



## Editorial

## Corticoides en la neumonía adquirida en la comunidad. Argumentos en contra

### Arguments Against Corticosteroids in Community Acquired Pneumonia

Felipe Rodríguez de Castro<sup>a,\*</sup> y Jordi Solé-Violán<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es el origen más frecuente de sepsis grave y la principal causa de muerte por infección en los países desarrollados. Además, en niños menores de cinco años es la responsable de dos millones de muertes al año en todo el mundo; más que el VIH/SIDA, el sarampión y la malaria juntos. A pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, esta tasa de mortalidad ha variado poco en las últimas cuatro décadas<sup>1,2</sup>. La evolución de una infección respiratoria depende básicamente del tamaño del inóculo, de la virulencia del microorganismo causal y de la respuesta inflamatoria del pulmón. Un inóculo pequeño y de poca agresividad permitirá que se organice una defensa efectiva con mecanismos de inmunidad innata; por el contrario, si los microorganismos que alcanzan el pulmón son numerosos o muy virulentos, se desencadenará una respuesta inflamatoria, que aunque refuerza la inmunidad innata y es esencial para destruir los microorganismos responsables de la infección, también contribuye directamente al daño pulmonar y a la alteración de la función pulmonar<sup>3</sup>. La mala evolución de una neumonía se relacionaría con una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada<sup>4</sup>. Se ha comprobado en distintos estudios<sup>5-7</sup> que en pacientes con NAC, los niveles de cortisol elevados son buenos predictores de mortalidad, comparables a la escala de gravedad PSI (*pneumonia severity index*). Por este motivo, en los últimos años ha adquirido un gran interés el estudio del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal (HHS), cuya activación en situaciones de estrés aumenta la secreción de cortisol y protege al organismo frente a una respuesta inflamatoria excesiva. En algunos pacientes graves, la actividad antiinflamatoria intracelular de los corticosteroides (CS) puede ser inadecuada en relación con la gravedad del proceso inflamatorio, acuñándose el término «insuficiencia corticosteroidea relacionada con la enfermedad grave» (*critical illness-related corticosteroid insufficiency* [CIRCI]), que es un fenómeno provocado por una disminución de la secreción de CS por la corteza suprarrenal, y/o por la aparición de resistencia tisular a los mismos<sup>8</sup>. Una CIRCI relativa o absoluta también puede ocurrir, aunque más raramente, en

NAC menos graves, con un significado todavía no suficientemente aclarado.

A pesar de su base racional, el empleo de los CS en la neumonía es muy controvertido y hay muy pocos estudios clínicos que hayan evaluado la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica y el funcionamiento del eje HHS en esta enfermedad. Teóricamente, los CS podrían ser beneficiosos por su efecto antiinflamatorio, genómico y no genómico; por el papel que puede tener el broncoespasmo en algunas circunstancias, ya sea por la enfermedad de base del paciente o porque esté inducido por el agente causal; y por su efecto estimulador sobre los componentes del sistema inmune, como la expresión de TLR en determinadas líneas celulares y el incremento de los niveles de proteínas A y D del surfactante.

Las evidencias más claras a favor del empleo de los CS en la NAC proceden del análisis de cohortes de pacientes con neumonía de etiología infrecuente, especialmente *Pneumocystis jiroveci*. Se ha comprobado, en estudios aleatorizados y controlados, que los CS reducen la mortalidad en pacientes con SIDA, neumonía por *P. jiroveci* e insuficiencia respiratoria cuando se administran antes o simultáneamente al inicio del tratamiento antimicrobiano. En una revisión sistemática realizada por Briel et al<sup>9</sup>, estos autores encontraron seis estudios, con un número de pacientes reducido, que demuestran una disminución de la mortalidad, tanto a los 30 días (RR: 0,56; IC 95%: 0,32-0,98) como después de tres o cuatro meses de seguimiento (RR: 0,68; IC 95%: 0,50-0,94), en los pacientes tratados con CS. En tres de estos trabajos también se comprobó que en el grupo de pacientes que recibió CS se redujo la necesidad de ventilación mecánica (RR: 0,38; IC 95%: 0,20-0,73). No se dispone de estudios controlados, aleatorizados y bien diseñados que evalúen el papel de los CS en la neumonía vírica, aunque en estudios de cohortes pequeñas y en diversos casos clínicos se ha descrito que los CS pueden mejorar la evolución de la neumonía grave por *Varicella*<sup>10</sup>. También se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento esteroideo en pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SARS) e índice de oxigenación bajo<sup>11</sup>. Finalmente, los CS se han usado con éxito en la neumonía fúngica grave, sobre todo en histoplasmosis y blastomicosis<sup>12,13</sup>.

La información disponible acerca del uso de CS en la NAC de etiología habitual es todavía más limitada. En 1956 apareció publicado

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frodcasw@gobiernodecanarias.org (F. Rodríguez de Castro).

un primer estudio<sup>14</sup> en el que se describían resultados alentadores con el empleo de hidrocortisona en pacientes con neumonía neumocócica. Sin embargo, a pesar de observarse una desaparición de la fiebre y una mejoría sintomática más rápida en los pacientes que recibieron CS, los autores no pudieron demostrar una menor mortalidad, una menor tasa de complicaciones, o una resolución del cuadro clínico o radiológico más rápida, en comparación con los que recibieron placebo. De hecho, conviene subrayar que, en esta serie, un tercio de los pacientes tratados con CS tuvieron recurrencia de la fiebre una vez se suspendió el tratamiento con hidrocortisona, lo que también se ha podido comprobar en estudios más recientes. Varias décadas después, Marik et al realizaron en 30 adultos con NAC grave un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo sobre el efecto de una única dosis de 10 mg/kg de hidrocortisona administrada media hora antes de iniciar la antibioterapia<sup>15</sup>. No se evidenció ningún efecto detectable en la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) en las 12 horas siguientes a la administración de los antimicrobianos, ni en el curso clínico de los pacientes. Unos años después, Montón et al determinaron el nivel de citocinas séricas y en lavado broncoalveolar (LBA) en 20 pacientes ventilados con neumonía nosocomial y NAC<sup>16</sup>. Los 11 pacientes que recibieron CS de forma aleatoria tenían niveles de TNF, interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 y proteína C reactiva (PCR) significativamente más bajos, tanto en suero como en LBA. También se observó una tendencia no significativa hacia una menor mortalidad en el grupo que recibió CS (36 vs. 67%). En otro estudio clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, Confalonieri et al analizaron el efecto de 200 mg de hidrocortisona intravenosa, seguidos de una perfusión continua de 10 mg/hora administrada durante siete días, en un grupo reducido de pacientes con NAC grave ingresados en la UCI<sup>17</sup>. El ensayo tuvo que ser suspendido al comprobarse, en un análisis intermedio, una mejoría estadísticamente significativa en la relación PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p=0,002) y en la tasa de mortalidad (0 vs. 30%) en los pacientes tratados con hidrocortisona. También se observaron resultados muy favorables en los pacientes que recibieron CS en términos de desarrollo de disfunción multiorgánica y de shock séptico tardío, así como en la reducción de las cifras de PCR y en la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, estos resultados son cuestionables porque la marcada diferencia en la mortalidad observada entre los grupos fue debida a fallecimientos ocurridos después del octavo día y a la alta incidencia de episodios de shock séptico tardío, lo cual no ha podido observarse en ningún otro estudio de NAC grave. También llama la atención que, a pesar de la duración del estudio y de la participación de seis centros hospitalarios, sólo fueran incluidos en el ensayo 46 pacientes, y que, aunque no hay una diferencia estadísticamente significativa en relación con la proporción de pacientes que recibieron ventilación mecánica en uno u otro grupo, los que fueron tratados con CS se manejaron con ventilación no invasiva con mayor probabilidad que el otro grupo. En este sentido, conviene recordar que estos mismos investigadores habían demostrado en un estudio previo una disminución de la mortalidad en pacientes con NAC que recibían ventilación mecánica no invasiva en comparación con los que eran intubados<sup>18</sup>. Todo estos datos junto con la llamativa ausencia de fallecimientos en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con hidrocortisona suscita dudas en relación a la adecuada selección y asignación de los pacientes a cada grupo y sugiere la existencia de una diferencia basal significativa entre ellos en términos de riesgo de muerte, lo que cuestiona seriamente los hallazgos.

En otro estudio prospectivo, aleatorizado y abierto, Mikami et al<sup>19</sup> comprobaron que la administración de 40 mg/24 horas de prednisona durante tres días a pacientes hospitalizados con NAC (55% con PSI de IV o V), no acortaba la estancia hospitalaria, que fue el objetivo primario del ensayo. García-Vidal et al<sup>20</sup> realizaron un estudio retrospectivo, observacional, de una cohorte de 308

pacientes con NAC grave. Setenta de estos pacientes (23%) recibieron, además de antimicrobianos, CS en dosis y duración variables, casi siempre por broncoespasmo en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ya diagnosticada. En el análisis multivariante los autores encontraron que aquellos enfermos a los que se administró CS tuvieron una menor mortalidad (OR: 0,28; IC 95%: 0,11-0,73). En todo caso, se trata de un estudio retrospectivo en el que la administración de CS se pautó a dosis y duración variables y en momentos evolutivos de la enfermedad distintos, lo que es un aspecto relevante dado que la repuesta inflamatoria en la NAC es un proceso dinámico. También sorprende que la mortalidad global de esta serie fuera menor de la esperada para el PSI de la cohorte. El estudio multicéntrico CORTICUS tampoco ha demostrado un beneficio global del tratamiento con CS en pacientes con shock séptico<sup>21</sup>. El 37% de los sujetos incluidos en este estudio tenían una neumonía y tampoco en ellos se pudo constatar beneficio alguno. En coherencia con estos hallazgos, se ha comprobado que cuando una NAC grave presenta niveles séricos altos de cortisol (> 25,7  $\mu$ g/dL), se asocia con mortalidad, al contrario de lo que sucede cuando se observa una respuesta inadecuada en la prueba de estimulación con corticotropina<sup>22</sup>.

Recientemente, se ha publicado el primer ensayo clínico, doble ciego y controlado por placebo en pacientes hospitalizados por NAC de cualquier nivel de gravedad<sup>23</sup>. En este estudio, el más amplio de estas características publicado hasta la fecha, 213 pacientes recibieron de forma aleatorizada 40 mg de prednisona en una sola dosis diaria durante 7 días o placebo, además del tratamiento antimicrobiano correspondiente, a excepción de macrólidos. Se excluyeron los pacientes que necesitaban previamente esteroides, lo que seguramente ha condicionado una infrarrepresentación de algunas enfermedades de base, como la EPOC. El objetivo primario fue analizar la tasa de curación clínica al séptimo día, que se definió como la resolución o la mejoría de los síntomas sin necesidad de terapia adicional, lo que puede suponer un sesgo inherente a toda variable subjetiva. Los objetivos secundarios fueron la tasa de curación clínica a los 30 días, la duración de la estancia hospitalaria, el tiempo necesario para alcanzar la estabilidad clínica y la disminución de la PCR. No se pudieron demostrar diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los objetivos planteados, ni en el grupo global ni cuando se analizaron los casos más graves por separado. Sin embargo, en los pacientes que recibieron CS se observaron más fracasos tardíos (recurrencia de los síntomas y signos de neumonía tras 72 horas de hospitalización y después de una mejoría inicial), especialmente en neumonías menos graves (OR: 2,35; IC 95%; 1,00-5,53). Este hallazgo confirma las recomendaciones de retirar los CS lentamente, con objeto de evitar el rebote hemodinámico e inmunológico debido al incremento de mediadores proinflamatorios cuando sus receptores específicos todavía están suprimidos. También se vio que la tasa de curación en neumonías neumocócicas fue estadísticamente mayor en el grupo placebo<sup>24</sup>.

En resumen y a pesar de los teóricos beneficios potenciales, la evidencia disponible en la actualidad no permite recomendar la administración sistemática de CS en los pacientes con NAC ingresados en el hospital. La mayor parte de los estudios son de muy escaso tamaño, presenta sesgos inaceptables o su diseño no permite obtener conclusiones de las que se deriven recomendaciones fuertes. Se precisan nuevos ensayos de mayor tamaño muestral, controlados y aleatorizados, que evalúen la función adrenal y que, en definitiva, establezcan más claramente los riesgos y los beneficios del empleo de CS en pacientes con NAC<sup>25</sup>. A la espera de los resultados de nuevos estudios que ya están en marcha<sup>24</sup>, parece razonable pensar que puedan beneficiarse de la utilización de CS los pacientes con NAC de determinadas etiologías, aquellos en los que se demuestre una insuficiencia adrenal, los que tienen como comorbilidades asma o EPOC, o los que desarrollan shock séptico

con pobre respuesta a las maniobras de resucitación con líquidos y perfusión de aminas presoras<sup>26,27</sup>.

## Bibliografía

- Mortensen EM, Coley C, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1059-64.
- Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010;46:543-58.
- Solé J, Marcos A, Aspa J, Rodríguez de Castro F. Corticosteroids and community-acquired pneumonia. *Clin Pulm Med.* 2003;10:255-62.
- Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GENIMS) Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1655-63.
- Christ-Crain M, Stolz D, Jutla S, Couppis O, Müller C, Bingisser R, et al. Free and total cortisol levels as predictors of severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:913-20.
- Gotoh S, Nishimura N, Takahashi O, Shiratsuka H, Horinouchi H, Ono H, et al. Adrenal function in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2008;31:1268-73.
- Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, Höffken G. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2010;36:615-21.
- Annane D, Meduri G, Marik P. Critical illness-related corticosteroid insufficiency and community-acquired pneumonia: back to the future! *Eur Respir J.* 2008;31:1150-2.
- Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006150.
- Adhami N, Arabi Y, Raees A, Al-Shimemeri A, Ur-Rahman M, Memish ZA. Effect of corticosteroids on adult varicella pneumonia: cohort study and literature review. *Respirology.* 2006;11:437-41.
- Cheng RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome with glucocorticoids. The Guangzhou experience. *Chest.* 2006;129:1441-52.
- Goldman M, Johnson PC, Sarosi GA. Fungal pneumonias: the endemic mycoses. *Clin Chest Med.* 1999;20:507-19.
- Lahm T, Neese S, Thornburg AT, Ober MD, Sarosi GA, Hage CA. Corticosteroids for blastomycosis-induced ARDS: a report of two patients and review of the literature. *Chest.* 2008;133:1478-80.
- Wagner Jr HN, Bennet 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.
- Marik P, Kraus P, Sribante J, Havlik I, Lipman J, Johnson DW. Hydrocortisone and tumor necrosis factor in severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled study. *Chest.* 1993;104:389-492.
- Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fililla 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.
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piatella 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;171:242-8.
- Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1585-91.
- Mikami M, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung.* 2007;185:249-55.
- 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.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111-24.
- Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa e Silva JR, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest.* 2008;134:947-54.
- Snijders D, Daniels J, De Graaf C, Van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia. A randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:975-82.
- Meduri GU, Bell WA, Confalonieri M. Glucocorticoid treatment in community-acquired pneumonia without severe sepsis. No evidence of efficacy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:975-82.
- Agustí C, Torres A. Respuesta inflamatoria en la neumonía: ¿son útiles los glucocorticoides? *Arch Bronconeumol.* 2003;39:143-5.
- Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36:1937-49.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.