



## Editorial

## Corticoides en la neumonía: argumentos a favor

## Arguments in Favor of Corticosteroids in Pneumonia

Oriol Sibila

Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

La relación entre la neumonía y los corticoides es uno de los grandes interrogantes que queda por resolver en el campo de las infecciones respiratorias. Han pasado más de 50 años desde que se publicara el primer estudio sobre el efecto de los corticoides en la neumonía neumocócica<sup>1</sup>, y todavía no tenemos claro en qué punto está la balanza entre sus beneficios y riesgos potenciales.

Un reciente estudio de Snijders et al<sup>2</sup>, consistente en el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 213 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que requerían de hospitalización, no ha encontrado beneficios clínicos en administrar prednisolona de forma adyuvante al tratamiento antibiótico, y sí un aumento en la falta de respuesta al tratamiento de forma tardía, lo que ha sugerido que su uso rutinario en NAC no aporta beneficios e incluso puede ser perjudicial. A pesar de estos hallazgos, son muchos los interrogantes que quedan aún por resolver, y tenemos suficiente evidencia para pensar que su uso en casos seleccionados puede llegar a ser beneficioso.

En primer lugar, no podemos olvidar que la mortalidad por neumonía, particularmente en el caso de la neumonía grave, no ha variado en los últimos años a pesar de los avances que se han realizado en terapia antibiótica<sup>3</sup>. Este importante hecho sugiere que hay factores independientes al germen que marcan el pronóstico de la enfermedad, como puede ser la respuesta inflamatoria del huésped. 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 mediadores inflamatorios<sup>4</sup>. Esta reacción está dirigida a limitar la progresión de la infección y a destruir el microorganismo y es absolutamente imprescindible para la correcta lucha del huésped contra el germen, pero su acción es beneficiosa 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 infección. Recientes estudios han relacionado el exceso de esta respuesta inflamatoria, medida por reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), como marcadores de falta de respuesta al tratamiento<sup>5</sup> y de mortalidad<sup>6,7</sup> por NAC.

Los corticoides, gracias a su mecanismo de acción antiinflamatorio a nivel genómico<sup>8,9</sup>, han demostrado ser potenciales moduladores de esta respuesta inflamatoria. Un primer trabajo realizado por Montón et al en pacientes con neumonía grave que requerían de ventilación mecánica<sup>10</sup>, detectó una disminución de citocinas inflamatorias tanto en suero como en lavado broncoalveolar (LBA) en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento corticoideo coadyuvante (en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador asociado al tratamiento antibiótico), sugiriendo un efecto inmunosupresor del mismo. La relación entre la intensidad de la respuesta inflamatoria, las dosis de corticoides y el pronóstico de la neumonía fue estudiada posteriormente por Agustí et al<sup>11</sup>. En este estudio, los autores evaluaron los niveles de citocinas inflamatorias en pacientes con neumonía grave que habían recibido tratamiento corticoideo por largos períodos de tiempo (> 30 días) y los compararon con un grupo de pacientes con neumonía grave sin tratamiento corticoideo y otro grupo de pacientes con neumonía grave y tratamiento corticoideo por un período corto de tiempo (9 ± 7 días, en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador), y observaron que la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica, estaba muy aumentada en los pacientes sin tratamiento corticoideo alguno, muy disminuida en los pacientes con tratamiento corticoideo prolongado y con niveles intermedios en los pacientes que habían recibido un tratamiento corticoideo corto. Además, la mortalidad en el grupo de pacientes con tratamiento corticoideo prolongado fue similar a la mortalidad de los que no recibieron tratamiento con esteroides. Por el contrario, y de forma muy interesante, aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con esteroides por cortos períodos de tiempo y que mostraban una respuesta inflamatoria atenuada, tenían 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 su atenuación «moderada» por un tratamiento corticoideo «corto» puede ser beneficiosa para el pronóstico de la enfermedad.

En el campo experimental, un trabajo realizado en un modelo animal de neumonía grave en cerdos<sup>12</sup>, en el que se estudió el efecto de los corticoides al comparar tres grupos de animales con neumonía inducida por *Pseudomonas aeruginosa* (sin tratamiento, con tratamiento antibiótico y con tratamiento antibiótico + corticoides), se objetivó que aquellos cerdos tratados con

Correo electrónico: osibila@santpau.cat

antibióticos + corticoides experimentaban una disminución de la respuesta inflamatoria local y un menor contaje bacteriano en las muestras pulmonares analizadas. Este importante hallazgo se había demostrado previamente en estudios *in vitro* con células humanas monocíticas U937. En ese trabajo, Meduri et al<sup>13</sup> encontraron que tras infectar las células con distintas bacterias y administrar diferentes dosis de metilprednisolona, las líneas celulares con corticoides presentaban una disminución de la supervivencia intracelular y un descenso en la reproducción de los microorganismos. Y en otro trabajo experimental, a partir de un modelo de sepsis inducida por neumonía por *Escherichia coli* en ratones<sup>14</sup>, los autores observaron que los ratones que recibían hidrocortisona junto con ceftriaxona tenían mayor supervivencia que los animales que recibían sólo tratamiento antibiótico, hecho que refuerza el efecto beneficioso de los corticoides en los modelos animales de neumonía grave.

Para que esta modulación de la respuesta inflamatoria tenga traducción clínica y pueda mejorar el pronóstico de la enfermedad, hacen falta ensayos clínicos aleatorizados y controlados, partiendo de la hipótesis de que los pacientes que pueden beneficiarse son aquellos que sufren una neumonía grave con respuesta inflamatoria aumentada, hipótesis que no considera el reciente estudio de Snijders et al<sup>2</sup>. Es decir, el lugar dónde los corticoides pueden jugar un papel fundamental en la neumonía es allá dónde no llegan los antibióticos, en los casos en que la mortalidad persiste elevada a pesar de una correcta terapia antibiótica, y no de forma rutinaria en todos los casos de neumonía. En el único ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado por placebo realizado hasta la fecha en pacientes afectados de neumonía grave<sup>15</sup>, los autores demostraron una reducción en la mortalidad en el grupo tratado con hidrocortisona (a dosis bajas durante 7 días), así como una mejor modulación de la respuesta inflamatoria sistémica (determinada por la proteína C reactiva sérica) y una mejoría significativa en las principales variables clínicas estudiadas como la radiografía de tórax, la escala de gravedad MODS, el cociente PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y la estancia en UCI y hospitalaria. Dada la espectacularidad de los resultados, este estudio fue suspendido al realizarse un análisis intermedio, siendo incluidos sólo un total de 46 pacientes, hecho que lo convierte en su principal limitación para poder generalizar sus resultados. Continuando con la neumonía grave, sólo encontramos otro estudio que evalúe el efecto de los corticoides y se trata de un estudio retrospectivo en 308 pacientes con NAC grave, dónde se detecta un descenso en la mortalidad a los 30 días en aquellos pacientes que habían recibido terapia corticoidea por distintas indicaciones al ser comparados con pacientes que no la habían recibido<sup>16</sup>. Y, de forma indirecta, un reciente metanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego controlados por placebo en pacientes afectados de sepsis (la mayoría de las veces secundaria a neumonía grave) ha evidenciado una reducción en la mortalidad en aquellos pacientes tratados con corticoides a dosis bajas (300 mg hidrocortisona o equivalente) durante periodos cortos de tiempo (7-10 días)<sup>17</sup>.

Finalmente, cabe destacar dos estudios con observaciones paralelas que también orientan al posible efecto beneficioso de los corticoides en la neumonía. El primero es el trabajo de Fine MJ et al<sup>18</sup>, dónde se analizan los factores que se asocian a mortalidad en más de 15.000 neumonías con el fin de crear una escala predictiva, y dónde sorprende que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no sume ningún punto a la escala del PSI (*Pronostic Score Index*), de amplio uso en la actualidad. La interpretación que se ha hecho de este hallazgo es que los corticoides, utilizados de forma habitual en las exacerbaciones de la EPOC, pueden ser los responsables de que esta patología no empeore el pronóstico de la

NAC. Y el segundo, y en esta misma línea, hace referencia al estudio multicéntrico español Neumofail<sup>19</sup>, dónde se buscan factores relacionados a la falta de respuesta al tratamiento en la NAC. En dicho estudio se detectó a la EPOC, junto a la vacuna antigripal y al tratamiento antibiótico, como únicos factores protectores. De nuevo, se ha hipotetizado de que el uso de corticoides de forma rutinaria en la EPOC sea el hecho que justifique éste hallazgo<sup>20</sup>.

Así, aunque la evidencia científica aún es escasa y hacen falta amplios ensayos clínicos aleatorizados y controlados para llegar a conclusiones sólidas, los hallazgos expuestos pueden orientar hacia un posible efecto beneficioso del tratamiento con corticoides en la neumonía siempre bajo la premisa de tres condiciones: 1) pacientes afectados de neumonía grave; 2) con respuesta inflamatoria elevada, y 3) con tratamiento corticoideo a dosis bajas durante cortos períodos de tiempo.

## Bibliografía

1. Wagner HN, Bennet 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.
2. Snijders D, Daniels JMA, de Graaff C, van der Werf T, Boersma W. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia. A Randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:975-82.
3. Díaz LA, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Novel targets in the management of pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2008;2:387-400.
4. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2008;14:716-27.
5. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2008;63:447-52.
6. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64:587-91.
7. Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cilloniz C, Martínez A, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2010;37:393-9.
8. Cosío BG, Torrego A, Adcock IM. Molecular mechanisms of glucocorticoids. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:34-41.
9. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;20:1711-23.
10. Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J.* 1999;14:218-20.
11. Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest.* 2003;123:488-98.
12. Sibila O, Luna CM, Agustí C, Baquero S, Gando S, Patrón JR, et al. Effects of glucocorticoids in ventilated piglets with severe pneumonia. *Eur Respi J.* 2008;32:1037-46.
13. Meduri GU, Kanangat S, Bronze M, Patterson DR, Meduri CU, Pak C, et al. Effects of methylprednisolone on intracellular bacterial growth. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:1156-63.
14. Li Y, Cui X, Li X, Solomon SB, Danner RL, Banks SM, et al. Risk of death not alter the efficacy of hydrocortisone therapy in a mouse E. Coli pneumonia model. Risk and corticosteroids in sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34:568-77.
15. Confalonieri R, Rubino G, Potena A, Piatella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia; a preliminary randomised study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:242-8.
16. García-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2007;30:951-6.
17. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review. *JAMA.* 2009;301:2362-75.
18. Fine MJ, Auble TE, Yealey DM, Hanusu BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
19. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Martín Villalaz JJ, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax.* 2004;59:960-5.
20. Torres A, Menéndez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia. Who is the third partner? *Eur Respir J.* 2006;28:262-3.