

Uso de corticoesteroides en neumonía: el péndulo vuelve a oscilar

Use of corticosteroids in pneumonia: The pendulum swings back

Francisco G. Álvarez Aquino

Profesor y maestro. Escuela de Medicina Alix de la Clínica Mayo. Consultante Servicio de Trasplante de Pulmón. Arizona, Estados Unidos

ORCID: 0000-0002-3692-9757

Correo-e: alvarez.franciscog@mayo.edu



Neumos

Vol. 32, No. 1

Enero-junio, 2024

Doi: <https://doi.org/10.63675/e812td46>

Recibido: 18/1/2024

Aprobado: 1/3/2024

ISSN (Impreso): 3060-9879

ISSN (En línea): 3060-9887

Revista.sdnct.com.do

Resumen

El documento revisa la evidencia sobre el uso de corticoesteroides (CCs) en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), destacando estudios recientes y metaanálisis. Desde 1940, el uso de CCs en infecciones severas ha sido controversial. La base fisiopatológica se centra en mitigar la “tormenta de citoquinas”. Estudios recientes y metaanálisis sugieren que los CCs, especialmente la hidrocortisona, pueden mejorar la supervivencia en NAC severa. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar estas recomendaciones. El uso de CCs debe ser individualizado y administrado tempranamente.

Palabras clave: corticosteroides; neumonía adquirida en la comunidad; infecciones graves; tormenta de citoquinas; hidrocortisona.

Abstract

This document reviews the evidence on the use of corticosteroids (CS) in community-acquired pneumonia (CAP), highlighting recent studies and meta-analyses. Since the 1940s, the use of CS in severe infections has been controversial. The pathophysiological rationale focuses on mitigating the “cytokine storm.” Recent studies and meta-analyses suggest that CS, particularly hydrocortisone, may improve survival in severe CAP. However, further research is needed to confirm these recommendations. The use of CS should be individualized and administered early.

Keywords: corticosteroids; community-acquired pneumonia; severe infections; cytokine storm; hydrocortisone.

Cómo citar

Álvarez Aquino F. Uso de corticoesteroides en neumonía: el péndulo vuelve a oscilar. *Neumos*. 2024;32(1):33-49.

Disponibile en: <https://doi.org/10.63675/e812td46>

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0



Introducción

Quienes hemos ejercido la profesión médica por varias décadas, hemos sido testigos de que el concepto del uso de los corticosteroides (CCs) en síndromes infecciosos severos ha pasado por todas las penas y glorias propias de las intervenciones controversiales, siendo glorificados y satanizados con igual pasión, basados en la evidencia del momento.

La historia posiblemente empezó en 1940, cuando se publicó un reporte de 17 casos de bronconeumonía, un caso de malaria y seis de “infecciones virales” tratados con extracto de corteza adrenal, sosteniendo que fue efectivo en reducir el período de convalecencia¹.

El uso de estas drogas en neumonía y otras infecciones severas tiene una base fisiopatológica esencialmente lógica, ya que desde hace décadas sabemos que muchos pacientes sucumben a las infecciones no por un fallo en la erradicación de los agentes patógenos, sino como consecuencia de una reacción infamatoria sistémica descontrolada, que hoy conocemos como la “tormenta de citoquinas”^{2, 3}, un término de creciente uso desde que se añadió al léxico médico en el 1993⁴, y que ha alcanzado notoriedad luego de la pandemia del virus SARS-COVID-2. Al menos en teoría, drogas capaces de mitigar esta reacción inflamatoria pudiesen tener un efecto beneficioso en estos pacientes, pero probarlo no ha sido tarea fácil.

En los últimos años, existe evidencia creciente de que, usados juiciosamente y en pacientes bien seleccionados, los CCs pudiesen mejorar la supervivencia en pacientes con infecciones severas. En efecto, desde hace más de una década se ha reconocido la existencia el síndrome insuficiencia de CCs en pacientes críticamente enfermos (*Critical illness-related corticosteroid insufficiency*, o CIRCI, por sus siglas en inglés), y las

sociedades de Cuidados Críticos americana y europea (SCCM y ESICM) han publicado guías para su diagnóstico y manejo⁵, siendo el propósito del mismo restablecer el balance en el axis hipotálamo-pituitario-adrenal⁶.

En pacientes con neumonía aguda se ha detectado la presencia del CIRCI y, dada la evidencia de que esta respuesta inflamatoria inapropiada contribuye al edema e injuria a nivel de la interface alvéolo-capilar, el uso de esteroides pudiese aportar beneficio para cortar esta cadena. Además, se presume que el uso de CCs pudiese prevenir la reacción tipo Jarisch-Herxheimer, que se ha observado en numerosos reportes inmediatamente después de la institución de la antibioterapia⁷.

Siendo la neumonía un tópico de especial interés para los neumólogos y, personalmente, una parte esencial en nuestro centro de trasplante de pulmón, nos incentivamos a escribir un resumen de la evidencia actual que promueva nuestro interés en un tema de permanente actualidad para nuestra profesión.

Magnitud del problema

Como todos sabemos, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), también llamada “el mejor amigo del anciano” por el ilustre médico Sir William Osler, es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todo el planeta^{8,9}. Aunque el advenimiento de la antibioterapia significó un avance fundamental en su tratamiento, es un hecho reconocido que aun en casos donde la terapia apropiada es instituida de forma temprana, la mortalidad continúa siendo inaceptablemente elevada. Como mencionábamos, esto es debido principalmente a una respuesta inflamatoria descontrolada, para la cual los antibióticos son inefectivos^{3,10}. Como resultado, es entendible el interés en tratar de modular esta respuesta inflamatoria.

Revisión de la evidencia

Los reportes del uso de CCs en neumonía son numerosos, varios de ellos publicados décadas atrás y con resultados a veces difíciles de interpretar. De hecho, nuestra revisión encontró más de diez metaanálisis publicados, lo que nos da una idea de lo controversial que es el tema. A continuación, resumiremos algunos de los estudios más importantes, y los metaanálisis más rigurosos, los cuales incluyeron solo estudios prospectivos, aleatorios y doble-ciego. En varios de estos metaanálisis hubo redundancia en los estudios, pero creemos que es conveniente cuando diferentes autores, usando métodos estadísticos distintos, evalúan la evidencia acumulada. Aun así, estos metaanálisis presentan imperfecciones y limitaciones, incluyendo:

1. El grado de severidad de la neumonía, así como la manera en que se definió el mismo. Es posible que pacientes con mayor respuesta inflamatoria (presumiblemente con neumonía más severa) respondan mejor (o peor) a la administración de CCs.
2. El corticoesteroide y las dosis usadas.
3. La duración del tratamiento.
4. La etiología de la neumonía: en muchos casos es imposible dilucidar a ciencia cierta si fue una neumonía bacteriana o viral.
5. Falta de datos que especifiquen si los pacientes padecían de alguna enfermedad pulmonar de base. Por ejemplo, la respuesta a los CCs pudiese ser muy diferente entre pacientes con EPOC comparados con pacientes con fibrosis pulmonar.
6. La edad de los pacientes enrolados, aunque, en general, los pacientes reclutados eran mayores de 60 años, en varios estudios la población estudiada era más joven que lo que vemos en la práctica diaria. Esto es importante, ya que la mortalidad en

pacientes con neumonía es significativamente mayor en ancianos¹¹.

Recientemente, los grupos liderados por Meduri¹² (2022) y Dequin¹³ (2023) publicaron dos estudios de gran importancia, por lo que revisaremos el tema en tres partes:

1. Los metaanálisis más importantes antes de los estudios de Meduri Y Dequin.
2. Los dos estudios propiamente dichos.
3. Los metaanálisis más importantes luego de la publicación estos.

En el año 2015, el grupo de Siemieniuk publicó un metaanálisis que incluyó 12 estudios y casi 2000 pacientes con NAC moderada y severa. Los resultados se resumen debajo:

1. Una posible reducción en la mortalidad, la cual aparentemente fue diluida cuando se incluyeron pacientes con NAC moderada. Cuando se aisló el grupo con NAC severa, el efecto fue estadísticamente significativo. ($p = 0.01$).
2. Se redujo el uso de ventilación mecánica, la incidencia de agravamiento clínico, incluyendo el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).
3. Se redujo la duración de la estadía hospitalaria.

Dos años más tarde, 2017, el grupo de Stern y colaboradores publicaron un reporte en el prestigioso Cochrane Library, reportando un extenso resumen de la evidencia disponible, revisando 17 estudios comparando el uso de CCs (por vía oral o endovenosa) con placebo en 2,264 pacientes (1954 adultos, 310 niños) con NAC hospitalizados, con o sin neumonía nosocomial¹⁴.

La conclusión del análisis sostiene que, en pacientes con NAC, el uso de CCs se asoció a:

1. Una disminución en casos de fallos terapéuticos (fatalidades por cualquier causa

a 30 días, empeoramiento de las imágenes radiográficas, o falta de mejoría clínica).

2. Recuperación más rápida.
3. Hospitalización más corta.
4. En lo que respecta a efectos secundarios, el uso de CCs se asoció a una mayor incidencia en hiperglicemia, pero no a otros efectos secundarios serios, como infecciones, sangrado gastrointestinal, o miopatía.

Es interesante destacar que, a pesar de lo heterogénea de la muestra, el coeficiente de riesgo de muerte en el grupo tratado fue significativamente menor (CR = 0.65, IC 0.47-0.920). Esta proporción se mantuvo aun cuando se dividió la muestra entre pacientes con NAC severa (n = 419), y no severa (n = 905). Otro dato importante es la dosis de CCs usada, que resultó, en general, ser equivalente a 40 - 50 mg de prednisona al día por 5-10 días.

Basados en la evidencia disponible en ese momento, la Sociedad de Medicina Crítica de los EE. UU. (SCCM) y la Sociedad de Medicina Intensiva Europea (ESICM) recomendaron en sus guías¹⁵, de manera condicional el uso de CCs por pacientes hospitalizados (importante recalcar) con NAC. Específicamente recomendaron el uso de una dosis diaria de hidrocortisona < 400 mg EV (o el equivalente en otros CCs).

Por otra parte, en una publicación de consenso conjunta entre la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) se consideró que la evidencia no era lo suficientemente sólida para emitir una recomendación similar, aunque aceptaron el uso de CCs solo en pacientes considerados de alto riesgo (pacientes con EPOC, asma y sepsis)¹⁶. Al entender de los panelistas, en varios de los estudios examinados no se especificó con suficiente detalle la definición de grado de

severidad de la neumonía, lo que hacía difícil la interpretación.

Luego, el mundo se vio azotado por la pandemia del COVID-19, y los estudios, mostrando resultados favorables con el uso de CCs^{17,18}, revivieron el interés por su uso en NAC.

En medio de este debate, el grupo de Meduri publicó el estudio ESCAPE¹², evaluando el uso de bajas dosis de metilprednisolona (MP) en pacientes críticamente enfermos con NAC. En este, se estudiaron pacientes con NAC suficientemente severa como para requerir admisión a UCI. Para determinar que la neumonía era severa se usaron los criterios establecidos por el consenso ATS/IDSA¹⁹. Estos pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir placebo o metilprednisolona por 20 días entre 72-96 horas del diagnóstico de NAC. En general, se acepta que el estudio fue rigurosamente ejecutado, con apego a los principios aceptados en este tipo de intervenciones.

El estudio fue diseñado para tener un poder estadístico suficiente para detectar una reducción absoluta de un 7 % en la mortalidad a 60 días, asumiendo un riesgo de mortalidad basal de un 28 %. Desafortunadamente, de los 1420 pacientes necesarios para probar la hipótesis, solo se pudieron reclutar 586, un número nada desdeñable, pero muy por debajo de lo esperado.

El resultado fue decepcionante: en el grupo tratado con CCs no hubo diferencia significativa en ninguno de los objetivos primarios o secundarios, como en la reducción en la mortalidad, uso de ventilación mecánica, estadía hospitalaria, o calidad de vida. Se ha especulado mucho sobre la razón de este resultado. Entre los argumentos más esgrimidos vale la pena mencionar:

1. Una muestra insuficiente.
2. El hecho de que el riesgo de mortalidad basal, que debía ser de un 28 %, resultó

ser mucho menor (18 %), lo que pudo hacer mucho más difícil encontrar una diferencia cuando la mortalidad es relativamente baja. Vimos un problema similar durante la pandemia del COVID-19, cuando muchos médicos exponían a través de las redes sociales sus “excelentes resultados” con todo tipo de drogas, generalmente baratas y de fácil acceso. Sabiendo que en pacientes jóvenes y saludables el riesgo basal de mortalidad por el COVID es muy bajo, es imposible discernir el efecto real de estos tratamientos sin aplicar rigurosos conceptos estadísticos, los cuales, como sabemos, nunca se llevaban a cabo en estos reportes.

3. El hecho de que el 95 % de los pacientes pertenecían al sexo masculino (algo muy común en el escenario donde se realizó el estudio: hospitales de veteranos de guerra de los EE. UU.).
4. El uso relativamente tardío de los CCs (72-96 horas post diagnóstico de NAC). Existe evidencia que sugiere que en los estadios iniciales de la respuesta inflamatoria los esteroides, a través de sus receptores celulares, disminuyen la producción de citoquinas mediante la regulación de genes pro inflamatorios²⁰, pero que más tarde pudiesen tener un efecto opuesto al reducir la producción de citoquinas anti-inflamatorias o incrementando la capacidad fagocítica²¹.

Luego de este estudio, el grupo de Saleem y colaboradores publicó un nuevo metaanálisis²², que incluyó el reporte de Meduri. Se revisaron 16 estudios prospectivos, aleatorios y doble ciego, que incluyeron 3,863 pacientes tratados con diferentes tipos de CCs (véase Tabla 3 más adelante).

Este metaanálisis concluyó que no hubo diferencias significativas en la mortalidad con

el uso de CCs en NAC, aunque un análisis de meta regresión determinó un efecto estadísticamente significativo ($p = 0.04$) en la mortalidad cuando el riesgo basal era elevado (recordemos que en el estudio de Meduri fue mucho más bajo de lo esperado, de 28 % a 18 %). Esto implica que los CCs pudiesen tener un efecto beneficioso en pacientes con alto riesgo de mortalidad, aunque no pudo determinarse de manera concluyente.

En lo que respecta a objetivos secundarios del estudio, los CCs parece que disminuyen los riesgos de agravamiento, admisión a UCI, y de requerir ventilación mecánica. Por otra parte, no hubo un aumento significativo en efectos adversos en general (por ejemplo, sangrado gastrointestinal, infecciones) entre los grupos, con excepción de la hiperglicemia. Los autores de este análisis señalan algunas limitaciones, como el hecho de inconsistencias en los estudios revisados a la hora de graduar la severidad de la neumonía, lo que produjo una heterogeneidad significativa en la muestra.

Es importante señalar que este metaanálisis ha recibido críticas que consideramos son válidas:

1. La ausencia de análisis en grupos determinados, por ejemplo; no hubo una distinción clara entre pacientes con NAC severa y/o leve-moderada. Esto bien pudiese influenciar las conclusiones del análisis, porque se sospecha que los CCs podrían ser efectivos en casos severos con un alto grado de respuesta inflamatoria. Por ejemplo, hay evidencia que sugiere que los CCs son más beneficiosos en pacientes con proteína C reactiva (CRP) > 150 mg/L²³.
2. Se ha criticado la manera en que se determinó el grado de sesgo o inclinación (*bias*, en inglés) con que los autores graduaron los estudios analizados. Casi todos los

demás análisis sobre los mismos estudios asignaron un riesgo de sesgo bajo a los mismos, mientras que Saleem et al. le asignaron un riesgo inusualmente alto, y la metodología usada para llegar a esta conclusión ha sido justamente, en nuestra opinión, cuestionada²⁴. Esta manera de determinar el grado de sesgo en los estudios puede influenciar significativamente en las conclusiones.

Sin duda, uno de los estudios recientes más interesantes sobre el uso de CCs en NAC severa fue el publicado por Dequin y su grupo en Francia¹³. Este también fue un estudio multicéntrico, controlado, prospectivo, doble ciego y aleatorio, en una población de adultos con NAC severa admitidos a UCI, que incluyó a 800 pacientes. Un grupo fue asignado a recibir hidrocortisona en dosis de 200 mg diarios, administrados por infusión continua, por 8-14 días, dependiendo de la mejoría clínica. El grupo asignado como control recibió placebo, en adición al tratamiento convencional. El principal objetivo para estudiar fue la mortalidad a 28 días.

Hay detalles importantes que debemos resaltar:

1. El diagnóstico de NAC debió hacerse no más de 48 horas antes de ser enrolado en el estudio.
2. La severidad de la NAC se definió con base en la presencia de por lo menos uno de los cuatros parámetros descritos debajo:
 - a. Necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no) con PEEP de +5 cmH₂O o mayor;
 - b. Uso de cánula nasal de alto flujo con una relación PaO₂/FIO₂ < 300, administrando un FIO₂ ≥ 0.5
 - c. En pacientes usando una máscara de reservorio, una relación PaO₂/FIO₂ < 300, administrando un FIO₂ ≥ 0.5
 - d. Un Índice de Severidad de Neumonía²⁵ > 130 (grado máximo de severidad).
3. La intervención debió empezarse en las primeras 24 horas luego de haber sido definidos por el puntaje de severidad y recibir la primera dosis de antibióticos.
4. El tratamiento de 200 mg EV diarios con hidrocortisona se realizó a través de una infusión continua, no administrándola en forma de bolus una o varias veces al día.
5. La decisión de administrar el tratamiento por 8 o 14 días se tomó en el día #4 del tratamiento. Se decidió administrar el tratamiento por solo 8 días si se cumplían todos los requisitos descritos a continuación:
 - a. Paciente respirando espontáneamente.
 - b. Relación PaO₂/FIO₂ > 200.
 - c. Mejoría en el puntaje del SOFA (Evaluación secuencial del fallo multiorgánico).
 - d. Buenas posibilidades de ser dado de alta antes o para el día #14 desde el inicio del tratamiento.
6. Se excluyeron aquellos pacientes que ya estaban recibiendo vasopresores, con neumonías virales o por aspiración, inmunosuprimidos, con fibrosis quística, tuberculosis, y pacientes en shock séptico.
7. 69 % de los pacientes pertenecían al sexo masculino.

La Figura 1 nos muestra la manera en que se organizó el estudio. Nótese que se analizaron un total de 5 948 pacientes, pero solo se enrolaron 800. Las razones por la que excluyeron muchos pacientes fueron variadas (detalladas en el artículo), pero orientadas a eliminar factores que pudiesen influenciar los resultados. La Tabla 1 debajo es un resumen de los resultados del estudio.

Aunque el estudio fue terminado tempranamente debido al advenimiento de la pandemia del SARS-COVID-2, el análisis de los pacientes enrolados mostró una supervivencia que favorecía al grupo tratado con HC, alcanzando significancia estadística ($p = 0.006$). Es importante señalar que este beneficio perduró a los 90 días.

Otra cifra impresionante es la reducción del riesgo de muerte relativo en los primeros 28 días en un 48 %, una disminución de casi la mitad. Por otra parte, la disminución del riesgo de muerte absoluto fue de un 5.7%, lo que signi-

fica que para salvar una vida con este tratamiento se deben tratar 18 pacientes. Dada la gran incidencia de la NAC alrededor del mundo, este es un número impresionante.

Con respecto a los efectos colaterales de los CCs, no se encontró diferencia en la incidencia de infecciones nosocomiales o sangrado gastrointestinal.

Al igual que el estudio por el grupo Meduri, el de Dequin se considera fue ejecutado con estricta adherencia a los criterios científicos y estadísticos que amerita el caso.

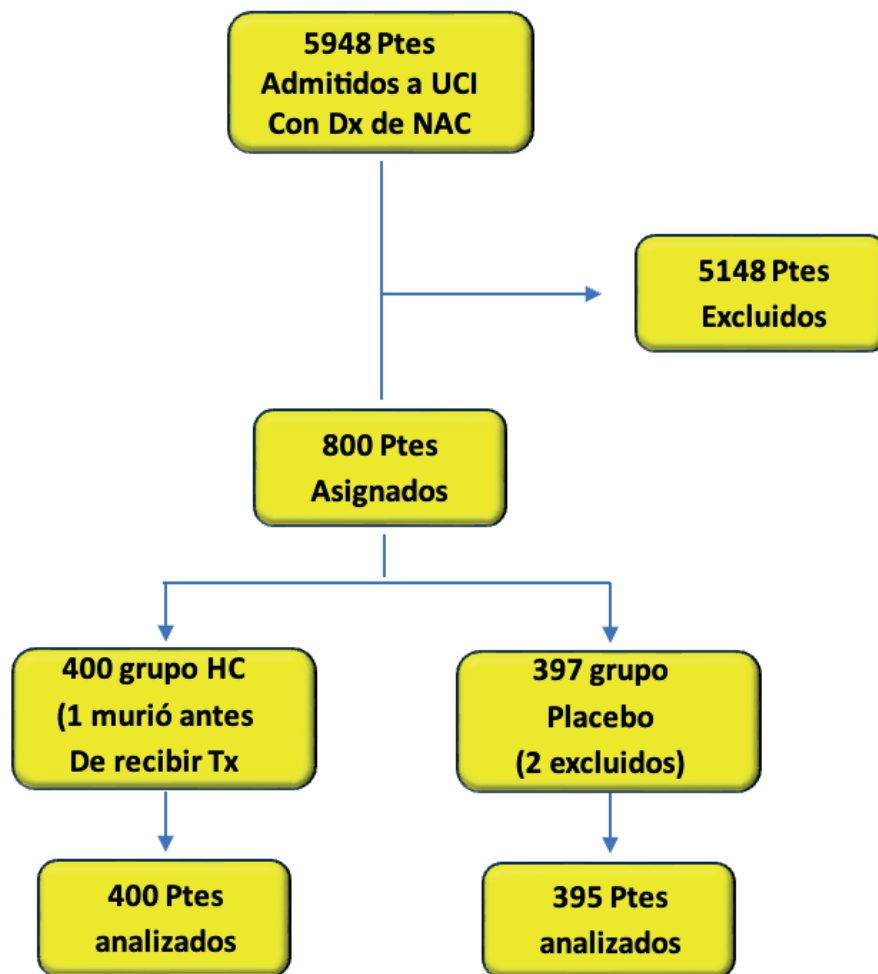


Figura 1. Organización del estudio de Dequin et al.¹³

Fuente: elaboración propia a partir del estudio de Dequin et al.

Tabla 1. Resumen de resultados principales del estudio Dequin et al.¹³

Grupos	Mortalidad a 28 días	Mortalidad a 90 días	Incidencia intubación día 28	Incidencia vasopresores día 28	Dosis de Insulina/día
HC	6.2%	9.3%	18.0%	15.3%	35.5 UI
Placebo	11.9%	14.7%	29.5%	25.0%	20.5 UI
Estadísticas	p = 0.006	IC = -9.9 -0.8	HR 0.4 – 0.86	HR 0.43-0.82	p = 0.001

Nota: HR: coeficiente de riesgo (*hazard ratio*); HC hidrocortisona; IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia a partir de Dequin et al.

Como era de esperarse, este estudio despertó gran interés en la comunidad médica, y de inmediato surgió la pregunta inevitable: ¿Cómo explicar los resultados opuestos entre el estudio del grupo Meduri y el de grupo Dequin? Las dosis de esteroides fueron similares en potencia, y no se considera que el tipo de esteroide usado influya el resultado, aunque más tarde veremos evidencia que sugiere lo contrario. En un editorial publicado al respecto²⁶, sus autores detallan varias hipótesis:

1. Diferencias en el sexo de los pacientes enrolados: 96 % masculino en el estudio de Meduri versus 69 % en el estudio de Dequin.
2. La etiología de la NAC. En el estudio francés se excluyeron pacientes con NAC viral, basado en evidencia de que pueden ser deletéreos en pacientes con NAC

por influenza²⁷. De hecho, el porcentaje de pacientes específicamente diagnosticados con NAC bacteriana basados en estudios bacteriológicos fue elevado.

3. Más del 70 % de los pacientes en el estudio francés tenían niveles elevados de CRP (aunque no necesariamente > 150 mg/L), que, como habíamos señalado, se ha asociado a una respuesta mejor a los CCs²³.

En una carta publicada sobre el estudio de Dequin²⁸, sus autores señalan que la diferencia en la mortalidad pudiera explicarse porque, aunque los pacientes con shock séptico fueron excluidos, 25 % en el grupo placebo vs. 15 % en el grupo tratado desarrollaron esta condición después de ser asignados a sus respectivos grupos, lo que aumentaría la mortalidad en el grupo placebo. Se nos ocurre que pudiéramos argumentar lo opuesto: que tal vez el uso de

CCs fue efectivo en prevenir el shock séptico, y eso explica la mejoría en la supervivencia.

Aunque en general se estima que el tipo de CCs usado no debería influenciar el resultado, siempre y cuando se usen en la dosis apropiada (la cual aún no ha sido determinada), existe evidencia de que tal vez diferentes CCs tengan efectos diferentes. Esto podría explicar, por lo menos en parte, los resultados opuestos entre Meduri y Dequin. De hecho, un estudio en el que también participó Meduri, y donde el CCs usado fue hidrocortisona (al igual que Dequin)²⁹, reportó mejoría significativa en la mortalidad, agravamiento de la neumonía, y estadía hospitalaria en pacientes con NAC, aunque fue un estudio con solo 24 pacientes, lo que impide establecer conclusiones sólidas.

En un intrigante metaanálisis, que incluyó 10 estudios y casi 2,000 pacientes, el grupo de See y colaboradores³⁰ comparó los efectos de

diferentes CCs en la mortalidad y otras variables en pacientes con NAC, los cuales reproducimos en la Tabla 2, debajo. El estudio reportó beneficios casi extravagantes con el uso de HC en comparación con otros CCs, lo que, según los autores, no se debió a las dosis usadas, porque en general fueron equivalentes.

¿Cómo explicar semejante disparidad entre los efectos de la HC comparado con los demás CCs? Los autores especulan que la HC es un glucocorticoide de corta acción y de baja potencia, lo que, en teoría, le permite modular la respuesta inmune sin interferir con el sistema de defensa del organismo. Además, la HC también tiene efectos mineralocorticoide, a diferencia de los demás CCs, lo que podría ser beneficioso en pacientes con CIRCI. Es importante señalar que otros estudios no han reportado semejantes diferencias, aunque no está claro si los mismos fueron diseñados para estudiarlas.

Tabla 2. Resumen de resultados del metaanálisis de See et al.³⁰

CCs	RR Mortalidad a 28 días	Incidencia VM	Incidencia SDRA	Estadía En UCI	Incidencia de Shock
HC	↓ 50%*	↓ 50%*	↓ 77%*	↓ 1.27 días*	↓ 78%*
Otros CCs	↔	↔	↔ con MP	↔	↔ con MP
No. Estudios	10	6	4	5	7
No Ptes	1962	763	666	1808	1573

Nota: * Estadísticamente significativo, ↓ disminuyó, ↔ no cambió.

HC: hidrocortisona; MP: metilprednisolona; RR: riesgo relativo; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; VM: ventilación mecánica.

Fuente: elaboración propia a partir de See et al.

El análisis tiene limitaciones significativas, como admiten sus autores, especialmente en lo que respecta a la heterogeneidad, pero deja abierta la puerta para futuros estudios que corroboren estos hallazgos.

En la parte final de nuestra revisión resumiremos brevemente cinco metaanálisis realizados después del estudio de Dequin, de autoría de los grupos de See, Cheema, Díaz Caballero, Bergmann, y Wu.

El primero³⁰ ya fue discutido arriba. En el reporte de Cheema et al.³¹, se analizaron 15 estudios, incluyendo 3,252 pacientes con NAC tanto moderada como severa. El uso de CCs en estos pacientes se asoció a una mejoría en la mortalidad, pero solo en pacientes con NAC severa y tratados con HC. También se reportó una mejoría en la incidencia de shock, el uso de VM y en la estadía hospitalaria. Una vez más, el uso de CCs no se asoció con efectos secundarios o complicaciones serias, excepto por hiperglicemia.

El metaanálisis conducido por el grupo de Díaz Caballero³² revisó 18 estudios, incluyendo 4,472 pacientes. El estudio tuvo la virtud de dividir subgrupos específicos de severidad basados en la necesidad o no de ser admitidos a UCI, y encontró una mejoría significativa en la mortalidad, así como también en las admisiones a UCI y la estadía hospitalaria. Los efectos secundarios se limitaron a la hiperglicemia y a un aumento en el número de readmisiones hospitalarias.

Los reportes de Wu³³ (un metaanálisis actualizado en el año 2023) y Bergmann³⁴ arrojaron resultados similares, todos mostrando una disminución significativa en la mortalidad, agravamiento de la neumonía y estadía hospitalaria. Una vez más, el único efecto secundario importante fue la hiperglicemia.

Conclusiones

Basados en la revisión de la literatura, y en nuestra propia experiencia, podemos concluir que:

1. La evidencia actual favorece el uso de CCs en pacientes con NAC, aunque no existe una certeza absoluta de sus potenciales beneficios, los cuales probablemente son más acentuados en pacientes con NAC severa, y/o asociados a estados hiperinflamatorios, reflejados en una CRP muy elevada.
2. Esta recomendación no debe ser extrapolada a pacientes inmunosuprimidos, con NAC por influenza o aspiración, o que estén recibiendo CCs por alguna otra razón. Semejantes pacientes fueron excluidos en los estudios revisados.
3. La evidencia reportada sugiere también que el uso de los CCs ha sido asociado a una mejoría en la mortalidad, en la necesidad de aplicar VM, en la incidencia de admisiones a UCI, en el desarrollo de shock séptico, y en la estadía hospitalaria.
4. Es probable que los CCs administrados más tempranamente sean más efectivos.
5. No se ha determinado si existe algún corticoesteroide más efectivo que otro.
6. La hiperglicemia es un efecto secundario universal, pero no hubo diferencias en otros temidos efectos, como el sangrado gastrointestinal, o infecciones nosocomiales.
7. La evidencia dista mucho de ser perfecta, pero la reproducibilidad de los resultados en múltiples estudios y metaanálisis interpretados por diferentes autores usando diferentes metodologías de análisis, fortalece la recomendación de usarlos.

De hecho, la última guía publicada por la Sociedad Americana de Medicina Crítica (SCCM) este año (2024), una actualización de la publicada en el 2017, ahora recomienda su uso en NAC severa.

Como siempre, es imposible no enfatizar que hay que individualizar a cada paciente, que el juicio clínico sigue siendo un factor importantísimo en la decisión de administrar CCs a los pacientes con NAC, pero creemos que los médicos que decidan usarlos cuando no

existen contraindicaciones obvias estarán actuando sobre bases sólidas y apoyados por una cantidad sustancial de evidencia publicada. Como el péndulo puede volver a oscilar hacia el otro lado, esto pudiese cambiar en un futuro (no sería la primera vez), pero ese es el “estado del arte” en el año 2024.

A continuación, presentamos tres tablas que elaboramos con base en la información recopilada durante esta revisión. Creemos que resumen lo expuesto en estas páginas.

Tabla 3. Resumen de los 10 metaanálisis más importantes encontrados en nuestra revisión

Referencia	No. Estudios revisados	Controles	Tratados	CCs usados	Mortalidad	Estadía	VM	Agravamiento*
Wu ³⁵ ¥ 2018	10	368	361	MP: 165 P-S: 119 HC: 77	↓	↓	NR	NR
Huang ³⁶ ¥ 2019	9	426	488	MP: 84 P-S: 250 HC: 154	↓	↓✕	↓	NR
Díaz Caballero ³² ¶ 2024	18	2138	2334	MP: 807 P-S: 370 HC: 1144 Pd: 1601	↓	↓✕	↓	NR
Saleem ²² ∞§ 2023	16	1932	1910	MP: 375 P-S: 969 HC: 206 Pd: 360	↔	NR	↓	↓
See ³⁰ ¶ 2024	10	993	989	MP: 370 P-S: 48 HC: 494 DXM: 77	↓	↓✕	↓	↓
Briel ³⁷ § 2018	6	758	748	MP: 172 P-S: 204 HC: 46 Pd: 785 DXM: 302	↔	↓	↔	↔
Wu ³³ ¶ 2023	7	837	852	MP: 297 HC: 358	↓	↓	↓	NR
Siemieniuk ³⁸ § 2015	12	1013	992	MP: 81 P-S: 85 HC: 166 Pd: 392 DXM: 151	↓	↓	↓	↓

Referencia	No. Estudios revisados	Controles	Tratados	CCs usados	Mortalidad	Estadía	VM	Agravamiento*
Stern ¹⁴ § 2017	17,	1142	1122	MP: 133 P-S: 187 HC: 155 Pd: 402 DXM: 245	↓	↓	↓	↓
Cheema ³¹ 2024 ¶ §	15	1834	1840	MP: 381 P-S: 159 HC: 554 Pd: 392 DXM: 354	↓	↓	↓	↓
Bwergmann ³⁴ 2023 ¶ §	15	1677	1877	MP: 381 P-S: 144 HC: 606 Pd: 392 DXM: 354	↓	↓	↓	↓

Nota: nomenclaturas.

‡: Estadía en UCI, ¥: solo pacientes con NAC severa fueron incluidos.

¶ Incluir los reportes de Dequin y Meduri ∞ Incluir estudio de Meduri, pero no el de Dequin.

§ pacientes con NAC moderada y severa fueron incluidos.

↑ aumentó, ↓ disminuyó, ↔ no cambió.

* Definido de manera clínica, radiológica o admisión a UCI dependiendo del estudio.

DXM: dexametasona; MP: metilprednisolona; P-S: prednisolona; HC hidrocortisona; Pd: prednisona.

NR: no reportado; VM: uso de ventilación mecánica.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Recomendaciones para el uso de corticoesteroides en neumonía adquirida en la comunidad severa, basados en las guías publicadas este año por la Sociedad de Medicina Crítica de los EE. UU. (SCCM)³⁹

Corticoesteroide	Dosis inicial	Dosis de seguimiento
Hidrocortisona	200 mg EV x 1	10 mg/hr IV x 7 días ^{40,41}
Hidrocortisona	200 mg EV	200 mg diarios por infusión continua por 8 – 14 días ¹³
Metilprednisolona	0.5 mg/kg EV	Cada 12 h, en las primeras 36 horas con Port C reactiva > 150 mg/L ²³
Metilprednisolona	40 mg EV x 1	Días 1 -7: 40 mg EV diario Días 8 – 14: 20 mg EV diario Días 15-17: 12 mg EV diarios Días 18 – 20 4 mg EV diarios Una vez dado de alta de UCI puede administrarse enteralmente ¹²

Fuente: elaboración propia.

Tabla 5. Resumen de las guías internacionales sobre el uso de CCs en NAC

Ref	Sociedades	Año	Decisión usar CCs	Certeza/ Calidad	Régimen
14	SCCM/ESICM	2017	Sugiere usar en Ptes hospitalizados	Moderada	HC 5-7 días < 400 mg/d EV
15	ATS/ISDA	2019	Recomienda No usar en NAC no severa Sugiere uso solo en casos de shock	Fuerte Fuerte	No recomendación específica.
18	ERS / ESICM /ESCMID / ALAT	2023	Sugiere uso solo en casos de shock	Baja	MP 5 días 0.5 mg/kg EV cada 12 h
28	SCCM (actualización) del año 2017	2024	Recomienda uso solo en NAC severa	Fuerte	HC 5-7 días < 400 mg/d EV

Nota: siglas de las Sociedades: ALAT: Asociación Torácica Latinoamericana; ATS: Asociación Americana del Tórax; ERS: Sociedad Respiratoria europea; ESICM: Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos; ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas; IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

CORTICOESTEROIDES: HC: hidrocortisona; MP: metilprednisolona.

Fuente: elaboración propia.

Queda mucho por saber. Los estudios del futuro sin duda ayudarán a esclarecer el efecto de los CCs en NAC. Los mismos deberán responder las preguntas que quedan:

1. Si los CCs son efectivos en NAC moderada.
2. Si entre aquellos con NAC severa existen fenotipos capaces de diferenciar grupos más propensos a recibir el beneficio o el perjuicio de los esteroides. Este tema en particular es fascinante cuando revisamos la evidencia reciente sobre las diferencias fenotípicas, basado en las concentraciones sanguíneas de diversos biomarcadores, en pacientes con SDRA, que los hace más o menos predispuestos a beneficiarse de las terapias actualmente disponibles⁴². Se ha demostrado que los pacientes con NAC exhiben perfiles inflamatorios similares a

los encontrados en pacientes con SDRA⁴³, y existe evidencia, aunque muy preliminar, de que diferentes fenotipos respondan de manera distinta⁴⁴.

3. El tipo, la dosis y la duración del tratamiento.

El tema del uso CCs en NAC seguirá siendo tema de debate por años, y todavía no tenemos todas las respuestas. Se me ocurre citar al famoso novelista y poeta Jack Kerouac cuando dijo: “No tuve otra cosa que ofrecer a nadie más que mi propia confusión”. A pesar de las controversias, esperamos haber podido ofrecer un poco de luz sobre este apasionante tema.

Conflictos de interés

Ninguno.

Lista de abreviaturas y siglas

CCs: corticoesteroides
CIRCI: siglas en inglés del síndrome insuficiencia de corticoesteroides en pacientes críticamente enfermos (*Critical illness-related corticosteroid insufficiency*)
CR: coeficiente de riesgo
CRP: Proteína C reactiva (*C reactive protein*)
DXM: dexametasona
HC: hidrocortisona
IC: intervalo de confianza
MP: metilprednisolona
NAC: neumonía adquirida en la comunidad
Pd: prednisona
P-S: prednisolona
SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto
SOFA: Evaluación secuencial del fallo multiorgánico (*Sequential Organ Failure Assessment*)
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VM: ventilación mecánica

Referencias bibliográficas

1. Perla D, Marmorston J. Suprarenal Cortical Hormone and Salt in the Treatment of Pneumonia and Other Severe Infections. *Endocrinology*. 1940;27(3):367-74. doi:10.1210/endo-27-3-367
2. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63(5):447-52. doi:10.1136/thx.2007.086785
3. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, et al. Risk factors for 30-day mortality in patients with pneumonia who receive appropriate initial antibiotics: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(9):1055-65. doi:10.1016/S1473-3099(15)00151-6
4. Ferrara JL, Abhyankar S, DG. G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Procedures*. 1993;25(1):1216-7.
5. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intens Care Med*. 2017;43(12):1751-63. doi:10.1007/s00134-017-4919-5
6. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. vol 1. Acute pneumonia. Churchill Livingstone; 2015, pp. 823-846.
7. Wunderink RG. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia Not for Everyone. *Jama-J Am Med Assoc*. 2015;313(7):673-4. doi:DOI 10.1001/jama.2015.115
8. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4
9. Gattarello S, Borgatta B, Sole'-Violan J, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest*. 2014;146:22-31. doi:10.1378/chest.13-1531
10. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Int Med*. 2007;167(15):1655-63. doi:10.1001/archinte.167.15.1655

11. Kaplan V AD, Griffin MF, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:766-72. doi:10.1164/ajrccm.165.6.2103038
12. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, et al. ESCAPE Study Group. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens Care Med.* 2022;48(8):1009-23. doi:10.1007/s00134-022-06684-3.
13. Dequin PF MF, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *New Engl J Med.* 2023;388(21):1931-41. doi:10.1056/NEJMo a2215145.
14. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Db Syst Rev.* 2017;12(12):1-88. doi:10.1002/14651858.CD007720
15. Pastores SM, Annane D, Rochweg B, Scdm, Esicm. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intens Care Med.* 2018;44(4):474-77. doi:10.1007/s00134-017-4951-5
16. Metlay JP WG, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST
17. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med.* 2021;47(5):521-37. doi:10.1007/s00134-021-06394-2
18. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis. *Jama-J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1330-41. doi:10.1001/jama.2020.17023
19. Mandell LA WR, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2(2):S27-72. doi:10.1086/511159
20. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:233-47. doi:10.1038/nri.2017.1
21. Roquilly A BA, Jacqueline C, et al. Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10+ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Crit Care Med.* 2014;42:e752-761. doi:10.1097/CCM.0000000000000658
22. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, et a. Effect of Corticosteroids on Mortality and Clinical Cure in Community-Acquired Pneumonia A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Randomized Control Trials. *Chest.* 2023;163:484-97. doi:10.1016/j.chest.2022.08.2229
23. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;313:677-86. doi:10.1001/jama.2015.88

24. Pitre T, Rochweg B, Zeraatkar D. Corticosteroids in Community-Acquired Pneumonia In or Out? *Chest*. Jan 2023;163(1):E47-E48. doi:10.1016/j.chest.2022.09.036
25. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *New Engl J Med*. 1997;36(4):243-50. doi:10.1056/NEJM199701233360402
26. Metlay JP WG. Time to Treat Severe Community-Acquired Pneumonia with Steroids? *N Engl J Med*. 2023;388:2001-2. doi:10.1056/NEJMe2302544
27. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Db Syst Rev*. 2016;(3). doi:10.1002/14651858.CD010406
28. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, Reignier J, Heming N, Plantefève G, Souweine B, Voiriot G, Colin G, Frat JP, Mira JP, Barbarot N, François B, Louis G, Gibot S, Guitton C, Giacardi C, Hraïech S, Vimeux S, L'Her E, Faure H, Herbrecht JE, Bouisse C, Joret A, Terzi N, Gacouin A, Quentin C, Jourdain M, Leclerc M, Coffre C, Bourgoïn H, Lengellé C, Caille-Fénérol C, Giraudeau B, Le Gouge A; CRICS-TriGGERSep Network. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1931-41. doi: 10.1056/NEJMoa2215145.
29. Confalonieri M UR, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242-8. doi:10.1164/rccm.200406-808OC
30. See XY, Wang TH, Chang YC, et al. Impact of different corticosteroids on severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Bmj Open Respir Res*. 2024;11(1). doi:10.1136/bmjresp-2023-002141
31. Cheema HA, Musheer A, Ejaz A, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for the treatment of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2024;80:154507. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154507
32. Díaz Caballero LA AA, Saleem Paryani N, et al. Comparing the efficacy of corticosteroids among patients with community-acquired pneumonia in the ICU versus non-ICU settings: A systematic review and meta-analysis. *Steroids*. 2024;205:205:109389:1-10. doi:10.1016/j.steroids.2024.109389
33. Wu JY, Tsai YW, Hsu WH, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2023;27(1). doi:10.1186/s13054-023-04561-z
34. Bergmann F, Pracher L, Sawodny R, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Therapy for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized, Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2023;77:1704-13. doi:10.1093/cid/ciad496
35. Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(2):179-84. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.050
36. Huang J, Guo JQ, Li HT, Huang WB, Zhang TT. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(13). doi:10.1097/MD.00000000000014636

- 37.** Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2018;66(3):346–54. doi:10.1093/cid/cix801
- 38.** Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community Acquired Pneumonia A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(7): 519–28. doi:10.7326/M15-0715
- 39.** Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med.* 2024;52:e219–e233. doi:10.1097/Ccm.0000000000006172
- 40.** Confalonieri M UR, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:242–8. doi:10.1164/rccm.200406-808OC
- 41.** Nafae RM RM, Amany FM, et al. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62:439–45. doi: 10.1016/j.ejcdt.2013.03.009
- 42.** Alipanah N CC. Phenotyping in acute respiratory distress syndrome: state of the art and clinical implications. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28:1–8. doi:10.1097/MCC.0000000000000903
- 43.** Wittermans E, van der Zee PA, Qi H, et al. Latent class analysis-based subgroups and response to corticosteroids in hospitalised community-acquired pneumonia patients: a validation study. *Erj Open Res.* 2023;9(2):00577–2022. doi:10.1183/23120541.00577–2022
- 44.** Wittermans E, van der Zee PA, Qi HC, et al. Community-acquired pneumonia subgroups and differential response to corticosteroids: a secondary analysis of controlled studies. *Erj Open Res.* 2022; 8(1):Artn 00489–2021. doi:10.1183/23120541.00489–2021