

## PERLAS PARA URGENCIÓLOGOS

## Los corticosteroides como terapia complementaria en el tratamiento de la gripe

*Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza*

Louise Lansbury<sup>1</sup>, Chamira Rodrigo<sup>2</sup>, Jo Leonardi-Bee<sup>3</sup>, Jonathan Nguyen-Van-Tam<sup>4</sup>, Wei Shen Lim<sup>2</sup>

Antecedentes

Los tratamientos específicos para la gripe se limitan a los inhibidores de la neuraminidasa y los adamantanos. Los corticosteroides muestran evidencias de beneficio en la sepsis y afecciones relacionadas, muy probablemente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Aunque se prescriben comúnmente para la gripe grave, no se conocen con certeza sus beneficios o daños potenciales. Esta es una actualización de una revisión publicada por primera vez en 2016.

Objetivos

Evaluar sistemáticamente la efectividad y los posibles efectos adversos de los corticosteroides como tratamiento complementario para la gripe, teniendo en cuenta las diferencias en el momento y las dosis de corticosteroides.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en CENTRAL (2018, número 9), que incluye el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas, MEDLINE (1946 hasta la semana 1 de octubre de 2018), Embase (1980 hasta el 3 de octubre de 2018), CINAHL (1981 hasta el 3 de octubre de 2018), LILACS (1982 hasta el 3 de octubre de 2018), Web of Science (1985 hasta el 3 de octubre de 2018), resúmenes de los últimos 3 años de los principales congresos de enfermedades infecciosas y microbiología, y referencias de los artículos incluidos. También se realizaron búsquedas en la Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud, en ClinicalTrials.gov y en el registro ISRCTN el 3 de octubre de 2018.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), cuasialeatorizados y estudios observacionales que compararon el tratamiento con corticosteroides con la au-

sencia de este para la gripe o enfermedades similares a esta. No se restringieron los estudios por el idioma de publicación, los subtipos de gripe, el contexto clínico ni la edad de los participantes. Se seleccionaron los estudios elegibles en dos etapas: examen secuencial del título y el resumen, seguido del texto completo.

Extracción de datos y análisis

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron el riesgo de sesgo. Se agruparon las estimaciones del efecto mediante un modelo de efectos aleatorios cuando fue apropiado. Se evaluó la heterogeneidad mediante el estadístico  $I^2$  y se evaluó la certeza de las pruebas mediante el marco GRADE.

Resultados principales

Esta revisión actualizada incluye 30 estudios (un ECA con dos brazos y 29 estudios observacionales) con un total de 99.224 participantes. Se incluyeron 19 estudios en la revisión original ( $n = 3.459$ ), todos ellos observacionales, con 13 estudios incluidos en el metanálisis para la mortalidad. Se incluyeron 12 nuevos estudios en esta actualización (un ECA y 11 estudios observacionales), y se excluyó un estudio de la revisión original, ya que ha sido superado por un análisis más reciente. Se incluyeron 21 estudios en el metanálisis (9.536 personas), 15 de los cuales estudiaron a personas infectadas con el virus de la gripe A H1N1 2009 (H1N1pdm09). Los datos específicos de la mortalidad fueron de muy baja calidad, basados predominantemente en estudios observacionales, con informes inconsistentes de las variables potencialmente asociadas con los resultados de interés, diferencias entre los estudios en la forma en que se llevaron a cabo, y con la probabilidad de confusión potencial por indicación. Las dosis reportadas de corticosteroides utilizados fueron altas, y las indicaciones para su uso no fueron bien reportadas. En el metanálisis, el tratamiento con corticosteroides se asoció con un aumento de la mortalidad (*odds ratio* [OR] 3,90; intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,31 a 6,60;

**Filiación de los autores:** <sup>1</sup>Department of Epidemiology and Public Health, The University of Nottingham, Nottingham, RU. <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Nottingham University Hospitals Trust, Nottingham, RU. <sup>3</sup>Division of Epidemiology and Public Health, The University of Nottingham, Nottingham, RU. <sup>4</sup>Faculty of Medicine and Health Sciences, The University of Nottingham, Nottingham, RU.

**Autor para correspondencia:** Louise Lansbury, Department of Epidemiology and Public Health, The University of Nottingham, City Hospital Campus, Hucknall Road, Nottingham, NG5 1PB, RU.

**Correo electrónico:** louise.lansbury@nottingham.ac.uk.

**Información del artículo:** Esta sección reproduce artículos previamente publicados por Cochrane Database of Systematic Reviews y se realiza en coordinación con Patricia Jabre, Sebastien Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvovschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Nordine Nekhilli y Youri Yordanov del grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care. El artículo corresponde a la traducción al español por parte del equipo editorial de EMERGENCIAS de una parte del artículo publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews, número 2, 2019. Art. No.: CD010406. DOI: 10.1002/14651858.CD010406.pub3. (ver <https://www.cochranelibrary.com/> para mayor información). Las revisiones Cochrane se actualizan regularmente a medida que aparece nueva evidencia y en respuesta a solicitudes, por lo que Cochrane Database of Systematic Reviews debe consultarse para obtener la versión más reciente de la revisión.

**Editor responsable:** Oscar Miró.

$I^2 = 68\%$ ; 15 estudios). Se observó un aumento similar del riesgo de mortalidad en un análisis estratificado de los estudios que informaron estimaciones ajustadas (OR 2,23; IC 95%: 1,54 a 3,24;  $I^2 = 0\%$ ; 5 estudios). También se observó una asociación entre el tratamiento con corticosteroides y el aumento de la mortalidad en el análisis agrupado de seis estudios que informaron razones de riesgo (RR) ajustadas (RR 1,49; IC 95%: 1,09 a 2,02;  $I^2 = 69\%$ ). Se encontró un aumento de las probabilidades de infección adquirida en el hospital relacionada con el tratamiento con corticosteroides en el análisis combinado de siete estudios (OR combinado 2,74; IC 95%: 1,51 a 4,95;  $I^2 = 90\%$ ); todas fueron estimaciones no ajustadas y los datos se calificaron como de muy baja certeza.

### Conclusiones de los autores

Se encontró un ECA sobre el tratamiento complementario con corticosteroides para tratar a las personas con neumonía adquirida en la comunidad. La cantidad

de personas con gripe confirmada por laboratorio en los brazos de tratamiento y placebo fue demasiado pequeña para establecer conclusiones con respecto al efecto de los corticosteroides en este grupo. Además, no se incluyó en los metanálisis de los estudios observacionales. La certeza de las pruebas disponibles de los estudios observacionales fue muy baja, siendo la confusión por indicación una preocupación potencial importante. Aunque se encontró que el tratamiento adyuvante con corticosteroides se asocia con un aumento de la mortalidad, este resultado debe interpretarse con precaución. En el contexto de los ensayos clínicos del tratamiento complementario con corticosteroides en la sepsis y la neumonía que informan de la mejora de los resultados, incluida la disminución de la mortalidad, se necesitan más investigaciones de alta calidad (tanto ECA como estudios observacionales que ajusten los factores de confusión por indicación). Las pruebas actualmente disponibles son insuficientes para determinar la eficacia de los corticosteroides en personas con gripe.

### Resumen simplificado

#### Título: Los corticosteroides como terapia complementaria en el tratamiento de la gripe

**Pregunta de revisión.** Se revisaron las pruebas relativas al efecto del tratamiento adicional (“adyuvante”) con esteroides en individuos con infección por gripe.

**Antecedentes:** La mayoría de los individuos con gripe tienen fiebre, cefalea y tos y mejoran sin ningún tratamiento específico. Sin embargo, una pequeña proporción de pacientes desarrolla una forma más grave de gripe que requiere el ingreso en una unidad de cuidados intensivos del hospital. A estos pacientes a menudo se les prescribe esteroides como parte de su tratamiento, aunque las pruebas que apoyan el uso de esteroides en estas circunstancias son controvertidas.

**Características de los estudios.** Se buscaron estudios que compararan el tratamiento adicional con esteroides con pacientes sin tratamiento adicional con esteroides en individuos con gripe. La evidencia está actualizada hasta el 3 de octubre de 2018. Se identificaron un total de 30 estudios con 99.224 individuos; uno de estos estudios era un ensayo clínico. La mayoría de los estudios investigaron adultos ingresados en el hospital con gripe pandémica en 2009 y 2010.

**Resultados clave.** Se encontró un ensayo clínico relevante, pero había muy pocos participantes ( $n = 24$ ) con gripe confirmada por laboratorio. La certeza de las pruebas disponibles de los estudios observacionales existentes fue muy baja. Se encontró que las personas con gripe que reciben tratamiento adicional con esteroides pueden tener un mayor riesgo de muerte en comparación con los que no reciben tratamiento con esteroides. La infección adquirida en el hospital fue el principal “efecto secundario” relacionado con el tratamiento informado en los estudios incluidos. Es decir, la mayoría de los estudios informó un mayor riesgo de infección adquirida en el hospital en el grupo tratado con esteroides. Sin embargo, es incierto si los pacientes con una gripe más grave habían sido seleccionados para recibir tratamiento con esteroides. Como consecuencia, no se pudo determinar si el tratamiento adicional con esteroides en personas con gripe es realmente perjudicial o no. Por lo tanto, se justifica la realización de más ensayos clínicos sobre los esteroides adicionales en el tratamiento de las personas con gripe. Mientras tanto, el uso de esteroides en la gripe sigue siendo una decisión clínica.

**Certeza de la evidencia.** En el único ensayo clínico solo hubo 24 participantes con infección confirmada por gripe, y hubo una sobrerrepresentación de los pacientes más enfermos en la unidad de cuidados intensivos y con sepsis. El resto de las pruebas proviene de estudios observacionales, de certeza calificada como muy baja. Una limitación importante fue que las indicaciones para el tratamiento con corticosteroides no fueron completamente especificadas en muchos de los estudios. Es decir, los corticosteroides pueden haberse utilizado como un intento final en las personas con la enfermedad más grave o para tratar enfermedades menos graves que ocurrieron simultáneamente, como las exacerbaciones del asma. Se observó en algunos estudios que había un alto grado de asociación entre el uso de corticosteroides y la presencia de factores potencialmente confundidores como la gravedad de la enfermedad y las enfermedades subyacentes, lo que sugiere que es probable que haya confusión por la indicación de corticosteroides si no se ajusta al determinar las estimaciones del efecto. Se observó una información inconsistente de otras variables importantes que pueden estar relacionadas con la muerte relacionada con la gripe en los distintos estudios. Estas incluyen: el tiempo de hospitalización, el uso y el momento de los medicamentos antivirales y los antibióticos, y el tipo, la dosis, el momento y la duración del tratamiento con corticosteroides. Además, para los estudios en los que se informó de esto, hubo diferencias entre los estudios en la forma en que se midió la gravedad de la enfermedad, el momento en que se evaluó la muerte y las proporciones de casos y controles tratados con antivirales o antibióticos y en el tipo, la dosis, el momento y la duración del tratamiento con corticosteroides.