

Farmacología de glucocorticoides empleados en el tratamiento de la COVID-19.

Yacelis D. Cisneros Nápoles¹, André Pedro Neto², Sheila Isabel Chávez Cisnero³, Eidys Rodríguez Herrera⁴, Alicia del Rosario Ramírez Pérez⁵, Yeny Dueñas Pérez⁶

1. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Auxiliar e Investigadora Agregada.
2. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Decano de la Facultad de Medicina de Malanje y Director del Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola.
3. Estudiante de tercer año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante de Cirugía.
4. MSc. Especialista de I Grado en Medicina General Integral Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Asistente.
5. MSc. Especialista de I y II Grados en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar.
6. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Farmacología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Asistente.

Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Toxicología de Malanje, Angola.

Correo de contacto: yacelisdcn@gmail.com

Resumen

Para el tratamiento de la COVID-19 se han empleado innumerables fármacos, los glucocorticoides, dentro de ellos la dexametasona, ha sido utilizada como alternativa terapéutica. Con el objetivo de describir aspectos farmacológicos y toxicológicos de este medicamento, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva. Resultados preliminares del experimento Recovery proveen nueva evidencia sobre el beneficio del uso de corticosteroides, específicamente dexametasona, en pacientes hospitalizados por COVID-19. Dada su potencia antiinflamatoria, son muy utilizados para el tratamiento de la COVID-19 en sus estadíos más graves. Además suprimen el funcionamiento del sistema inmunológico, por lo que no se pueden emplear en las etapas iniciales de la enfermedad: solo son útiles en la etapa inflamatoria. Así, la desametaxona se usa en estos pacientes para detener parte del daño producido cuando el sistema inmunológico se sobreactiva en esta tormenta de citoquinas, mientras el organismo intenta luchar contra el coronavirus. Los beneficios obtenidos de los glucocorticoides varían considerablemente y su uso debe sopesar de manera cuidadosa en cada paciente para evitar sus toxicidades. Cuando los glucocorticoides se usan por periodos cortos (<2 semanas), es poco común ver efectos adversos graves, incluso con dosis moderadamente grandes. Por lo que es importante realizar una valoración riesgo beneficio, que el terapeuta debe tener presente.

Palabras clave: esteroides, glucocorticoides, dexametasona, COVID-19.

Summary

Pharmacology of glucocorticoids used in the treatment of COVID-19.

For the treatment of COVID-19, countless drugs have been used, glucocorticoids, among them dexamethasone, have been used as a therapeutic alternative. In order to describe the pharmacological and toxicological aspects of this drug, an exhaustive literature search was carried out. Preliminary results of the Recovery experiment provide new evidence on the benefit of the use of corticosteroids, specifically dexamethasone, in patients hospitalized for COVID-19. Given their anti-inflammatory power, they are widely used for the treatment of COVID-19 in its most serious stages. They also suppress the functioning of the immune system, so they cannot be used in the initial stages of the disease: they are only useful in the inflammatory stage. Thus, desamethaxone is used in these patients to stop part of the damage produced when the immune system is over-activated in this cytokine storm, while the body tries to fight against the coronavirus. The benefits obtained from glucocorticoids vary considerably and their use must be carefully weighed in each patient to avoid toxicities. When glucocorticoids are used for short periods (<2 weeks), it is rare to see serious adverse effects, even with moderately large doses. So it is important to carry out a risk-benefit assessment, which the therapist must bear in mind.

Key words: steroids, glucocorticoids, dexamethasone, COVID-19.

Introducción

A mediados del siglo XIX ya se conocía la importancia de la secreción de las glándulas suprarrenales para la supervivencia. En 1849, *Thomas Addison* describió 11 casos de pacientes que habían fallecido con una serie de síntomas que él supo relacionar con una enfermedad de la corteza suprarrenal. Más tarde se demostró que la corteza suprarrenal era esencial para la supervivencia en estos experimentos de ablación y que la corteza suprarrenal regulaba tanto el metabolismo de los carbohidratos como el equilibrio de líquidos y electrolitos. ^(1,2)

Las glándulas suprarrenales se componen de dos partes: la médula, que secreta catecolaminas y la corteza, la cual secreta esteroides suprarrenales. La corteza suprarrenal sintetiza una mezcla de glucocorticoides; la hormona más relevante en el ser humano es la *hidrocortisona (cortisol)*. Los glucocorticoides o corticosteroides se sintetizan en la zona fascicular y actúan sobre el metabolismo intermediario, afectan al de los hidratos de carbono y las proteínas, además de ejercer un potente efecto regulador sobre los mecanismos de defensa del huésped. ⁽³⁻⁶⁾

Los glucocorticoides son sintetizados y liberados según un patrón pulsátil a la sangre y existe un ritmo circadiano bien definido de su secreción en humanos sanos. El colesterol es la molécula precursora de los glucocorticoides y la conversión inicial del colesterol en pregnenolona, el paso limitante de la velocidad de síntesis, está regulado por la ACTH. Con excepción de la terapia sustitutiva, los glucocorticoides se utilizan más a menudo por sus acciones antiinflamatorias e inmunodepresora. En estas situaciones, sus acciones metabólicas y de otro tipo se consideran efectos secundarios indeseables. Una actividad glucocorticoide excesiva provoca el síndrome de Cushing. ^(3, 5, 6)

En muchos países, los médicos están administrando a pacientes con COVID-19 medicamentos no aprobados para tratar esta enfermedad. Se considera que el uso de medicamentos autorizados para indicaciones no aprobadas por un organismo nacional de reglamentación farmacéutica constituye un uso «no indicado». La prescripción de

medicamentos para usos no indicados puede estar sujeta a leyes y reglamentos nacionales. ⁽⁷⁾

Puede ser éticamente lícito ofrecer a determinados pacientes tratamientos experimentales de emergencia al margen de los ensayos clínicos, a condición de que no exista un tratamiento de eficacia comprobada; no sea posible iniciar de inmediato estudios clínicos; el paciente o su representante legal aporten su consentimiento informado; y la intervención de emergencia sea supervisada y sus resultados documentados y comunicados a su debido tiempo a la comunidad médica y científica en general. ⁽⁸⁾

En la actualidad, el manejo convencional de la COVID-19 continúa siendo de soporte y varía de acuerdo con la gravedad de presentación de la enfermedad. El uso de corticosteroides se postuló inicialmente como tratamiento adyuvante en las formas graves de la COVID-19, dado su efecto antiinflamatorio y el potencial de reducir la lesión pulmonar asociada. Sin embargo, la OMS había restringido su uso a los estudios experimentales. ⁽⁹⁾

Alternativamente, puede haber beneficios de usar corticosteroides para tratar los coronavirus en la "fase aguda temprana" de la infección, ya que se descubrió que la dexametasona redujo con éxito la "respuesta proinflamatoria temprana" en los cerdos infectados con el coronavirus respiratorio porcino. Otro estudio realizado en China logró resultados alentadores cuando los pacientes con SARS-CoV fueron tratados con una combinación de esteroides de dosis altas tempranas y una quinolona. Aunque la evidencia es limitada, los corticosteroides podrían ser beneficiosos en el tratamiento de la infección. ⁽¹⁰⁾

Dos estudios observacionales sobre cohortes de pacientes con COVID-19, concluían que el uso de corticosteroides a dosis bajas o moderadas podría reducir la progresión a neumonía grave y el subsecuente SDRA en pacientes con neumonía leve por infección por SARS-CoV-2 (evidencia considerada no conclusiva). Sin embargo, hoy se cuenta con

resultados preliminares del experimento Recovery que proveen nueva evidencia sobre el beneficio del uso de corticosteroides, específicamente dexametasona, en pacientes hospitalizados por COVID-19. ⁽⁹⁾

La dexametasona, un fármaco descubierto a mediados de la década de los 50's, se erige hasta el momento como el único fármaco capaz de mejorar el pronóstico de vida de los pacientes en estado crítico como consecuencia de la COVID-19. El fármaco es un potente glucocorticoide perteneciente a los corticosteroides, o corticoides. ⁽¹¹⁾

Mecanismo de acción:

Los efectos glucocorticoides de mayor relevancia se deben a la interacción de los fármacos con receptores intracelulares específicos de glucocorticoides que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares que controlan la transcripción génica. ⁽³⁾

Dichos receptores de glucocorticoides (GC) están ampliamente distribuidos en la mayoría de las células del organismo; en presencia del ligando, el complejo se disocia y el receptor asociado al glucocorticoide se traslada al núcleo, en donde se une como homodímero a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) localizado en las zonas de regulación de los genes, denominadas elementos de respuesta glucocorticoide (GRE), y son las que dotan de especificidad a la modulación de la transcripción génica. ^(2, 4, 5)

El GR actúa por medio de una interacción proteína-proteína que va a ser determinante en la acción antiinflamatoria e inmunodepresora. Muchos genes promotores de sustancias proinflamatorias son activados por estímulos como son la interleucina IL-1 β o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), capaces de activar el factor de transcripción (NF- κ B) que es translocado al núcleo. El NF- κ B se fija a un sitio específico de reconocimiento en la región promotora de los genes, y posteriormente recluta coactivadores de la transcripción. Estas proteínas interactúan con los promotores y regulan la transcripción de genes blanco. ^(4,5)

De hecho, facilita la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como es el caso de la lipocortina I, el antagonista del receptor de la IL-1, el inhibidor de

la proteasa de leucocitos secretores, la fosfatasa 1 proteincinasa activada por mitógenos y la IL-10. En cambio, al interactuar como monómero con los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B, inhibirá la síntesis de la mayoría de genes proinflamatorios que es regulada por dichos factores, y que codifican numerosas citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular; lo mismo sucede con el factor nuclear de las células T activadas. ⁽⁵⁾

La inflamación es un mecanismo cuya finalidad es mantener la homeostasis. Sin embargo, es necesaria que esta respuesta sea regulada de forma precisa, tanto en intensidad como en duración, para que sea beneficiosa. En caso contrario puede surgir el "síndrome de liberación de citoquinas". Causada por una respuesta inflamatoria sistémica aguda, mediada por sustancias naturales proinflamatorias.⁽¹²⁾

Los glucocorticoides antagonizan la diferenciación de los macrófagos e inhiben muchas de sus funciones como el bloqueo de la síntesis de numerosas citocinas inflamatorias (IL-1, e IL-6, TNF- α , etc.), disminuyen la producción de eicosanoides inflamatorios. Además reducen el recuento de eosinófilos y basófilos en sangre y disminuyen la acumulación de eosinófilos y mastocitos en las áreas donde se produce una reacción alérgica. Inhiben la liberación de histamina y leucotrieno C4 de los basófilos, e inhiben la desgranulación de los mastocitos. ⁽⁵⁾

En las células endoteliales inhiben la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clase II y de las moléculas de adhesión celular ELAM-1, ICAM-1, secreción de diversas proteínas del complemento, de citocinas y eicosanoides, ya que inhiben la actividad de la fosfolipasa A₂ y la expresión de NO sintasa inducible. ⁽⁵⁾

Además de sus efectos sobre la función de los leucocitos, al inhibir la fosfolipasa A₂ influyen en la respuesta inflamatoria, al reducir la síntesis del ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas y los leucotrienos, y del factor activador de las plaquetas. Finalmente, los glucocorticoides reducen la expresión de la ciclooxigenasa 2, la forma inducible de esta enzima, en las células inflamatorias, reduciendo así la cantidad de enzima disponible para producir prostaglandinas. ⁽⁴⁾

En pacientes afectados por la COVID-19, cuando la respuesta del sistema inmune no es capaz de controlar eficazmente al coronavirus, (en personas mayores), el virus se propaga de forma más agresiva. Esto produce daño en los tejidos pulmonares, lo que activa a los macrófagos y granulocitos y conduce a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. Todo este proceso inflamatorio puede complicarse, lo que da lugar a la "tormenta de citoquinas" observada de forma frecuente en pacientes graves de COVID-19. También aumentan los neutrófilos y se ve reducido el número de linfocitos totales.

(11)

Dada su potencia antiinflamatoria, los corticoides son muy utilizados para el tratamiento de la COVID-19 en sus estadios más graves. Además suprimen el funcionamiento del sistema inmunológico, por lo que no se pueden emplear en las etapas iniciales de la enfermedad: solo son útiles en la etapa inflamatoria. Así, la dexametasona se usa en estos pacientes para detener parte del daño producido cuando el sistema inmunológico se sobreactiva en esta tormenta de citoquinas, mientras el organismo intenta luchar contra el coronavirus. (11)

Acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, (ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular, reducen la trasudación líquida y la formación de edema, disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste, son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces. (5)

Acciones sobre el aparato respiratorio

Se relaciona con sus acciones antiinflamatorias, al disminuir el cúmulo de células inflamatorias, sobre todo eosinófilos, así como la liberación de leucotrienos,

prostaglandinas, interleuquinas, FNT, FAP entre otros, reducen la permeabilidad vascular. Además restablecen la respuesta de los receptores beta-2 a sus agonistas. Por todo lo anterior disminuye el edema de la mucosa, la secreción de mucus y la broncoconstricción.

Acciones inmunológicas y respuesta alérgica.

Los glucocorticoides modifican la respuesta inmunológica; suprimen todo tipo de hipersensibilización y fenómenos alérgicos al suprimir el reclutamiento de leucocitos en el sitio de contacto con el antígeno y de la respuesta inflamatoria a la agresión inmunológica. Su potente acción inmunosupresora se debe a la inhibición de funciones del sistema inmunitario, al inhibir la maduración, diferenciación y proliferación de células inmunitarias e inducir la muerte por apoptosis de los linfocitos T.

Acciones metabólicas

- Hidratos de carbono: disminución de la captación y utilización de glucosa y aumento de la gluconeogénesis; esto provoca tendencia a la hiperglucemia.
- Proteínas: aumento del catabolismo, disminución del anabolismo.
- Grasas: efecto permisivo sobre las hormonas lipolíticas y redistribución de la grasa, típica del síndrome de Cushing.

Acciones reguladoras

- Hipotálamo e hipófisis anterior: retroalimentación negativa con disminución de la liberación de glucocorticoides endógenos.
- Sistema vascular: disminución de la vasodilatación y la exudación de líquido.
- Musculoesqueléticas: disminución de la actividad de los osteoblastos y aumento de los osteoclastos.
- Inflamación e inmunidad:
 - Inflamación aguda: disminución de la llegada y la actividad de los leucocitos.
 - Inflamación crónica: disminución de la actividad de las células mononucleares, disminución de la angiogénesis, menor fibrosis.

- Tejidos linfoides: disminución de la expansión clonal de linfocitos T y B y de la acción de los linfocitos T secretores de citocinas. Cambio en la respuesta de Th1 a Th2.
- Mediadores:
 - Disminución de la producción y la acción de muchas citocinas, como interleucinas, factor de necrosis tumoral α , factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.
 - Reducción de la síntesis de eicosanoides.
 - Disminución de la generación de IgG.
 - Disminución de componentes del complemento en la sangre.
 - Aumento de la liberación de factores antiinflamatorios, como interleucina (IL)-10, IL-1ra y anexina 1.
- Efectos generales: reducción de la inflamación crónica y de reacciones autoinmunitarias; disminución de los aspectos protectores de la respuesta inflamatoria y, a veces, reducción de la cicatrización.

Características farmacocinéticas

Los corticosteroides sintéticos, en la mayoría de los casos se absorben rápida y completamente cuando se administran por vía oral, su biodisponibilidad en general es superior a la del cortisol. Una vez absorbido el cortisol, en condiciones normales, más del 90% se une de manera reversible a las proteínas plasmáticas: globulina de unión a corticosteroides (CBG o transcortina) y la albúmina. ^(4, 5)

A concentraciones normales o bajas de corticosteroides, la mayor parte de la hormona está unida a proteínas pero cuando aumentan las concentraciones de esteroides, por estrés o administración exógena, excede la capacidad de unión a las proteínas y existe una fracción mucho mayor del esteroide en forma libre. ^(4, 5)

Los preparados sufren metabolismo hepático, originando numerosos derivados esteroideos inactivos que sufren posteriormente procesos de conjugación. La halogenación en posición 9, la desaturación del enlace 1,2 y la metilación en C2 ó C16 prolongan las semividas de eliminación plasmática y biológica en más del 50%. ^(4, 5)

La prednisolona posee una cinética de primer orden o dosis dependiente. La insuficiencia hepática y renal y la administración de estrógenos sintéticos elevan la fracción libre y por lo tanto, la actividad biológica, mientras que el hipertiroidismo y los inductores enzimáticos la disminuyen. Algunos de los potentes glucocorticoides sintéticos, como la dexametasona, no se unen a la globulina unidora de corticoesteroides, lo que deja a todo el fármaco absorbido en estado libre y son activos durante 39 a 54 horas. Los agentes con semivida más prolongada tienden a ser los más potentes. Los esteroides naturales y sintéticos se excretan por el riñón después de su reducción y la formación de glucurónidos o sulfatos. ^(4, 5)

Usos terapéuticos de los glucocorticoides y toxicidades

El uso de glucocorticoides en gran medida es empírico, con excepción de la restitución en casos de deficiencia. Ante el número y la intensidad de los posibles efectos adversos, hay que considerar con cautela los riesgos y beneficios relativos en cada paciente, en la decisión de emprender la corticoterapia. Una sola dosis de un glucocorticoide, incluso una dosis alta, prácticamente no tiene efectos indeseables y un ciclo breve de una semana, en ausencia de contraindicaciones específicas, tiene pocas posibilidades de ser perjudicial. ⁽⁵⁾

El uso de glucocorticoides, excepto en pacientes que lo reciben como restitución, no son específicos ni curativos, más bien son fármacos paliativos debido a sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. La supresión brusca del uso de glucocorticoides después de un tiempo prolongado, se acompaña del peligro de insuficiencia suprarrenal que puede ser fatal. ⁽¹⁻⁶⁾

Las acciones de los corticosteroides son diversas y se manifiestan en casi todos los sistemas y aparatos, su farmacología es compleja y esto permite comprender su relación con la variedad de aplicaciones clínicas y las toxicidades. Se emplean como terapia sustitutiva en caso de secreción suprarrenal insuficiente así como en procesos alérgicos, inmunitarios o inflamatorios. Las dosis fisiológicas (bajas) restablecen el déficit hormonal endógeno, las dosis terapéuticas inhiben la liberación de corticotropina por la hipófisis y

la secreción de corticoides endógenos por la corteza suprarrenal; las dosis farmacológicas (altas) reducen la inflamación y suprimen la respuesta inmunológica. (1-6, 13)

Dentro de los usos de los glucocorticoides destacan la insuficiencia suprarrenal aguda o crónica, la hiperplasia suprarrenal congénita, artritis reumatoide, las enfermedades alérgicas, el Shock anafiláctico, el asma bronquial, el síndrome nefrótico, el status migrañoso, las enfermedades inflamatorias gastrointestinales (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), el trasplante de órganos. Enfermedades de la piel, oculares y óticas. Las leucemias, linfomas, pénfigo, liquen plano, lupus eritematoso, psoriasis, enfermedades hepáticas, edema cerebral. (1-6, 13)

Reacciones adversas

Los efectos adversos aparecen sobre todo con la administración prolongada con fines antiinflamatorios o inmunodepresores, pero no suelen aparecer cuando se utilizan como tratamiento sustitutivo. Los más importantes son supresión de la respuesta a la infección, supresión de la síntesis de glucocorticoides endógenos, efectos metabólicos, osteoporosis y síndrome de Cushing y atrogénico. (3, 4, 5, 13)

De acción sistémica:

a) Dependientes de la supresión brusca: (uso por más de cuatro semanas).

Más grave: Insuficiencia suprarrenal aguda, dependiente de la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. (Shock hipovolémico, hipotensión, hipoglicemia hiponatremia, hiperpotasemia, deshidratación).

Más frecuente: agravamiento de la enfermedad (fenómeno de rebote).

b) Por el uso continuo de dosis suprafisiológicas:

Incremento de la sensibilidad a infecciones (Inhibición del sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria). Hipertensión arterial, retención hidrosalina, hiperglucemia. hipercorticalismo o Cushing, úlceras pépticas, atrofia muscular, miopatías, cataratas, osteoporosis, fracturas patológicas. Cambios conductuales como insomnio, apatía, irritabilidad, nerviosismo, depresión, psicosis. Retraso del crecimiento en niños y adelgazamiento de la piel.

c) vía inhalatoria: tos, candidiasis oral y disfonía

Los beneficios obtenidos de los glucocorticoides varían considerablemente. El uso de estos medicamentos se debe sopesar de manera cuidadosa en cada paciente para evitar sus efectos generalizados. Cuando los glucocorticoides se usan por periodos cortos (<2 semanas), es poco común ver efectos adversos graves, incluso con dosis moderadamente grandes.

Dosis empleadas en el tratamiento de la COVID-19

El uso de corticoides en pacientes COVID-19 positivos ya se ha planteado en protocolos de diferentes países, sobre todo en adultos graves. Sin embargo, aún no se ha estandarizado una dosis ni una pauta terapéutica concreta. De forma habitual se utiliza en dosis bajas y durante cortos periodos de tiempo, con el objetivo de minimizar el riesgo de efectos adversos. ⁽¹¹⁻¹²⁾

Aunque la evidencia científica es escasa, los primeros datos aportados por la Universidad de Oxford son muy alentadores. Parecen confirmar que la dexametasona, en dosis de 6 mg una vez al día durante diez días, reduce la mortalidad en un tercio de los pacientes que necesitaron ventilación artificial y en un quinto de los pacientes que recibieron oxígeno. Sin embargo, no se han apreciado beneficios entre aquellos pacientes que no requirieron asistencia respiratoria. Según estos resultados, la dexametasona podría evitar una muerte de cada ocho pacientes tratados que requieran ventilación, y una muerte de cada 25 entre aquellos que reciben oxígeno. ⁽¹¹⁻¹²⁾

Sobredosis

La intoxicación aguda o muerte por sobredosis puede producirse en un porcentaje muy bajo. Los síntomas que se pueden observar son ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias digestivas, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema. En estos casos está indicada la administración de fenobarbital, que reduce la vida media de la dexametasona en un 44%, además del tratamiento, sintomático y de soporte, que incluye oxigenoterapia, mantenimiento de la temperatura corporal, ingesta adecuada de líquidos y control de electrolitos en suero y orina. ^(14, 15)

Referencias bibliográficas

1. López-Calderón A., Duran F. Farmacología de la corteza suprarrenal. En: Farmacología básica y clínica. Velázquez. 18^{va} Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires- Madrid. 2008. p. 670-692.
2. Bernard P. Schimmer y John W. Funder. Hormona adrenocorticotropa, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman. 13^{ra} ed. McGRAW-HILL. Ciudad de México. 2018, p.845-862.
3. Rang H. P. Hipófisis y corteza suprarrenal. En: Rang y Dale. Farmacología 8va ed. Elsevier. España. 2008, p. 408-415.
4. George P. Chrousos, MD. Adrenocorticosteroides y antagonistas de la corteza suprarrenal En: Katzung, Pharmacology 14^{ma} ed. Mc Graw Hill-Lange, p.703-719.
5. J. Flórez. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: Farmacología Humana. Flórez, J. 6^{ta} ed. MASSON 2014, España. 2014, p. 824-836.
6. Miller Sh. Whalen K. Adrenal hormonas. En: Farmacology. Lippincott Illustrated reviews. 7^{ma} ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2019. P. 966-984.
7. Organización Mundial de la Salud. En: internet <<https://codigof.mx/un-estudio-clinico-desarrollado-en-el-reino-unido-demuestra-que-la-dexametasona-mejora-el-pronostico-de-supervivencia-de-pacientes-en-estado-critico-por-covid-19/>>
8. Organización Mundial de la Salud. Uso no indicado de medicamentos contra la COVID-19. 2020 en: Internet <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
9. Weinberg Mea A., Stuart J. Froum, Stuart L. Segelnick. Fármacos en odontología. Guía de prescripción. 1^{ra} ed. 2014. México: Editorial El Manual Moderno.
10. Biryiana M. AINE, corticosteroides y COVID-19: ¿Cómo debemos tratar a nuestros pacientes? 2020 <https://ecancer.org/es/news/17619-aine-corticosteroides-y-covid-19-como-debemos-tratar-a-nuestros-pacientes>.
11. Nueva evidencia ¿Son efectivos y seguros los corticoesteroides en el tratamiento de *pacientes con neumonía asociada a infección por SARS-CoV-2?*

<https://www.cardioinfantil.org/recados-unidad-sintesis->

[transferencia/corticoesteroides-en-pacientes-con-covid-19/](#) June 18, 2020

12.La dexametasona es prometedora contra la **COVID-19**, pero solo para pacientes muy concretos. 2020 Disponible en: <https://theconversation.com/la-dexametasona-es-prometedora-contr-la-covid-19-pero-solo-para-pacientes-muy-concretos-141009>

13.Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP: Formulario Nacional de Medicamentos. Editorial de Ciencias Médicas, La Habana, 2014 p. 504-517.

14.Ficha técnica de dexametasona. CECMED. Minsap. Cuba 2017. <https://www.cecmec.cu/file/4247/download?token=hFeClxho>.

15.Ficha técnica de dexametasona. Agencia Española de Medicamentos https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67455/FT_67455.pdf

Recibido: 19/11/2020

Aceptado: 20/11/2020

Disponible en Retel / nº62 [Septiembre 20 -]

URL: <https://www.sertox.com.ar/es/farmacologia-de-gluco-cortico-ides-empleados-en-el-tratamiento-de-la-covid-19/>