

Corticosteroides y neumonía; ¿amigos o enemigos?

ORIOI SIBILA

Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Son Dureta.
C/. Andrea Doria 55. 07014 Palma de Mallorca.

e-mail: oriol.sibila@ssib.es

RESUMEN

La mortalidad por neumonía no ha variado en los últimos años a pesar de los avances en terapia antibiótica, lo que sugiere que hay factores, independientes del germen, responsables de su evolución. Entre ellos encontramos la respuesta inflamatoria del huésped, que se asocia a mal pronóstico cuando es muy elevada.

Hay evidencia de que la administración de corticoides disminuye la respuesta inflamatoria y puede mejorar el pronóstico de la neumonía grave. Un pequeño ensayo clínico aleatorizado y controlado ha detectado una disminución de la mortalidad en aquellos pacientes con neumonía grave y tratamiento con corticoides, y un estudio experimental ha demostrado una disminución de la respuesta inflamatoria local y del crecimiento bacteriano pulmonar en los animales que recibieron tratamiento antibiótico y corticoideo.

A pesar de que estos resultados son prometedores y sugieren que los glucocorticoides pueden actuar como moduladores de la respuesta inflamatoria en la neumonía grave, los potenciales efectos secundarios de los mismos hacen necesarios nuevos y más numerosos estudios clínicos aleatorizados y controlados para determinar el tipo de corticoide, la dosis a administrar, la duración y la retirada del tratamiento en los pacientes afectados de neumonía.

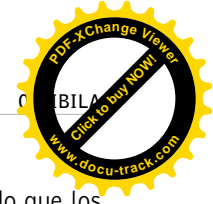
PALABRAS CLAVE: Corticoides, respuesta inflamatoria, neumonía grave, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial.

Introducción

La neumonía es la patología infecciosa respiratoria más prevalente y comporta una elevada morbi-mortalidad y un gasto sanitario de primer orden.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), constituye una de las cinco causas principales de muerte en todo el mundo. Aproximadamente un 20% de pacientes con NAC requie-

ren la hospitalización, y un 25% de ellos el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad de hasta el 40-50%¹. Por otro lado, un 20-30% de los pacientes ventilados mecánicamente durante más de 48 horas en una UCI desarrollan neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM). La mortalidad en estos casos es también superior al 30%, siendo la causa principal de morbilidad y mortalidad entre las infecciones nosocomiales adquiridas en la UCI².



A pesar de los avances realizados en las medidas de soporte vital y en la terapia antimicrobiana, con nuevos antibióticos cada vez más eficaces y de más amplia cobertura, la mortalidad en la neumonía grave no ha variado en los últimos años^{3,4}, sugiriendo que otros factores son muy importantes en la evolución de estas infecciones respiratorias. Uno de los principales factores que determinan la evolución de la neumonía es la respuesta inflamatoria del huésped, aumentada de forma excesiva tanto en las NAC graves como en las NAVM que no responden al tratamiento^{5,6}.

Respuesta inflamatoria asociada a la neumonía

Es bien conocido que la llegada del germen al espacio alveolar ocasiona una respuesta inflamatoria compleja en la que intervienen diversos mecanismos de defensa y se producen diferentes mediadores inflamatorios y proteínas de fase aguda⁷. Esta reacción inflamatoria está dirigida a limitar la progresión de la infección y a destruir el microorganismo y está compuesta por diferentes citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 e IL-8) y anti-inflamatorias (IL-10, IL-1RA, sTNFrp55 o sTNFrp75). Estas citoquinas facilitan la llegada, desde el torrente circulatorio, de células que intervienen en la defensa directa contra el microorganismo como son los neutrófilos, los linfocitos, y las plaquetas. Todo este proceso será beneficioso siempre y cuando se limite al control de la infección local. Cuando esta reacción es desproporcionada, existe una traducción sistémica que influye desfavorablemente en la evolución de la infección⁸.

Diversos estudios han demostrado que la respuesta inflamatoria se puede evaluar de forma fidedigna, y que la determinación de mediadores inflamatorios en suero y lavado broncoalveolar (LBA) tienen utilidad diagnóstica y pronóstica.

Diferentes trabajos han demostrado una asociación entre el aumento de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF-alfa y un mal pronóstico en la sepsis⁹. En estudios realizados en neumonía grave, a pesar de que la respuesta inflamatoria local es inicialmente compartimentalizada (10), se ha detectado también un aumento tanto de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF-alfa) como antiinflamatorias (IL-10) en suero y en LBA. Estos hallazgos se han relacionado también con un peor pronóstico de la enfermedad^{11,12}.

Además, un estudio de Yende et al¹³ ha demostrado que los pacientes con niveles altos de estas citoquinas circulantes en fase de estabilidad clínica (previa a la infección) tienen más riesgo de padecer una neumonía adquirida en la comunidad, lo que sugiere un papel crucial de la intensidad de la respuesta inflamatoria en toda la patogenia de la infección.

Glucocorticoides y respuesta inflamatoria

Debido a la crucial importancia de la respuesta inflamatoria en la evolución de la neumonía, distintos tratamientos antiinflamatorios se han utilizado en sepsis y neumonía grave, entre ellos los glucocorticoides (GC).

Los GC realizan su acción a través de su unión a un receptor intracitoplasmático específico, el RG. Una vez unidos, el RG se activa, se transloca al núcleo celular y se une al ADN, produciendo un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor por dos mecanismos de acción moleculares (tabla 1)¹⁴: Transrepresión (o disminución de la transcripción genética de moléculas con acción pro-inflamatoria) y Transactivación (o incremento de la transcripción genética de moléculas con acción antiinflamatoria).

Además, los GC también provocan un efecto antiinflamatorio por un tercer mecanismo de acción, no genómico, como es la activación de la enzima eNOS (endotelial nitric oxide synthetase) cuyo efecto provoca una potente disminución de la inflamación vascular. En la práctica clínica, su utilidad parece demostrada en diversas infecciones, como la meningitis bacteriana y la neumonía por *P. Jirovecci*¹⁵. Y en el campo de la sepsis, los trabajos de Keh et al¹⁶ han demostrado que dosis bajas de hidrocortisona consiguen la estabilización hemodinámica más rápida de los pacientes en shock séptico.

Papel de los glucocorticoides en la neumonía

Un primer trabajo piloto realizado por Monton et al en pacientes con neumonía grave que requerían ventilación mecánica¹⁷, detectó el posible efecto inmunosupresor de los GC en la neumonía, al observarse una disminución de citoquinas proinfla-

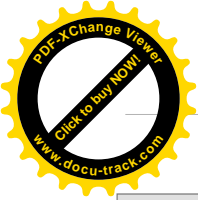


TABLA I. Efecto de los glucocorticoides sobre la transcripción genética.

Disminución de la transcripción genética (TRANSREPRESIÓN):

- Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-13, factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)
- Quimiocinas (RANTES, eotoxina, proteína 1 inflamatoria de los macrófagos (MIP-1·), proteínas quimiotácticas de monocitos 1 y 3)
- Enzimas (óxido nítrico sintetasa inducible, ciclooxigenasa 2, fosfolipasa A2 citoplasmática)
- Moléculas de adhesión (molécula 1 de adhesión intracelular, molécula 1 de adhesión de células vasculares)
- Receptores (receptor de la IL-2, receptor de la taquicinina 1 (NK-1))

Incremento de la transcripción genética (TRANSACTIVACIÓN):

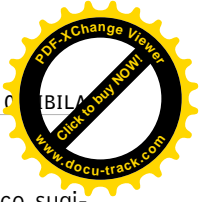
- Lipocortina 1
- Receptores, 2
- SLPI (serum leukoprotease inhibitor)
- Proteína de células claras (CC10, inhibidor de la fosfolipasa A2)
- Antagonista del receptor de la IL-1
- Inhibidor del factor nuclear kappa B
- IL-10

matorias como la IL-6 y el TNF-alfa tanto en suero como en LBA en aquellos pacientes que recibieron tratamiento GC coadyuvante, en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador asociado al tratamiento antibiótico. Además, en el grupo de pacientes con tratamiento GC, se apreció una tendencia a disminuir la mortalidad, a pesar de que la población del estudio era muy limitada (n=20).

La relación entre la intensidad de la respuesta inflamatoria en la neumonía severa, las dosis de GC y el pronóstico de la enfermedad, fue estudiada posteriormente por Agustí y colaboradores¹⁸. En este estudio, los autores evaluaron la respuesta inflamatoria en lavado broncoalveolar y en suero en pacientes con neumonía grave que había recibido tratamiento GC por largos periodos (> 30 días). Los resultados fueron compara-

dos con un grupo de pacientes con neumonía grave sin tratamiento GC y otro grupo de pacientes con neumonía y tratamiento GC por un período corto de tiempo (9±7 días, en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador). Estos autores observaron que la respuesta inflamatoria local (en LBA) y sistémica (en suero), medida por citoquinas tan relevantes como la IL-6 o el TNF-alfa, estaba marcadamente disminuida en aquellos pacientes que habían recibido GC durante largos periodos de tiempo comparado con los pacientes que no los habían recibido. Además, la administración aguda de GC tenía un efecto intermedio en la supresión de la respuesta inflamatoria.

La mortalidad en el grupo de pacientes con neumonía grave y tratamiento corticoideo prolongado fue similar a la



mortalidad de los que no recibieron tratamiento con GC. Por el contrario, y de forma interesante, aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con GC por cortos períodos de tiempo, y que manifestaban una respuesta inflamatoria atenuada, mostraron una tendencia a tener una menor mortalidad.

Estos resultados sugirieron que la atenuación profunda de la respuesta inflamatoria por un tratamiento corticoideo prolongado puede ser tan perjudicial como la propia respuesta inflamatoria exagerada, pero la atenuación "moderada" por un tratamiento corticoideo "corto" puede ser beneficiosa para la modulación de la respuesta inflamatoria y para el pronóstico de la enfermedad.

En otro trabajo de Ioanas et al³⁹, en una serie de pacientes con neumonía adquirida en la UCI que requerían ventilación mecánica, los autores encontraron que los niveles altos de IL-6 y IL-8 en el momento del diagnóstico y de la IL-6 al día 3 eran los únicos factores que se relacionaban con la

falta de respuesta al tratamiento antibiótico empírico, sugiriendo, de nuevo, que la potencial modulación de la respuesta inflamatoria podría ser beneficiosa también en este subgrupo de pacientes. Además, al realizar el análisis multivariante de los distintos factores que podían estar en relación con la falta de respuesta al tratamiento, se encontró que la administración concomitante de GC era un factor protector (OR 0.21).

En el campo experimental, un trabajo realizado por Sibila y cols en un modelo animal de neumonía grave en el cerdo ventilado²⁰, en el que se estudió el efecto de los GC, al comparar tres grupos de animales con neumonía grave inducida por *Pseudomonas aeruginosa* (sin tratamiento, con tratamiento antibiótico y con tratamiento antibiótico + GC), se observó que aquellos cerdos tratados con antibióticos + GC experimentaban, a las 96 horas del inicio de la neumonía, una disminución de la respuesta inflamatoria local en comparación con los otros grupos (figura 1).

FIGURA 1. Concentraciones de IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa y PCR al inicio (basal) y a las 96 horas de la inducción de la neumonía severa por *Pseudomonas aeruginosa* en tres grupos de animales; 1) no tratados (control), 2) tratados con ciprofloxacino (CIP) y 3) tratados con ciprofloxacino y metilprednisolona (CIP+GC). Adaptado de (19)

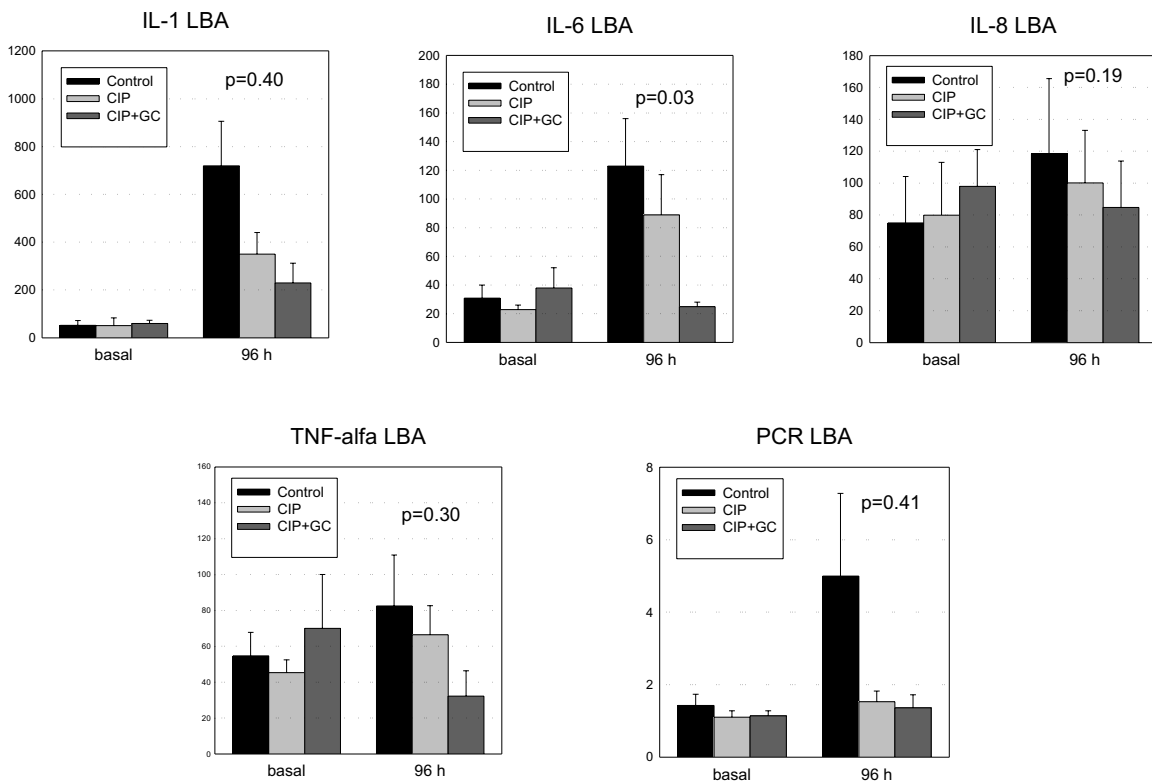
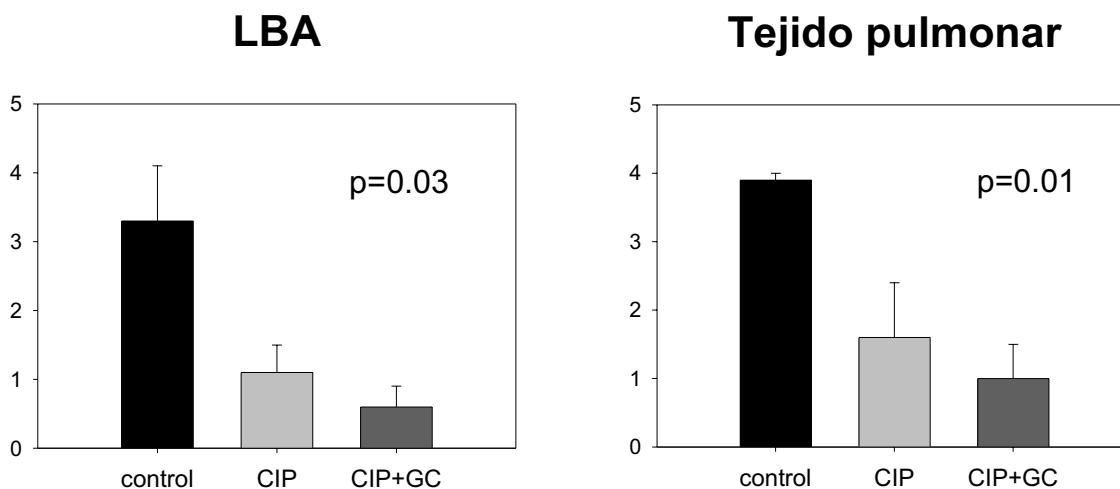


FIGURA 2. Crecimiento bacteriano en lavado broncoalveolar (expresado en unidades log formadoras de colonias/ml) y en tejido pulmonar (unidades log formadoras colonias/gramo de tejido) a las 96 horas de la inducción de neumonía severa por *Pseudomonas aeruginosa* en 3 grupos de animales; 1) no tratados (control), 2) tratados con ciprofloxacino (CIP) y 3) tratados con ciprofloxacino y metilprednisolona (CIP+GC). Adaptado de (19)



Además, los animales tratados con antibióticos y esteroides presentaban un menor conteo bacteriano tanto en las muestras de lavado broncoalveolar como de tejido pulmonar obtenidas al final del estudio -hora 96- (figura 2). Este importante hallazgo se había demostrado previamente en estudios in vitro con células humanas monocíticas U937. En ese trabajo, Meduri et al²¹ encontraron que tras infectar las células con distintas bacterias y administrar diferentes dosis de metilprednisolona, las líneas celulares con más metilprednisolona presentaban una disminución de la supervivencia intracelular y un descenso en la reproducción de los microorganismos.

Finalmente, en un reciente estudio retrospectivo en 308 pacientes con neumonía grave en el que se analiza la mortalidad a los 30 días, se ha detectado que la mortalidad es menor en los pacientes que han recibido terapia corticoidea (por distintas indicaciones) al compararlos con los pacientes que no la han recibido (OR 0.28%, IC 95% 0.113-0.732)²²

Todos estos hallazgos parecen orientar hacia el efecto beneficioso que puede tener el tratamiento esteroideo en la neumonía grave, pero antes de poder generalizar su indicación es necesaria la confirmación de estos potenciales beneficios

en estudios clínicos aleatorizados y controlados. Basándose en estas premisas, Confalonieri y colaboradores²³ evaluaron la eficacia y la seguridad de la administración de una infusión continua de hidrocortisona en un estudio doble-cego, randomizado y controlado por placebo que incluyó 46 pacientes con NAC severa que requerían ingreso en una UCI. Veintitrés pacientes recibieron un bolus de hidrocortisona de 200 mg intravenosos seguidos de una perfusión de 10 mg/h por 7 días. Estos autores demostraron una reducción en la mortalidad en el grupo tratado con hidrocortisona (0% vs 30%), así como una mejor modulación de la respuesta inflamatoria sistémica (determinada por la proteína C reactiva sérica) y una mejoría significativa en los principales "endpoints" clínicos como la radiografía de tórax, la escala de gravedad MODS, el cociente PaO₂/FiO₂ y la estancia en UCI y hospitalaria.

Las principales limitaciones de este estudio son el bajo número de pacientes incluidos y la diferencia observada entre los grupos de comparación, ya que el grupo que recibió GC presenta al inicio del estudio un nivel de inflamación sistémica (medida por la proteína C reactiva sanguínea) significativamente mayor que el grupo que no recibió tratamiento esteroideo.



Efectos secundarios

A pesar de que los hallazgos previamente mencionados sugieren un efecto beneficioso del tratamiento con GC en la neumonía grave, es importante tener en cuenta los estudios realizados con GC en sepsis y en distrés respiratorio del adulto (ARDS), en los que los hallazgos son mucho más contradictorios.

Los primeros estudios realizados en pacientes con sepsis y neumonía, sugerían una mejoría más rápida de los síntomas en aquellos pacientes que recibían GC, aunque no se evidenciaban efectos en la mortalidad y en algunos casos se asociaba a un mayor número de efectos secundarios y a un peor pronóstico una vez se suspendía el tratamiento esteroideo²⁴.

Los efectos secundarios de los corticoides son el principal punto de debate sobre si su utilización puede ser beneficiosa o perjudicial. El uso prolongado de GC puede alterar la función fagocítica de los macrófagos y granulocitos alveolares, lo que puede facilitar la adquisición de nuevas infecciones bacterianas graves e infecciones por gérmenes oportunistas^{24,25}. Diversos estudios en pacientes con sepsis y ARDS han encontrado que las altas dosis de GC incrementan el riesgo de adquirir una nueva infección^{26,28}, aunque un reciente estudio americano multicéntrico aleatorizado y controlado en pacientes con ARDS no ha detectado un aumento de infecciones en el grupo tratado con metilprednisolona y sí un aumento de neumonía nosocomial, shock séptico y hemocultivo positivo en el grupo tratado con placebo²⁹.

Otro aspecto muy importante a considerar es la duración del tratamiento y su supresión. Es bien conocido que la rápida retirada del tratamiento corticoideo puede inducir un rebote hemodinámico e inmunológico debido al incremento de citoquinas pro-inflamatorias mientras sus receptores específicos continúan suprimidos³⁰. Estudios realizados en pacientes con shock séptico han demostrado que la administración de hidrocortisona produce una disminución de proteínas circulantes dependientes de la transcripción del factor nuclear kappa-B (NF-kB) como la fosfolipasa A2, IL-6, IL-8 y la selectina E Soluble¹⁶. La supresión del tratamiento provoca un rebote en la mayoría de estos mediadores, lo que remarca el corto efecto anti-inflamatorio de la hidrocortisona y la necesidad de prolongar su tratamiento con el fin de mantener efectos antiinflamatorios duraderos^{16,31}, con el riesgo de aumentar sus efectos secundarios.

Finalmente, el último aspecto a tener en cuenta ante la administración de GC es su influencia en la función muscular. Estudios en pacientes que reciben ventilación mecánica han demostrado una fuerte asociación entre el tratamiento esteroideo y la debilidad y disfunción muscular^{32,33}. Así, en el reciente ensayo clínico multicéntrico en pacientes con ARDS²⁹, el grado global de neuromiopatía clínicamente sospechada fue similar en los grupos con placebo y GC, pero todos los casos graves de efectos secundarios debidos a neuropatía o miopatía, fueron detectados en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona.

Conclusiones

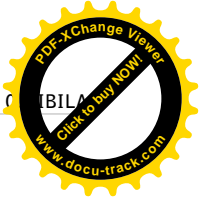
La información actual sugiere que el tratamiento con dosis bajas de GC en la neumonía grave es capaz de modular (o disminuir) la respuesta inflamatoria asociada a la neumonía y mejorar el pronóstico de la enfermedad, principalmente en aquellos casos en los que se demuestre una respuesta inflamatoria del huésped aumentada. Sin embargo, las pruebas científicas existentes son aún escasas, y hacen falta amplios ensayos clínicos aleatorizados y controlados para poder asegurar tal afirmación. Además, es de gran importancia diseñar estudios no sólo para conocer el efecto de los GC en la neumonía, sino para determinar también el tipo de GC, la dosis a administrar y la duración del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvares-Lerma F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10(5): 369-74.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
3. Leeper KV, Torres A. Community-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 1995; 16:155-71.
4. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249-56.



5. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, et al. Predictive factors of clinical stability in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59(11) 960-965.
6. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of ICU-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:938-945.
7. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 471-501.
8. Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, et al. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide -induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J Infect Dis* 1989; 159: 189-194.
9. Martin C, Sauz P, Mege JL, et al. Prognostic value of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 272-277.
10. Dehoux MS, Boutten A, Ostinelli J, et al. Compartmentalized cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 710-716.
11. Monton C, Torres A, el-Ebiary M, et al. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar study. *Crit Care Med* 1999; 27: 1745-53.
12. Fernandez-Serrano S, Dorca J, Coromines M, et al. Molecular inflammatory response measured in blood of patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 813-820.
13. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink RG, et al. Pre-Infection systemic inflammatory markers and risk of hospitalisation due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172; 535-541.
14. Rhen T, Cidlowsky JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Eng J Med* 2005; 353: 1711-23.
15. Briel M, Boscacci R, Furrer H, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2005; 5:101.
16. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock. A double blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 512-520.
17. Montón C, Ewig S, Torres A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14: 218-220.
18. Agustí C, Rañó A, Filella X, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest* 2003; 123: 488-498.
19. Sibila O, Luna CM, Agustí C, et al. Effects of glucocorticoids in ventilated piglets with severe pneumonia. *Eur Respi J* 2008; 32(4): 1037-1046.
20. Meduri GU, Kanangat S, Bronze M, et al: Effects of methylprednisolone on intracellular bacterial growth. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1156-63.
21. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, et al. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 30: 951-956.
22. Confalonieri R, Rubino G, Carbone A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia; a preliminar randomised study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242-248
23. Lefering R, Neugebauer EM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303.
24. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, et al. Invasive Aspergillosis in critical ill patients without malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170; 621-625.
25. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1987; 317: 1565-70.
26. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, et al. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985; 120: 536-40.
27. Sprung CL, Caralasis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock; a prospective, controlled study. *N Eng J Med* 1984; 311:1137-43.
28. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 2006; 354: 1671-84.
29. Barber AE, Coyle SM, Fischer E. Influence of hypercortisolemia on soluble tumor necrosis factor receptor II and interleukin-1 receptor antagonist responses to endotoxin in human beings. *Surgery* 1995; 118: 406-410.



30. Briegel J, Kellermann W, Forst H, et al. Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. Clin Invest 1994; 72: 782-787.

31. Herrige MS, Cheung AM, Tansey CM et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med 2003; 348: 683-93.

32. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA 2002; 288: 2859-67.