

## Respuesta inflamatoria en la neumonía: ¿son útiles los glucocorticoides?

C. Agustí y A. Torres

Servei de Pneumologia. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràctica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

En la actualidad la neumonía sigue acarreado una elevada mortalidad y constituye una de las 5 causas principales de muerte en todo el mundo. La mortalidad en los pacientes con neumonía que requieren ingreso hospitalario oscila entre el 10 y el 25%, y es mucho mayor en aquellos que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>1</sup>. La aparición de nuevos antibióticos, más eficaces y con amplia cobertura, no parece haber cambiado el panorama sustancialmente. Paradójicamente, la mortalidad inmediata de la neumonía parece ser independiente del antibiótico utilizado, objetivándose sus beneficios sólo después de transcurridos varios días<sup>2</sup>. La aparente facilidad de la penicilina a la hora de erradicar el neumococo en el esputo a las pocas horas de administrada demuestra que otros factores independientes del germen influyen decisivamente en la evolución del paciente con neumonía. En este sentido, es bien conocido que la invasión microbiana de los tejidos ocasiona una respuesta inflamatoria encaminada a limitar la progresión de la infección y destruir el microorganismo<sup>3</sup>. La reacción inflamatoria se desencadena ante la presencia de componentes de la pared bacteriana (endotoxinas), que actúan estimulando la producción de diversos mediadores inflamatorios que facilitan la llegada de células circulantes (neutrófilos, linfocitos, plaquetas) y actúan sobre fibroblastos, endotelio y matriz extracelular para intentar limitar el daño tisular. La respuesta inflamatoria será beneficiosa siempre y cuando se limite al control de la infección local. Cuando la respuesta inflamatoria es "excesiva", se generaliza y tiene una traducción sistémica que influye decisivamente en la evolución de la infección (sepsis)<sup>4</sup>.

### Características de la respuesta inflamatoria en la neumonía

Entre los muy diversos mediadores inflamatorios desencadenados por la infección pulmonar, las citocinas

desempeñan un papel fundamental en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Diversas citocinas están implicadas, pero destacan el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) como factores iniciadores de la respuesta inflamatoria, así como la IL-6 e IL-8<sup>5</sup>. El objetivo de esta respuesta proinflamatoria, mayoritariamente compartimentada en el lugar de la infección<sup>6,7</sup>, es el de facilitar la llegada de polimorfonucleares y otras células inflamatorias para que ejerzan su función defensora. Cuando la infección es grave o se complica (sepsis), los mediadores proinflamatorios son también mensurables en el torrente circulatorio. Diversos estudios han demostrado una buena correlación entre concentraciones de citocinas proinflamatorias, la gravedad de la infección y su pronóstico<sup>8,9</sup>.

Sin embargo, la infección pulmonar no provoca únicamente una respuesta proinflamatoria, sino que también se produce la liberación de mediadores cuyo objetivo es controlar y limitar una respuesta inflamatoria potencialmente excesiva<sup>9</sup>. En este sentido, la respuesta inflamatoria sería el paradigma de la ya clásica observación de sir Isaac Newton según la cual cada acción específica comporta una reacción igual pero de características opuestas. Las citocinas de aparición temprana, como son la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ , suponen un buen ejemplo en este sentido. El TNF- $\alpha$  se ve regulado por dos tipos diferentes de receptores solubles (sTNFRp55 y sTNFRp75), y la IL-1 $\beta$  se ve modulada por la proteína antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA o IRAP)<sup>10</sup>. Otro mediador antiinflamatorio con participación demostrada en la neumonía es la IL-10, la citocina antiinflamatoria más potente que se conoce gracias a su acción sobre los monocitos inhibiendo la liberación de diferentes citocinas proinflamatorias. Diversos estudios han demostrado la importancia pronóstica de la IL-10 en la neumonía, siendo su concentración sérica más elevada en las infecciones más graves, lo que resalta su papel inmunomodulador en la respuesta inflamatoria<sup>11</sup>.

### Papel de los glucocorticoides en la neumonía

Dada la importancia fundamental de la respuesta inflamatoria en la infección pulmonar y su potencial repercusión pronóstica cuando es excesiva, no es de ex-

Correspondencia: Dr. Carles Agustí.  
Servei de Pneumologia. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràctica.  
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: cagusti@clinic.ub.es

Recibido: 15-10-2002; aceptado para su publicación: 29-1-2003.

trañar que los glucocorticoides (GC) se hayan planteado, ya desde hace muchos años, como una opción terapéutica potencialmente útil en el abordaje de la infección pulmonar y de otras infecciones graves<sup>12</sup>. De hecho, entre otras acciones antiinflamatorias, los GC tienen la capacidad de disminuir la expresión y actividad de muy diversas citocinas a través de una combinación de diversos mecanismos genómicos. Así, los GC inactivan, a través del complejo GC-receptor, el factor de transcripción NF- $\kappa$ B y reducen la vida media del ARNm de diversas citocinas<sup>13</sup>. Sin embargo, los GC no seleccionan el tipo de citocina que inhiben, de manera que tanto las citocinas proinflamatorias de fase inicial (IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) como las inmunomoduladoras (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 IL-12 e interferón gamma) o incluso las antiinflamatorias como la IL-10 se ven igualmente afectadas por su acción. Únicamente algunas citocinas con función reparadora, como TGF- $\beta$  o PDGF, parecen afectarse poco por la acción de los GC y llegan incluso a activarse tras su acción<sup>14</sup>.

En la práctica clínica la utilidad de los GC parece demostrada en diversas infecciones como la meningitis bacteriana, la fiebre tifoidea y la neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>15</sup>. Sin embargo, los diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre la utilidad de los GC en infecciones pulmonares graves y en sepsis no han aportado resultados positivos, e incluso se ha llegado a desaconsejar su empleo por la potencial aparición de efectos secundarios graves<sup>12,15</sup>. Este hecho, lejos de haber frenado el entusiasmo por la terapia inmunomoduladora en la infección, ha generado un desafío derivado en gran parte de los avances en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la respuesta inflamatoria. No obstante, muchos son los condicionantes (la mayoría, no bien conocidos) que pueden influir en la respuesta inflamatoria que genera una infección pulmonar grave.

### Aspectos a considerar cuando se evalúa el efecto de los glucocorticoides en la neumonía

Se sabe que el antibiótico o antibióticos seleccionados pueden tener una influencia considerable en la respuesta inflamatoria secundaria a la infección pulmonar. Así, algunos antibióticos añan a su efecto bactericida un efecto potencialmente antiinflamatorio, si bien se desconoce con exactitud la relevancia clínica de esta circunstancia<sup>16</sup>. Por otra parte, diversos autores han planteado la posibilidad de que al comienzo del tratamiento antibiótico, cuando la carga bacteriana es elevada, la rápida destrucción de los microorganismos viables y la consecuente liberación de los componentes de su pared originen una respuesta inflamatoria excesiva con efectos secundarios graves<sup>17</sup>. De forma interesante, la capacidad de liberación de endotoxina va a variar según el antibiótico empleado y no estará en relación con la rapidez del efecto bactericida. Para un mismo grado de destrucción bacteriana, los antibióticos betalactámicos que se fijan a la PBP-3 (*penicilin binding protein*) producen una liberación de mayor cantidad de endotoxina que los que se unen a las PBP-2 (imipenem)<sup>18</sup>.

Otro aspecto a considerar en el empleo de los GC en la neumonía es el momento de utilización. Diversos estudios clínicos utilizan los GC *después* de iniciado el tratamiento antibiótico. Por el contrario, en estudios de experimentación animal, los GC mejoran la evolución de infecciones sólo cuando se administran *antes* del inicio del tratamiento antibiótico o cuando se administran de manera profiláctica<sup>12,19</sup>. Un estudio piloto, realizado por nuestro grupo sobre 20 pacientes con neumonía grave que precisaban ventilación mecánica, demostraba que la respuesta inflamatoria local y sistémica (determinación de citocinas en lavado broncoalveolar y suero) estaba disminuida en los pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento con GC antes de la aparición de la infección pulmonar (una media de 9 días antes de la aparición de neumonía) con respecto a un grupo comparable de pacientes ventilados con neumonía grave pero que no habían recibido GC. Además, y lo que parece más prometedor, la mortalidad de los pacientes que habían recibido GC tendía a ser menor que la observada en los que no habían recibido GC<sup>20</sup>. Un estudio reciente que compara la respuesta inflamatoria de los dos grupos de pacientes previamente citados con un tercer grupo que recibía GC de forma crónica (más de 30 mg/día durante más de un mes) confirmaba el efecto supresor sobre la respuesta inflamatoria, que era tanto mayor cuanto más duradero era el tratamiento con GC, y parecía reafirmar los potenciales efectos beneficiosos de la administración temprana y puntual de GC sobre la mortalidad global<sup>21</sup>.

Dada la complejidad biológica de los mecanismos de defensa y los múltiples factores que pueden influir en el tipo y la intensidad de la respuesta inflamatoria, entre los que se incluyen no sólo los comentados, sino también factores extrínsecos (tipo de microorganismo, selección del antibiótico, rapidez de inicio del tratamiento empírico) y factores intrínsecos del propio huésped (edad, tabaquismo, enfermedades crónicas asociadas, tratamientos concomitantes, inmunodepresión, ingesta de alcohol), es posible que para la correcta valoración de la respuesta inflamatoria y su consiguiente tratamiento no sea suficiente la determinación aislada de una o varias citocinas en un momento determinado de la evolución de la neumonía. En este sentido, nuevos conceptos, como el de equilibrio citocínico, cobran importancia creciente e inducen a pensar que quizá deberíamos medir citocinas inflamatorias y antiinflamatorias conjuntamente y crear un "balance final" que indicara los efectos biológicos netos que tienen lugar en cada caso concreto<sup>8</sup>. Por otra parte, es posible que sean de mayor utilidad en la valoración de la respuesta inflamatoria los cambios evolutivos de diversas citocinas que su determinación puntual en un momento determinado de la enfermedad. La evolución en el tiempo de la respuesta inflamatoria puede aportar información del momento óptimo para iniciar una terapia anticitocina o inmunomoduladora, como parecen indicar diversos estudios en los que la elevación persistente de la IL-6 proporciona información pronóstica relevante<sup>7,21</sup>. En este sentido, la determinación plasmática de la proteína C reactiva (PCR), cuya síntesis hepática depende en gran medida

de la IL-6, podría convertirse en un parámetro clínico de gran utilidad, como apuntan Smith et al<sup>22</sup> al observar que los valores de PCR se mantienen elevados en las neumonías que siguen una mala evolución, mientras que descienden rápidamente en los casos que responden a la terapia antibiótica.

Finalmente, es muy probable que en el futuro sea necesaria la utilización de diferentes agentes encaminados a actuar sobre pasos específicos de la respuesta inflamatoria (p. ej., potenciación de citocinas pro o antiinflamatorias como la IL-8 o IL-10, empleo de anticuerpos dirigidos contra citocinas específicas) y no de fármacos que, como los GC, afectan de forma general y poco selectiva a la cascada inflamatoria.

En conclusión, en la actualidad no existe ningún tratamiento modificador de la respuesta inflamatoria que pueda recomendarse de forma sistemática en la infección pulmonar. La correcta estratificación de pacientes con diferentes riesgos y su administración adecuada en el tiempo serán, probablemente, factores decisivos en el empleo de esta terapéutica alternativa. Sin duda, los avances en biotecnología y el mejor conocimiento de la compleja trama de interacciones que supone la respuesta del huésped a la infección facilitarán la aparición de tratamientos dirigidos a modular la reacción inflamatoria con el objetivo final de disminuir la mortalidad de una enfermedad que en el siglo XXI sigue siendo un azote para la humanidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Torres A, Serra J, Ferrer A, Jiménez P, De Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.
- Austrian R. Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;6:759-70.
- Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:471-501.
- Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Wilson LA, Thompson JJ, Summer WR. Compartmentalization of intraalveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J Infect Dis* 1989;159:189-94.
- Dinareello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000;118:503-8.
- Dehoux M, Boutten A, Ostinelli J, Seta N, Dombret MC, Crestani B, et al. Compartmentalised cytokine production within the human lung in unilateral pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:710-6.
- Montón C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, Puig de la Bellacasa J. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999;27:1745-53.
- Martín C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic value of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:272-7.
- Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000;117:1162-72.
- Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome: a question of balance. *Nat Med* 1997;3:272-3.
- 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.
- Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-303.
- Schleimer RP. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(Suppl):3-7.
- Mullol J, Pujols L, Picado C. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1996;32:527-34.
- Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lausang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
- Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl):37-46.
- Odio C, Faingezicht I, Paris M. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;324:1525-31.
- Mock CN, Jurkovich GJ, Dries DJ, Maier RV. Clinical significance of antibiotic endotoxin-releasing properties in trauma patients. *Arch Surg* 1995;130:1234-41.
- Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, et al. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 1993;150:1999-2006.
- Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in non-immunocompromised patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:218-20.
- Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. *Chest* 2003;123:488-98.
- Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, Ninter JH. C-reactive-protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;108:1288-91.