



Efecto del uso de corticoides sistémicos en paciente con neumonía grave adquirida de la comunidad con respuesta inflamatoria elevada en falla en el tratamiento

Comentan:

Marco Solis*, **Marcela Heres***

* Fundación Sanatorio Güemes. Buenos Aires, Argentina.

Research

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response A Randomized Clinical Trial

Antoni Torres, MD, PhD; Oriol Sibila, MD, PhD; Miguel Ferrer, MD, PhD; Eva Polverino, MD, PhD; Rosario Menéndez, MD, PhD; Josep Mensa, MD, PhD; Albert Gabarrús, MSc; Jacobo Sellanés, MD, PhD; Marcos I. Restrepo, MD, MSc; Antonio Anzueto, MD, PhD; Michael S. Niederman, MD; Carles Agustí, MD, PhD

Antecedentes

La neumonía adquirida de la comunidad (NAC) es una de las causas más importantes de internación en el mundo, con una alta mortalidad que se ve en aumento cuando se evidencia que el paciente presenta algún signo de falla en el tratamiento.

Se ha asociado a los pacientes con NAC que presentan altos valores de respuesta inflamatoria con peor pronóstico, falla en el tratamiento, ingresos a unidades cerradas y mayor mortalidad.

El uso de corticoides en pacientes con NAC todavía es controversial, pero podría presentar algún beneficio inhibiendo la acción de algunas citoquinas inflamatorias durante la evolución de la enfermedad.

Métodos

Es un estudio multicéntrico, aleatorizado, retrospectivo, doble ciego, placebo-control, en pacientes con NAC y alta respuesta inflamatoria. Los pacientes fueron enrolados entre junio 2004 y febrero 2012. Uno de los criterios de inclusión que determinaba la actividad inflamatoria era el valor de proteína C reactiva (PCR) mayor a 150 mg/dl.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, con clínica compatible con neumonía adquirida de comunidad, infiltrado radiológico nuevo, criterios de neumonía severa de la comunidad (bajo los criterios

de la ATS o Clase V en el índice de severidad de neumonía) y Proteína C Reactiva ≥ 150 mg/dl al ingreso. Dentro de los criterios de exclusión se nombraron: Tratamiento previo con corticoides sistémicos, neumonía intrahospitalaria, inmunosupresión severa (por VIH, inmunosupresión no causada por VIH o por fármacos), condición pre-existente con una expectativa de vida no mayor a 3 meses, diabetes mellitus no controlada, hemorragia digestiva mayor en los últimos 3 meses, pacientes con neumonía de etiología viral o alguna condición activa que requiera tratamiento con metilprednisolona en dosis mayores a 1 mg/kg/día o su equivalente.

Se definió como falla de tratamiento precoz al deterioro clínico expresado por shock, requerimientos de asistencia mecánica ventilatoria, o muerte dentro de las primeras 72 horas y tardío a los síntomas previos mas la progresión de infiltrados radiológicos ($\geq 50\%$ comparados con la radiografía inicial) y persistencia de síntomas respiratorios (PAFi ≤ 200 mmHg, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min) posterior a las 72 hasta las 120 horas luego de la internación.

Se aleatorizaron los pacientes 1 a 1, para recibir el tratamiento con corticoides sistémicos en dosis de 0.5 mg/kg cada 12 horas o placebo por 5 días continuos dentro de las primeras 36 horas de internación. Todos los pacientes recibían tratamiento antibiótico según guías.

Resultados

De un total de 519 pacientes, aleatorizaron 120 pacientes de los cuales el 93% (112 pacientes) completaron el estudio. Las razones por las que algunos pacientes fueron excluidos fueron por que no cumplían con los criterios de inclusión, negaron su participación, presentaban algún inmunocompromiso, se encontraban bajo tratamiento con corticoides sistémicos o tenían una Proteína C Reactiva < 150 mg/dl.

Ambos grupos presentaban características iniciales similares excepto en los valores de procalcitonina, IL-10 y menor proporción de pacientes con shock en el primer día en el grupo tratado con metilprednisolona.

Finalmente, se obtuvo que el grupo tratado con metilprednisolona (13%) comparado con el grupo placebo (31%) presentó menor falla en el tratamiento para NAC ($P=0.02$). La diferencia entre ambos grupos fue del 18% (95% CI, 3% – 32%) debido a menores casos de falla de tratamiento tardío. Esta diferencia también se logró observar en el análisis post hoc y en la población con intención de tratar ($P=0.04$), pero no así en la población por protocolo ($P=0.05$).

El uso de corticoides redujo el riesgo de falla de tratamiento (odds ratio 0.34, IC 95%, 0.14 a 0.87 $P=0.02$), pero no se evidenciaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos ($P=0.37$).

Se evidenció un descenso en los valores de PCR, procalcitonina, IL – 6 e IL – 10 en el grupo tratado con metilprednisolona.

No se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los efectos colaterales como hiperglucemia, falla renal o sobreinfección.

Comentarios del editor

La NAC severa es una de las causas más importantes de mortalidad a pesar de la efectividad de los diferentes esquemas antibióticos. Por lo que actualmente se buscan nuevas estrategias para disminuir la tasa de mortalidad.

Recientes estudios han determinado que los niveles séricos elevados de IL – 6 e IL – 10 están asociados a mayor mortalidad y que los factores pro-inflamatorios tienen un papel fundamental en la evolución de la enfermedad. ⁽¹⁾

La tasa de falla del tratamiento en el trabajo expuesto, fue del 31% en el grupo control, que se redujo has-

ta el 13% en grupo tratado con metilprednisolona, este descenso fue a expensas de la reducción de los infiltrados radiográficos y la progresión al shock. Confalonieri et al. reportaron una reducción en las imágenes de tórax patológicas en pacientes con NAC tratados con corticoides sistémicos⁽²⁾ y en un meta-análisis realizado por Nie et al. se demostró que el uso de corticoides mejoraba la supervivencia de los pacientes con NAC grave⁽³⁾.

Este estudio realza de sobremanera que los cambios fueron significativos a favor del uso de corticoides por la buena respuesta radiológica y su menor tasa de progresión de pacientes al shock, ya que son los dos factores que han demostrado que aumenta la mortalidad en pacientes que presentan falla de tratamiento precoz o tardía.

Aunque se logró demostrar una reducción significativa de los factores de la inflamación en pacientes con NAC severa, esto no fue suficiente para lograr reducir la mortalidad en estos pacientes.

Uno de los efectos colaterales más importantes que resaltan algunos trabajos donde se evaluó el uso de corticoides en pacientes con NAC, fue el de las sobreinfecciones⁽⁴⁾. En el trabajo expuesto esto no ocurrió, probablemente por el uso de dosis medias y el tiempo reducido de uso de corticoides sistémicos.

Algunas de las limitaciones del estudio fueron que los resultados no pueden ser generalizados a todos los pacientes con NAC, tampoco se evaluó la función de la glándula suprarrenal ni sus probables efectos con la administración del corticoides sistémicos en pacientes con alguna insuficiencia suprarrenal. El uso de corticoides solo por 5 días podría ser muy corto para evaluar respuesta y efectos colaterales. No se establecieron parámetros para el escalonamiento del tratamiento antibiótico y el enrolamiento de los pacientes fue difícil por los específicos criterios de inclusión y exclusión.

Bibliografía

1. Martínez R, Menendez R, Reyes S, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011; 37(2):393–399.
2. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(3):242–248.
3. Nie W, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47926
4. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111–124.