

Aspectos novedosos de la neumonía comunitaria

Novel aspects of community pneumonia

Dr. Alfredo Arredondo Bruce^I; Dr. Roberto Reyes Oliva^{II}; Dr. Gustavo Guerrero Jimenez^{III}

I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

II Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

III Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: a pesar de potentes antibióticos la neumonía adquirida en la comunidad se mantiene como la causa más frecuente de mortalidad por enfermedades infecciosas, y la séptima causa de mortalidad total en los Estados Unidos. Por esta razón, el interés ha sido desviado a medidas terapéuticas aparte de los antibióticos.

Desarrollo: se realizó una revisión bibliográfica acerca del tema. A pesar de beneficios teóricos, la literatura existente no demuestra buenos resultados en la terapia con corticosteroides, por lo que se necesitan grandes estudios controlados. Los antiinflamatorios no esteroideos, podrían beneficiar la oxigenación pero no demuestran ningún efecto sobre la mortalidad. La activación del sistema de coagulación parece ser un evento fisiopatológico muy importante en la neumonía grave, posiblemente más que la sepsis generalizada. El subgrupo de neumonía adquirida en la comunidad en fase III de un estudio usando tanto drotrecogin alfa (activado) y tifacogin (inhibidor de la vía del factor tisular recombinante) demostró un mayor beneficio. Los efectos

inmunomoduladores de los antibióticos de tipo macrólidos pueden tener un papel importante en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad de tipo severa. El uso del agente tensoactivo exógeno como terapia de adjunta para la lesión inflamatoria aguda del pulmón. El uso de estatinas antes del diagnóstico está relacionado con mejores resultados pero se requieren investigaciones adicionales para determinar si la indicación al tiempo del diagnóstico afectará el resultado final. **Conclusiones:** las otras terapias tienen beneficios teóricos pero están todavía en etapa de ensayos clínicos.

DeCS: NEUMONIA; MACRÓLIDOS; INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSIVA; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO; MEDICINA COMUNITARIA.

ABSTRACT

Introduction: despite powerful antibiotics, community-acquired pneumonia remains the most common cause of mortality from infectious diseases, and the seventh leading cause of death in the United States. By this reason, interest has been redirected into therapeutic measures apart from antibiotics. **Development:** a bibliographic review on the topic was made. Despite theoretical benefits, existing literature does not demonstrate good results in therapy with corticosteroids, which large controlled studies are needed. Non-steroidal anti-inflammatory drugs could benefit oxygenation but not show any effect on mortality. The activation of the coagulation system seems to be a very important physiopathological event in severe pneumonia, possibly more than generalized sepsis. The subgroup of acquired pneumonia in the community in phase III of a study using both drotrecogin alpha (activated) and tifacogin (recombinant tissular factor pathway inhibitor) showed a greater benefit. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics may have an important role in the management of severe community-acquired pneumonia. The exogenous tensio-active agent is used as adjunctive therapy for acute inflammatory lesion of the lung. Estatina use before diagnosis is associated with improved outcome but requires further research to determine if the indication at the time of diagnosis will affect the final result. **Conclusions:** other therapies have theoretical benefit but are still at the stage of clinical trials.

DeCS: PNEUMONIA; MACROLIDES; ANGIOTENSIN-CONVERTING ENSYME INHIBITORS; REVIEW LITERATURE AS TOPIC; COMMUNITY MEDICINE.

INTRODUCCIÓN

Los beneficios de la terapia adjunta o auxiliar en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es evidente por siglos. Muchos de los pacientes sobrevivieron en la etapa pre antibiótico gracias a las medidas de control de la temperatura, la hidratación, la alimentación, y la fisioterapia. El énfasis sobre la terapia adjunta disminuyó con el descubrimiento de la penicilina en los años 40 y la reducción sustancial de la mortalidad por NAC.¹ Las investigaciones sub siguientes se centraron en la búsqueda de antibióticos de mayor espectro y efectividad, especialmente cuando apareció la resistencia bacteriana. Sin embargo, a pesar de los potentes antibióticos, la NAC se mantiene como la causa más común de mortalidad por infecciones y la séptima causa de muerte en general en los Estados Unidos, y el mundo desarrollado.² Las tasas de mortalidad por NAC alcanzan un 5.1 % en pacientes ambulatorios y 36.5 % en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).³ Los pacientes inmunocompetentes mueren por choque, particularmente por bacteriemia *pneumococcica* y por *Staphylococcus Aureus* methicillin –resistente.⁴ La única mejora en la mortalidad por NAC en las pasadas cuatro décadas es atribuible predominantemente al efecto de la vacuna anti pneumococcica conjugada.⁵

Una explicación probable de la mortalidad por NAC a pesar del uso de antibióticos es que la infección por si sola raramente causa la muerte, particularmente para la neumonía pneumococcica. La mayoría de los pacientes con NAC mueren a pesar de la confirmación microbiológica de que recibieron la terapia de antibiótica apropiada. El desarrollo de una espiral descendente de fracasos de órganos y exacerbación de la enfermedades subyacentes, resultan la muerte a pesar de pulmones estériles. Un estudio de Sociedad Británica del tórax llegó a la conclusión de que la mayoría de las muertes por NAC en adultos jóvenes no son prevenibles por las terapias disponibles actualmente.⁶ Por esta razón la terapia se esta dirigiendo a medidas no antibióticas.

DESARROLLO

Agentes anti inflamatorios

Corticosteroides

El uso de corticosteroides es un tema muy polémico, existen una gran variedad de razones a favor del efecto beneficioso de estos en la neumonía. El bronco espasmo puede tener un papel importante en algunos casos con enfermedad obstructiva de las vías aéreas, o debido a bronco espasmo inducido por virus. Los corticosteroides aumentan los componentes del sistema inmunológico del paciente, incluyendo la expresión de receptores de superficie para algunas líneas celulares e incrementan los niveles del agente tensioactivo, incluyendo las colectinas surfactantes, proteínas A y D, etc. ⁷

Las mejores evidencias del beneficio de los corticosteroides provienen de estudios en grupos de pacientes con NAC causado por los agentes patógenos menos comunes, como la neumonía por jerovici. Los estudios controlados demuestran que los corticosteroides reducen la mortalidad en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neumonía por Pneumocystis. jerovici e hipoxia importante, después del inicio de la terapia antibiótica. ⁸ Pequeños estudios de cohorte informan que los corticosteroides también pueden mejorar el resultado de la neumonía grave por varicela, ⁹ anecdóticamente, los corticosteroides son de uso frecuente en el manejo de la neumonía fúngica grave, particularmente atribuible a histoplasmosis y blastomycosis. ¹⁰

Existen datos muy limitados que apoyan el uso de corticosteroides en NAC, Marik, et al, ¹¹ estudiaron el uso de hidrocortisona 10 miligramos / kg , 30mm antes de la administración del antibiótico contra grupo placebo en 30 pacientes con NAC severa en adultos. No se detectó ningún efecto sobre la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) en las siguientes 12h, (la duración de la estancia en UCI), o la mortalidad. Montón, et al, ¹² midieron el fluido del lavado bronco alveolar (BALF) y las citoquinas en suero en 20 pacientes ventilados mecánicamente portadores de neumonía nosocomial y NAC. Los 11 pacientes que usaron corticosteroides tenían una disminución significativamente de TNF, interleukinas (IL) - 1 β , y los niveles de proteína C reactiva, en suero y en el BALF, encontrándose una tendencia no significativa a la disminución de la mortalidad en el grupo tratado con esteroides (36 % versus 67 %).

En estudios realizados hasta la fecha, Confalonieri, et al, ¹³ compararon el uso de hidrocortisona intravenosa 10 miligramos / h durante siete días contra placebo en un estudio controlado a doble ciego, en 46 pacientes con NAC severa (SNAC) ingresados en UCI. La prueba demostró una mejoría estadísticamente importante en la oxigenación y mortalidad en el grupo de esteroides (0 % versus 30 %). Desafortunadamente, varios factores pusieron en duda los resultados. La diferencia en la mortalidad fue desequilibrada por las muertes después de ocho días por una alta incidencia de "choque séptico retrasado", una variante clínica no vista en otros estudios de SNAC. Aunque la diferencia en el uso de soporte ventilatorio mecánico no era estadísticamente diferente entre los dos grupos, los pacientes controlados con esteroides eran mucho más propensos a recibir ventilación no invasiva (NIV), en vez de intubación endotraqueal y ventilación mecánica. El mismo grupo demostró una disminución de la mortalidad con ventilación no invasiva comparado con el grupo de ventilación invasiva, ^{14, 15} la evidencia de que más pacientes toleraron la ventilación no invasiva mejor que la intubación endotraqueal sugiere que las diferencias de riesgo es debido a una mejoría más rápida en la oxigenación en el grupo de esteroides. ^{13,14}

El estudio CORTICUS no demostró ningún beneficio en la terapia de corticosteroide. ¹⁴ La neumonía era el sitio de infección en 37 % de los pacientes estudiados, y ningún beneficio fue demostrado en este subgrupo. A favor de este estudio, datos recientes específicamente relacionados con la SNAC indican que los altos niveles de cortisol de suero ($> 25.7 \mu\text{g} / \text{dL}$) no estuvieron correlacionados con un aumento de la mortalidad y una respuesta inadecuada al test de estimulación con corticotropina ($< 9 \mu\text{g} / \text{dL}$) [15]. A pesar de los beneficios teóricos, la literatura existente no indica un beneficio claro para el tratamiento con corticosteroides.

Inhibidores de las prostaglandinas

Los antagonistas de las prostaglandinas han sido estudiados en el tratamiento de la neumonía tanto en animales como seres humanos. En la neumonía lobar del perro la indometacina reduce la fracción de desviación hemática intrapulmonar de 29 a 21 %, con una disminución correspondiente en la consolidación pulmonar. ¹⁶ El ácido acetilsalicílico (Asa) tiene un efecto similar, reduciendo la desviación de la fracción de 38 a 23 %. El mecanismo está poco claro pero podría ser atribuible a la reducción de la hipoxia producida por la vasodilatación pulmonar por las prostaglandinas.

Hanly, et al, ¹⁷ estudiaron el efecto de la indometacina (1 miligramo/ Kg.) sobre el intercambio de gases en diez pacientes con neumonía bacteriana que requerían ventilación mecánica. Cinco pacientes con mayor grado de hipoxemia tuvieron una

mejoría sustancial en la oxigenación. En contraste, Ferrer, et al, ¹⁸ descubrieron que una infusión intravenosa de 2gr de Asa no resultó en ninguna, mejoría de la oxigenación arterial en siete pacientes con neumonía unilateral grave. Aunque el shunt intrapulmonar presento reducciones ($28 \pm 17 \%$ versus $23.5 \pm 13 \%$), la falta de beneficio clínico fue desalentador. Un estudio con ibuprofen en la sepsis demostró que estos agentes podían ser usados sin peligro en pacientes de alto riesgo, y que mejoran el intercambio gaseoso (cerca del 50 % de los casos). ¹⁹ En general los AINEs pueden mejorar el intercambio gaseoso en pacientes con NAC afectado por hipoxemia e hipotermia. ²⁰

Sistema de coagulación

La activación del sistema de coagulación parece ser un evento patofisiológico muy importante en la neumonía grave, posiblemente más serio que la sepsis generalizada. En el estudio PROWESS, ²¹ el incremento en la coagulación intravascular diseminada (CID) estuvo relacionado con el incremento de la mortalidad. La mortalidad específicamente en NAC esta relacionada con trombocitopenia grave y aumentos en D - dimer, un biomarcador de la coagulación intravascular y la fibrinólisis.

El sistema de coagulación podría ser particularmente importante en la neumonía como parte de la defensa del huésped para localizar bacterias en los espacios alveolares. Choi, et al, ²² demuestran que los inhibidores naturales de la coagulación pueden atenuar la lesión del pulmón y afectar la eliminación bacteriana.

Drotrecogin Alfa (Proteína C Activada)

La proteína C reactiva recombinante activada -drotrecogin alfa (activado) -fue el primer medicamento no antibiótico que demostró reducción en la mortalidad por sepsis grave. ²¹ En el estudio, la reducción de riesgo total de mortalidad fue de 6 % en la mortalidad a los 28 días. Sin embargo, en el sub grupo de NAC que obtuvo los mejores resultados con una gran reducción de la mortalidad fue el causado por *Streptococcus pneumoniae* (RR = 0.56; 95% CI 0.35 a 0.88). La existencia de una prueba de orina para el diagnóstico rápido del mismo, ^{23,24} facilitó la identificación de este grupo.

El Drotrecogin alfa (activado) presenta un gran efecto en el fallo tanto unico como múltiple de órganos, pero claramente sus grandes beneficios están en pacientes con enfermedad aguda, con una gradación de APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) > 25. El empeoramiento de la trombocitopenia, que sugiere una CID precoz, parece ser un importante indicador de respuesta al drotrecogin alfa (activado). ²⁵ Recientemente la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas/

Sociedad Americana del Tórax han publicado sus guías donde sugieren el uso de drotrecogin alfa (activado) en pacientes con NAC severo, especialmente en hipotensos.²⁶

Tifacogin (Inhibidores del receptor del factor tisular recombinante)

Los sucesos acaecidos con el drotrecogin alfa (activado) y los conocimientos actuales acerca de la cascada pro coagulante en la patogénesis de la sepsis severa, el estudio OPIMIST, fue conformado para medir la eficacia y seguridad del tifacogin [Inhibidor del receptor del factor tisular recombinante (rTFPI)] en la sepsis severa. Aunque el estudio no mostró beneficios en la supervivencia, en el análisis del sub grupo de pacientes con NACS que no recibieron heparina tenían una favorable respuesta al tratamiento (51.5 % vs 29.3 %, $p = 0.015$). En el estudio OPTIMIST en fase III, el sub grupo que usó tifacogin específicamente en pacientes con NACS, mostró resultados finales con beneficios potenciales en el tratamiento del NACS.²⁷

Heparina

En algunos estudios con grupo control, los pacientes con sepsis que recibían heparina mostraron mejor evolución que aquellos que no fueron anti coagulados. La explicación más probable es que los pacientes que no recibieron anticoagulación estaban más graves y representan un subgrupo con mayor riesgo de muerte. La CID activa es una contraindicación específica al uso de la heparina por estar relacionada independientemente a un aumento de la mortalidad.²⁸ Sin embargo datos recientes han indicado que una explicación alternativa podría ser la prevención de eventos cardiovasculares agudos, como la aplopejía y el infarto del miocardio.^{28,229} Estando recomendada la profilaxis para el trombo embolismo en los pacientes portadores de NACS.²⁹

Antibióticos macrólidos

Los macrólidos poseen incontables efectos inmunomoduladores, incluyendo alteraciones en la función del leucocito, expresión de las citoquinas, y la producción de mucos. Los estudios en vitro y en animales demuestran los efectos inhibidores de los macrólidos sobre la migración del neutrófilo, y la generación del súper oxido por el neutrófilo.^{30,31} Curiosamente, la presencia bacteriana modifica los efectos de los macrólidos sobre el sistema inmunológico. En las muestras de neutrófilos en lipopolisacáridos, la claritromicina impide la expresión de citoquinas en la ausencia de bacterias, pero en presencia de *Klebsiella pneumoniae* la claritromicina aumenta su acción en las citoquinas.³² La azitromicina produce apoptosis en los neutrófilos de

voluntarios sanos, pero su incubación con estreptococo pneumoniae previene la apoptosis del neutrófilo.³³ La azitromicina también puede actuar en la producción de mucina.³⁴ Los efectos no antimicrobianos de los macrólidos presente en el tratamiento de la panbronquiolitis difusa.³⁵ No existe ninguna prueba directa que apoye el uso de macrólidos como terapia inmunomoduladora en la NAC. Sin embargo, los datos de la literatura indican mejores resultados cuando la NAC fue tratada con regimenes terapéutico que contenían macrólidos.³⁶ Tanto en series retrospectiva como de observación prospectivas,^{37,38} la adición de un macrólido a una cefalosporina esta relacionada con mejores resultados de la neumonía pneumococcica, incluso cuando los pneumococcus eran susceptibles a la cefalosporina. Otros estudios no son capaces de documentar un beneficio estadísticamente importante.^{39,40} Ningún beneficio parece ser atribuible a la cobertura de un agente patógeno atípico, debido a que la adición de un macrólido a una quinolona no tiene beneficios en la mortalidad.⁴⁰ Los mejores resultados provienen del análisis retrospectivo de la bacteriemia por NAC en todas las causas, donde muestran beneficio en la bacteriemia por pneumococos, que era propio de los macrólidos, comparado con la otra cobertura, pero el efecto tampoco parece estar relacionado con la dosis.⁴¹ Además, pacientes con bacteriemia por *S. Pneumoniae* que eran resistentes a la eritromicina, tratados con otro macrólido tenían un porcentaje de mortalidad de 0 %, versus 18 % (P= 0.06) en pacientes que no recibieron terapia por macrólidos.⁴⁰ En general, el mayor beneficio parece estar relacionado con el mayor grado de gravedad.^{40,41} Un reciente estudio acerca del uso de claritromicina en el choque séptico y neumonía asociada a ventilador indicaba una resolución más rápida del choque séptico pero ninguna mejora importante en la mortalidad.³⁹⁻⁴¹

Surfactante

El análisis de estudios que administraron surfactante exógeno (agente tensioactivo) en pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto, (SDRA) mostró que el subgrupo con la lesión directa pulmonar, que fue predominantemente la neumonía y la bronco aspiración, habían mejorado la oxigenación con una menor tendencia a la mortalidad, a pesar de no encontrar diferencias en la mortalidad general.⁴² Además de una mejoría en la lesión pulmonar debido a la administración e inclusión de las proteínas del agente tensioactivo, especialmente la proteína B (SP- B), lo que pueden explicar los resultados decepcionantes obtenidos previamente en otros estudios con agente tensioactivo. Una asociación de polimorfismo de SP- B con el riesgo y la gravedad del SDRA apoyan la necesidad de incluir las proteínas del agente tensioactivo

en el tratamiento. ^{43,44} Estudios prospectivos en fase III para confirmar estos resultados están en desarrollo.

Estatinas, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Estudios observacionales en pacientes que tomaban estatinas al momento de la infección mostraban menos posibilidades de desarrollar neumonía u otra infección, además de una sepsis generalizada y muerte, o las complicaciones que resultan del ingreso en UCI. ⁴⁵ Un estudio retrospectivo con 787 pacientes con un diagnóstico de neumonía hecho por Mortensen, et al, ⁴⁶ mostró que el uso de estatinas al momento de la presentación estuvo asociado con una reducción de la mortalidad a los 30 días (ORO 0.36, 95 % CI 0.14 a 0.92). El análisis de los casos con neumonía presentó resultados divergentes. Un análisis retrospectivo de todos los ingresos por NAC en Dinamarca mostró una mortalidad significativamente reducida (proporción de mortalidad ajustada 0.69 (95 % CI 0.58 a 0.82)) con el uso de estatinas al momento del ingreso. ⁴⁷ Sin embargo, un estudio de cohorte no encontró beneficio con el uso de estatinas sobre la mortalidad o la necesidad de ingreso en UCI. ^{48, 49} Asociaciones similares han sido observadas con el uso previo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en NAC, en particular en grupos japoneses con genotipos específicos. ⁵⁰ Estudios de cohorte en grandes poblaciones predominantemente blancas no encontraron esta asociación con IECAs. ⁵¹

De acuerdo a los resultados encontrados, está poco claro si el uso previo o simultáneo de estatinas o IECAs tiene un papel protector en la NAC. Datos recientes muestran un efecto importante de eventos cardiovasculares agudos en pacientes ingresados por neumonía ^{28, 29} lo que podría ser una explicación posible para este efecto beneficioso. Sin embargo, ninguno de los estudios justifica el uso de estatinas o IECAs después del comienzo de la NAC.

Immunoglobulinas

Antes del advenimiento de la terapia antibiótica la inmunización pasiva con suero fue usada con algún éxito en pacientes con neumonía, ¹ la mortalidad fue reducida por ~10 % en la mayoría de los grupos etarios, con un efecto decreciente en pacientes mayores de 60 años. Con la excepción de pacientes con déficit inmunológico, esta terapia ha sido abandonada debido a la eficacia mucho mejor que los antibióticos. Un meta análisis reciente indica beneficios con el uso de inmunoglobulinas policlonales intravenosas. ⁵² este análisis tiene que ser confirmado en adultos específicamente con

NAC. Sin embargo, un estudio pequeño de pacientes pediátricos sépticos indican su beneficio.⁵³

Interferón Gamma

La *Legionella pneumophila* es identificado constantemente como una causa principal de NAC, particularmente en pacientes con NACS,⁵⁴ a diferencia de la neumonía pneumococcica, la respuesta inmunológica a la infección por *Legionella* es predominantemente del tipo TH1, y la destrucción bacteriana esta en manos de los macrófagos. El gamma de Interferon (IFN - γ) es un estimulador potente de la función de macrófago.⁵⁴ Se necesitan mayores estudios clínicos para sustentar estas investigaciones.

CONCLUSIONES

En el siglo XXI, la NAC se mantiene, al igual que en siglos precedentes, es un problema de salud importante a pesar de las nuevas terapias antibióticas. Investigaciones acerca del desarrollo de los modificadores de la respuesta inmunitaria del huésped, y los enfoques pro inflamatorios, muestran prósperas terapias para el tratamiento del NAC. Con respecto a la terapia inmunomoduladora, la proteína C reactiva recombinante, y el inhibidor del receptor del factor tisular, se cree, podrían modificar el curso de la enfermedad en algunos pacientes. De los tratamientos disponibles, los corticosteroides solamente han demostrado un papel importante en la terapia de la neumonía debido a *P. Carinii* / *jerovici*. La indicación de los corticosteroides en el NACS espera de investigaciones adicionales.

Cuando el conocimiento de los mecanismos patofisiológicos de la neumonía grave mejore, el diseño sensato de drogas inmunomoduladoras podrían ser adaptadas a las terapias específicas para grupos especiales para evitar los efectos nocivos y mejorar el resultado final de la neumonía adquirida en la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dowling HF, Lepper MH. The effect of antibiotics (penicillin, aureomycin, and terramycin) on the fatality rate and incidence of complications in pneumococcic

- pneumonia; a comparison with other methods of therapy. *Am J Med Sci* 1951; 222: 396–403
2. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53: 1–89
 3. Fine MJ, Smith MA, Carson CA. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134–141
 4. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 100–107
 5. Whitney CG, Farley MM, Hadler J. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737–1746
 6. Crowley MR, Katz RW, Kessler R. Successful treatment of adults with severe Hantavirus pulmonary syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1998; 26: 409–414
 7. Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 1444–1450
 8. Lau LG. Adult varicella pneumonia that responded to combined acyclovir and steroid therapy. *Med J Malaysia* 1999; 54: 270–272
 9. 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: 437–441
 10. 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: 1478–1480
 11. Marik P, Kraus P, Bribante J. Hydrocortisone and tumour necrosis factor in severe community acquired pneumonia. *Chest* 1993; 104: 389–392
 12. Montón C, Ewig S, Torres A. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14: 218–220
 13. Confalonieri M, Urbino R, Potena A. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242–248

14. Sprung CL, Annane D, Keh D. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 111–124
15. Salluh JI, Bozza FA, Soares M. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest* 2008; 134: 947–954
16. Light RB. Indomethacin and acetylsalicylic acid reduce intrapulmonary shunt in experimental pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 520–525
17. Hanly PJ, Roberts D, Dobson K, Light RB. Effect of indomethacin on arterial oxygenation in critically ill patients with severe bacterial pneumonia. *Lancet* 1987; 1: 351–354
18. Ferrer M, Torres A, Baer R, Hernandez C, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Effect of acetylsalicylic acid on pulmonary gas exchange in patients with severe pneumonia: a pilot study. *Chest* 1997; 111: 1094–1100
19. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 912–918
20. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 699–707
21. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1924–1933
22. Choi G, Hofstra JJ, Roelofs JJ. Antithrombin inhibits bronchoalveolar activation of coagulation and limits lung injury during *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in rats. *Crit Care Med* 2008; 36: 204–210
23. Laterre PF, Garber G, Levy H. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 2005; 33: 952–961
24. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 222–226
25. Abraham E, Laterre PF, Garg R. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353: 1332–1341
26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of

- community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2): S27–S72
27. Laterre PF, Opal SM, Abraham E. A clinical evaluation committee assessment of recombinant human tissue factor pathway inhibitor (tifacogin) in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2009;
 28. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 182–187
 29. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6, Suppl): 381S-453S
 30. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest* 2004; 125(2, Suppl): 41S-50S
 31. Yamasawa H, Oshikawa K, Ohno S, Sugiyama Y. Macrolides inhibit epithelial cell-mediated neutrophil survival by modulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor release. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 569–575
 32. Reato G, Cuffini AM, Tullio V. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 150–154
 33. Koch CC, Esteban DJ, Chin AC. Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 19–26
 34. Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3457–3461
 35. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides: an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions?. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10–21
 36. Brown RB, Iannini P, Gross P, Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003; 123: 1503–1511
 37. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality

- for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389–395
38. Weiss K, Low DE, Cortes L. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11: 589–593
 39. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F. Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27: 1010–1019
 40. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007; 131: 466–473
 41. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechere JC, Routsis C. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1157–1164
 42. Taut FJ, Rippin G, Schenk P. A search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy: a pooled analysis of five studies with recombinant surfactant protein-C surfactant (Venticute). *Chest* 2008; 134: 724–732
 43. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 470–476
 44. Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK. Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1115–1119
 45. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006; 34: 1080–1086
 46. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The impact of prior outpatient ACE inhibitor use on 30-day mortality for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2005; 5: 12
 47. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 75–79
 48. Fernandez R, De Pedro VJ, Artigas A. Statin therapy prior to ICU admission: protection against infection or a severity marker? *Intensive Care Med* 2006; 32: 160–164

49. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, Christensen S, Johnsen SP, Sorensen HT. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2081–2087
50. Takahashi T, Morimoto S, Okaishi K. Reduction of pneumonia risk by an angiotensin I-converting enzyme inhibitor in elderly Japanese inpatients according to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1353–1359
51. Van de Garde EM, Souverein PC, van den Bosch JM, Deneer VH, Leufkens HG. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and pneumonia risk in a general population. *Eur Respir J* 2006; 27: 1217–1222
52. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 193–203
53. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 271–278
54. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D, Boldur I. *Legionella* species community-acquired pneumonia: a review of 56 hospitalized adult patients. *Chest* 1996; 109: 1243–1249

Recibido: 15 de septiembre de 2010

Aprobado: 28 de enero de 2011

Dr. Alfredo Arredondo Bruce