

# ¿ESTÁN INDICADOS LOS CORTICOIDES SISTÉMICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA QUE PRECISA INGRESO?

Antonio Fernández Rodríguez  
Hospital Nuestra Señora de Fátima. Vigo

## Inflamación

La inflamación, como mecanismo de defensa del organismo, es una característica inherente de la neumonía<sup>1</sup>. El fin de la inflamación es limitar la invasión del agente patógeno. Sin embargo, una excesiva respuesta inflamatoria se asocia con toxicidad.

Si el elemento patógeno no es eliminado por los neutrófilos y macrófagos, las células inmunitarias se activan y liberan citocinas. Se distinguen citocinas proinflamatorias como: interleucina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 8 (IL-8) y citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10)<sup>2</sup>. Una adecuada respuesta inmunitaria, debe mantener un equilibrio entre respuesta inflamatoria y antiinflamatoria.

Las citocinas TNF- $\alpha$  e IL-1 se requieren para una inmunidad efectiva, pero pueden desencadenar inestabilidad hemodinámica y daño orgánico cuando se elevan en la circulación sistémica<sup>3</sup>: Aunque la inflamación en la neumonía puede estar localizada y es más intensa en el pulmón<sup>4</sup>, existe considerable evidencia de que esta respuesta no está totalmente compartimentalizada<sup>5</sup>: La activación sistémica de la respuesta inmune puede ocurrir, aún en ausencia de bacteriemia, debido a que ciertas citocinas pueden circular y actuar más allá del órgano de origen<sup>6</sup>.

Se ha encontrado relación directa, entre la intensidad de la respuesta inflamatoria medida en sangre y la severidad del episodio de neumonía<sup>5,7,8</sup>. En dos estudios<sup>5,9</sup> la respuesta inflamatoria fue significativamente mayor y

más prolongada entre los pacientes que fallecieron. Un aumento o elevación persistente de los niveles de proteína C reactiva en suero, puede ser un buen indicador de fracaso terapéutico<sup>10</sup> o de criterio de gravedad<sup>11</sup>.

Las citocinas antiinflamatorias, se encuentran más elevadas en la circulación de pacientes con sepsis y de pacientes con neumonía que han desarrollado un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>12</sup>, lo que apoya la hipótesis de que la producción de citocinas antiinflamatorias es proporcional a la respuesta inflamatoria. En un estudio existía correlación directa entre el número de leucocitos y los niveles de citocinas antiinflamatorias<sup>13</sup>.

Hipotéticamente, un inapropiado balance entre los mecanismos que intervienen en la respuesta inflamatoria en las neumonías, puede ser responsable de un desenlace fatal en algunos casos.

## Corticoesteroides

La integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), y los corticoides en particular, son necesarios para limitar y resolver el proceso inflamatorio<sup>14</sup>. Los corticoides ejercen sus acciones mediante la fijación a sus receptores, que se localizan en el citoplasma de las células diana. Los receptores de corticoides inhiben la inflamación a través de tres mecanismos: no genómico activando a proteínas antiinflamatorias, efecto genómico directo DNA dependiente y efecto genómico indirecto por inhibición de elementos del factor nuclear kB<sup>14,15</sup>. Por el mecanismo genómico regulan a la baja (*down-regulation*) los genes que expresan citoquinas proinflamatorias y al alza (*up-regulation*) los que expresan antiinflamatorias<sup>16</sup>.

El sistema inmunitario también influye en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y se denomina eje inmunosu-

### Correspondencia:

Antonio Fernández Rodríguez  
Hospital Nuestra Señora de Fátima  
Vía Norte 48. 36206 Vigo (Pontevedra)  
Tel.: 986 82 11 00  
E-mail: med002054@saludalia.com

Pneuma 2007; 8: 33 - 36

prarrenal. Las citocinas inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 y quizás otros mediadores son colectivamente llamados "Factor Tisular Liberador de Corticotropina" (TCRF), al estimular directa e indirectamente la secreción de CRH (Hormona liberadora de corticotropina) por el hipotálamo<sup>17,18</sup>, esto provocará aumento de cortisol, que a su vez es capaz de inhibir las citocinas inflamatorias, cerrando el circuito de comunicación; esta elevación hormonal previene la excesiva activación de la respuesta inflamatoria.

Durante las enfermedades graves, las concentraciones de cortisol en suero tienden a ser muy altas, esto ocurre especialmente en los pacientes con elevada mortalidad. Esta estimulación del eje HHS sólo puede llegar a un máximo.

La integridad de la función suprarrenal se valora mediante el test de la corticotropina (ACTH sintética), que consiste en medir el cortisol basal y a los 30 y 60 minutos, después de la administración de 250  $\mu$ g de corticotropina intravenosa en bolo, generalmente se ha interpretado que una elevación en suero mayor de 9  $\mu$ g de cortisol, indica una adecuada reserva suprarrenal.

Recientemente ha emergido el concepto de "insuficiencia suprarrenal relativa", en la que las concentraciones de cortisol en plasma, son insuficientes para controlar la respuesta inflamatoria, a pesar de poder tener niveles normales o elevados de cortisol circulante. Se diagnostica cuando la administración de dosis bajas de hidrocortisona, va seguida de la disminución del uso o de la necesidad de utilizar drogas vasopresoras; no existen en la actualidad criterios bioquímicos para diagnosticar esta entidad<sup>19</sup>.

En la sepsis se ha observado que los pacientes que no sobreviven, tienen aumentadas las concentraciones de cortisol y corticotropina circulantes ("hambre en la abundancia") por resistencia glucocorticoidea secundaria, a una excesiva actividad de citocinas, que altera la función del receptor glucocorticoideo en los tejidos diana y disminuye su afinidad por los corticoides; esta resistencia, que es concentración-dependiente, puede ser vencida con la administración de dosis suprafisiológicas de corticoides<sup>20</sup>.

## Sepsis

Las infecciones del tracto respiratorio y predominantemente la neumonía, son la principal causa de sepsis<sup>21</sup>, la frecuencia de sepsis secundaria a neumonía está aumentando<sup>22</sup> y el pulmón es el órgano que más frecuentemente fracasa en la sepsis.

La teoría de que la sepsis representa una respuesta inflamatoria descontrolada, fue propuesta por Lewis

Thomas, considerando que es el huésped quien marca la enfermedad con su respuesta, mientras que los microorganismos son meros provocadores y espectadores del proceso<sup>23</sup>.

Durante muchos años, ha habido una considerable controversia, respecto al beneficio de los corticoides en sepsis y se han realizado múltiples ensayos clínicos<sup>24,25</sup>. En 1995 se publicaron dos metaanálisis<sup>26,27</sup>, que recogían los ensayos que se habían realizado hasta ese momento, utilizando corticoides en sepsis, con la conclusión de que los corticoides a dosis altas (30 mg/kg de metilprednisolona o equivalente, en una o dos dosis) y durante un corto periodo de tiempo (uno o dos días) eran inefectivos o incluso dañinos en la sepsis.

Después de un largo periodo con ensayos negativos y tras la aparición del concepto de "insuficiencia suprarrenal relativa", dos pequeños estudios<sup>28,29</sup>, bien diseñados, utilizando dosis bajas de corticoides (100 mg de hidrocortisona, seguido de infusión continua 0,18 mg/kg/h) y durante un periodo prolongado (5 a 10 días), mostraron reversión más temprana del shock y tendencia a reducir la mortalidad, tanto en los pacientes respondedores al test de la corticotropina como en los no respondedores.

Posteriormente se ha realizado un ensayo multicéntrico<sup>30</sup> con 300 pacientes que fueron randomizados, para recibir hidrocortisona y fludrocortisona a dosis bajas o placebo durante 7 días. Se observó en el grupo de tratamiento una disminución de la mortalidad y de la necesidad de administrar vasopresores, sin incremento de efectos adversos.

En una revisión Cochrane<sup>31</sup>, los autores encontraron que, en general, los corticosteroides no modificaron la mortalidad; sin embargo, hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los ensayos seleccionados, con pruebas de que ésta estuvo relacionada con la estrategia de dosificación. Cuando se utilizaba un ciclo prolongado con una dosis baja de corticosteroides, la mortalidad disminuía .

La diferencia fundamental entre los ensayos más antiguos y los más recientes, se encuentra en que los últimos utilizan dosis suprafisiológicas de esteroides.

## Corticoides en neumonía severa adquirida en la comunidad

Los corticosteroides podrían estar indicados en la neumonía severa adquirida en la comunidad, entidad que está definida<sup>32,33</sup> por diversas sociedades médicas. Tan sólo un estudio observacional<sup>34</sup> y cuatro ensayos clínicos prospectivos, randomizados y controlados con un

limitado número de pacientes<sup>35-38</sup> han evaluado la utilidad de los corticoesteroides en pacientes inmunocompetentes con neumonía bacteriana.

El estudio observacional<sup>34</sup> incluía a 20 pacientes con neumonía y con ventilación mecánica, aunque únicamente 8 la habían adquirido en la comunidad; al grupo de tratamiento se le había administrado metilprednisolona intravenosa durante  $9 \pm 7$  días y se observó, una disminución de los niveles de: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en lavado broncoalveolar y en suero y de proteína C reactiva en suero, en el grupo que recibió corticoides. Lo que sugiere este estudio es que los corticoides pueden disminuir la respuesta inflamatoria en la neumonía severa.

El primer ensayo clínico randomizado<sup>35</sup> fue realizado en 1955 y sobre él no ha pasado en vano más de medio siglo, puesto que contiene un error metodológico y realmente el cegamiento, de recibir hidrocortisona en pauta descendente o placebo, durante 5 días además de penicilina, solamente se realizó en los últimos 28 pacientes de un total de 113. Encontraron una mejoría clínica sintomática y subjetiva más rápida en el grupo de tratamiento con hidrocortisona; la mortalidad fue la misma en los dos grupos.

El segundo estudio<sup>36</sup> valoró la eficacia de la hidrocortisona, durante 6 días, en 194 pacientes con infecciones graves, 49 de ellos con neumonía. El análisis por separado de cada patología no reveló beneficio del uso de hidrocortisona en neumonías, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos. El grupo de las neumonías fue analizado por subgrupos de acuerdo al agente etiológico y tampoco se observaron diferencias importantes entre el grupo de la hidrocortisona y el grupo placebo.

El tercer ensayo clínico<sup>37</sup> evaluó la eficacia y los niveles séricos de TNF- $\alpha$  en 30 pacientes, tras administrar una única dosis de hidrocortisona (10 mg/kg) o placebo, se demostró que los niveles de TNF- $\alpha$  y el curso clínico de la enfermedad no se afectaban por la administración de una única dosis de corticoides.

En el último estudio<sup>38</sup> sin duda el de mayor peso de los publicados hasta el momento, se evaluó la eficacia de la administración de 200 mg iv en bolo, seguidos de la infusión de 10 mg/h de hidrocortisona en 46 pacientes, durante 7 días. La respuesta clínica de ambos grupos divergió; en el grupo tratado con hidrocortisona: se retiraron paulatinamente los agentes vasopresores, no desarrollaron complicaciones relacionadas con la sepsis, se apreció un descenso significativo de la proteína C reactiva y se observó un incremento significativo en la relación PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>. La duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI y estancia hospitalaria fueron menores en el grupo de hidrocortisona. La supervivencia

hasta el alta fue del 70% en el grupo tratado con placebo y del 100% en el grupo que recibió hidrocortisona. Los propios autores del estudio reconocen que el pequeño número de pacientes incluidos, puede haber sesgado los efectos del tratamiento sobre la mortalidad; tampoco se valoró la reserva adrenal.

## Conclusión

Los corticoides administrados a dosis suprafisiológicas y durante un periodo prolongado, podrían modular la respuesta inflamatoria que se produce durante la neumonía severa, además de prevenir el desarrollo de complicaciones relacionadas con la sepsis, al vencer la resistencia tisular periférica a los glucocorticoides y evitar una insuficiencia suprarrenal relativa.

No obstante con la evidencia de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, es prematuro el realizar una recomendación clínica seria sobre el empleo de los esteroides en la neumonía severa, por lo menos hasta que no tengamos los resultados de un estudio en fase III, que se está realizando actualmente.

## Bibliografía

1. Cazzola M, Matera MG, Pezzuto G. Inflammation - A New Therapeutic Target in pneumonia. *Respiration* 2005;72:117-126.
2. Montón C, Raño A, Torres A. Respuesta inflamatoria en las neumonías. *Arch. Bronconeumol* 1998; 34 (Supl. 2):11-16.
3. Deng JC, Standiford TJ. The Systemic Response to Lung Infection. *Clin Chest Med* 2005; 26: 1 - 9
4. Montón C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999; 27:1745-1753.
5. Fernández-Serrano S, Dorca J, Coromines M, Carratala J, Gudiol F, Manresa F. Molecular Inflammatory Responses Measured in Blood of Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:813-20.
6. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokine and host defense. *Chest* 2001;119: 419S-425S.
7. Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1342-1349.
8. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J* 2002;20:990-5.
9. Bonten MJ, Froom AH, Gaillard CA, Greve JWM, Leeuw PW, Drent M, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1105-13.

10. Violan JS, Marcos A, Marcos R, Aspa Marco J, Rodriguez de Castro F. Corticosteroids and Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Pulmonary Medicine* 2003; 10:255-262.
11. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;125: 1335-1342.
12. Glynn P, Coakley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax* 1999;54:51–5.
13. Kolling UK, Hansen F, Braun J, Rink L, Katus HA, Dalhof K. Leucocyte response and anti-inflammatory cytokines in community acquired pneumonia. *Thorax* 2001;56:121–5.
14. Rhen T, Cidlowski J. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-1723.
15. Barnes, PJ, Karin, M. Nuclear factor- $\kappa$ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336, 1066-1071.
16. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Borstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells *FASEB J* 2002; 16: 61–71.
17. Chrousos, G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.
18. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 1993;329: 1246–1253.
19. Lamberts SWJ, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-1292.
20. Meduri GU, Kanangat S. Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal. *Crit Care Med* 1998; 26:630–633.
21. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
22. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 165– 72.
23. Thomas L. *Germes*. *N Engl J Med* 1972; 287:553-5.
24. Balk RA. Steroids for Septic Shock: Back From the Dead? (Pro) *Chest* 2003; 123: 490S-499S.
25. Sessler CN Steroids for Septic Shock: Back From the Dead? (Con) *Chest* 2003;123: 482S-489S.
26. Lefering R, Neugebauer EA, Edmund AM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294–1303.
27. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland D; King D, Lansang MA et al. Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430–1439.
28. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645–50.
29. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 1999;27:723–32.
30. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA* 2002; 288: 862 - 871.
31. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroides para el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico. En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
32. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–1754.
33. British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56 (Suppl IV):1–64.
34. Monton C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Raño A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:218– 20.
35. Wagner Jr HN, Bennett Jr IL, Lasagna L, Cluff LE, Rosenthal MB, Mirick GS. The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1956;98:197– 215.
36. Cooperative Study Group. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. *JAMA* 1963;183:462–465.
37. Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Jhonson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled study. *Chest* 1993;104:389–92.
38. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242–248.