni los tratantes fueron ciegos a la asignación. Los desenlaces tampoco fueron asignados de forma ciega
- El promedio de edad de los pacientes estudiados estuvo entre los 60 a 65 años. En ambos estudios hubo una mayor proporción de hombres que de mujeres (60/40% aproximadamente). Fueron aleatorizados alrededor del 9no día desde el inicio de los síntomas y aproximadamente la mitad tenían enfermedades crónicas.
- Esquemas de dexametasona utilizados: En un estudio: 6 mg al día por 10 días; En el otro estudio: 20 mg al día por 5 días, seguido por 10 mg al día por 5 días adicionales o hasta el alta de la UCI.
- Este resultado proviene de un análisis de subgrupo. Se observa una gradiente entre el efecto y la gravedad de los pacientes con un test de interacción positivo (p menor a 0.001)
- El intervalo de confianza del efecto absoluto probablemente atraviesa los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o perjudicial.

Referencias

1. Tomazini, Bruno M., Maia, Israel S., Cavalcanti, Alexandre B., Berwanger, Otavio, Rosa, Regis G., Veiga, Viviane C., Avezum, Alvaro, Lopes, Renato D., Bueno, Flavia R., Silva, Maria Vitoria A. O., Baldassare, Franca P., Costa, Eduardo L. V., Moura, Ricardo A. B., Honorato, Michele O., Costa, Andre N., Damiani, Lucas P., Lisboa, Thiago, Kawano-Dourado, Letícia, Zampieri, Fernando G., Olivato, Guilherme B., Righy, Cassia, Amendola, Cristina P., Roepke, Roberta M. L., Freitas, Daniela H. M., Forte, Daniel N., Freitas, Flávio G. R., Fernandes, Caio C. F., Melro, Livia M. G., Junior, Gedealvares F. S., Morais, Douglas Costa, Zung, Stevin, Machado, Flávia R., Azevedo, Luciano C. P., Investigators, for, the, COALITION, COVID-19, Brazil, III. 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.
2. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., Jeffery, K., Montgomery, A., Rowan, K., Juszczak, E., Baillie, J. K., Haynes, R., Landray, M. J.. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*; Jul 17 2020.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
5. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 14.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 28 de septiembre de 2020.

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

<p>(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (dexamet* OR Dextenza* OR Ozurdex*)</p>	<p>HITS: 125</p>
--	------------------