



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDADES MÉDICAS

**Efecto del manejo adyuvante con esteroides sistémicos sobre
la estabilidad clínica en la Neumonía Adquirida en la
Comunidad en pacientes mayores de 65 años**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Medicina Interna

PRESENTA:

Dr. Otto Pavel González Guzmán

ASESOR:

Dr. Ricardo Berea Baltierra

Número de Registro de Protocolo HJM 0129/16-R

Ciudad de México, Julio 2016

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Carlos Viveros Contreras
JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. José Manuel Conde Mercado
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

Dra. Ricardo Berea Baltierra
DIRECTOR DE TESIS

“Me levanté muy temprano para visitarlos, con la esperanza de encontrar a aquellos a quienes había administrado un medicamento digestivo. Sintiendo un poco de dolor, sus heridas no habían crecido o inflamado y habían podido dormir durante la noche. Los otros a quien yo había aplicado un aceite hirviendo tuvieron fiebre con mucho dolor y protuberancias alrededor de sus heridas. Entonces yo determiné nunca otra vez quemar así tan cruelmente a los pobres heridos por arquebús”.

Ambroise Paré (1510-1590).

A Mamá y a estos 27 años de amor tierno e indeleble.
 A Eliud González y a todos los paradigmas abordados entre el tráfico y los fines de semana
 A Mariana Orozco
 por ser Mariana y estar siempre allí. Siendo Mariana.
 A José María y a esos debates eternos que son siempre enriquecedores y que algo estremecen.
 Al abuelo que no me vio, a la abuela que si me está viendo.

Al prado de los soñadores.

No extendiendo más los agradecimientos, la hoja de una tesis no es el lugar ni la forma.
 Es un territorio demasiado finito. En el gremio dirían-con bordes bien definidos-.
 En la siguiente hoja, en el índice, se establece de manera irrefutable, cuando inicia y cuando acaba.

Me niego a avecindar mi afecto por ustedes en algo con tanto parecido a una sentencia a muerte o a un recibo de luz que no se ha pagado.

AGRADECIMIENTOS

A Luis Díaz por acompañarme a repasar para los departamentales de fisiología, para el examen profesional , para la entrevista para la residencia y después para la boda de Champion. A Marlene Rodríguez por soportar a Luis Díaz, con eso. A David Heredia por esas tardes del R1 discutiendo en la residencia de pos guardia la ventilación mecánica y por convertirse primero en un estricto compañero de estudio, después en un amigo, posteriormente en un agitador y lo más importante, por creer en algo y por no abdicar como todos los demás lo hicieron, ni en los días que no encontrábamos una solución redonda, ni en los días de incertidumbre, por compartir esa apuesta poco sensata hacia la residencia.

A todos los internos por no perder los laboratorios y los reportes. A los compañeros de residencia, en especial a Grijalva, Valero, Hurtado, Camilo, Anguila, Alexei, Champo, Mary Jiménez, Farath, Iván, Graciela Hernández, Graciela Sandoval, por creer o al menos fingir amablemente que creían. A mis compañeros del R1, donde quiera que esten. A todos los que no recuerdo cuando hago esta remembranza, disculpen la omisión, soy de mala memoria y temo que la barca de la graduación oportuna parta sin mí.

Al Doctor Conde por incluirme en su grupo de residentes, por todo el apoyo ;por darme su confianza .A la Dra. Pérez por las oportunidades, la paciencia y esa charla del primer día que recordé todos los días del resto de la residencia. Al Doctor Mellado y esa forma tan clara de ver la vida y la Medicina Interna, A el Dr. Ricardo Berea por saber ser un maestro.

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO.....	5
1.- Neumonía Adquirida en la Comunidad	
1.1 Panorama epidemiológico	
1.2 Definición y criterios diagnósticos	
2. Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad	
2.1 Protocolo actual de manejo	
2.2 Consideraciones en pacientes geriátricos	
3.- Esteroides	
3.1 Biología de los esteroides en el sistema inmune	
4.- Esteroides Sistémicos y neumonía adquirida en la Comunidad	
II. JUSTIFICACIÓN.....	17
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVO.....	18
V. MÉTODO.....	19
VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	24
VII. RESULTADOS.....	25
VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	28
IX. REFERENCIAS.....	33
X. APÉNDICE.....	39

I. MARCO TEÓRICO

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

En el contexto de salud actual en México, las enfermedades infecciosas continúan teniendo un papel relevante como causas de mortalidad y morbilidad, principalmente, en los sectores más populares; lo cual coincide con el aumento en la incidencia y prevalencia de padecimientos crónicos degenerativos, mismos que ofrecen un escenario inmunológicamente favorable a las agresiones de tipo biológico.

La incidencia en México de las Enfermedades Infecciosas Respiratorias Agudas -tales como las Neumonías e Influenza- han presentado una tendencia a la baja en los últimos diez años(1); sin embargo, persiste de manera frecuente en la atención médica en dicho país, donde la Neumonía presenta las tasas de mortalidad más elevadas. Un seguimiento realizado por parte del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), reporta una tasa de mortalidad en el grupo de mayores de 65 años de 136.4/100,000 habitantes(2). En el reporte del Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México del año 2011, se reporta como la séptima causa de muerte entre los adultos mayores (>65 años) con un total de 9,897 muertes durante ese año (1).

Lo anterior difiere parcialmente de las causas de mortalidad intrahospitalaria. Por ejemplo, en el reporte de mortalidad del periodo 2003-2007 del Hospital General de México, se documentaron un total de 439 defunciones por Neumonía; de forma que esta afección ocupó el sexto lugar dentro de su casuística(3). Cabe recalcar que la existencia de los rubros de “septicemia” y “estado de choque” al no ser entidades bien definidas podrían modificar estos datos. Tales eventos también impactan en los recursos y presupuestos hospitalarios, ya que las complicaciones asociadas, los días de estancia

intrahospitalaria y la necesidad de ventilación mecánica u otros soportes vitales generan una inversión importante de recursos económicos y humanos.

Recientemente, un grupo de investigadores de la Universidad del Cairo ha propuesto un protocolo estructurado para el uso de esteroides en el manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Sus primeros resultados, publicados en 2013, concluyen que éstos son efectivos para las complicaciones y la duración del tratamiento(4); no obstante, a raíz de los resultados de este estudio han surgido controversias, por lo que la necesidad de realizar ensayos clínicos controlados sobre subgrupos que se pueden ver beneficiados de manera sustancial por este tipo de intervención deben ser considerados.

Definición y criterios diagnósticos

La Neumonía se distingue por ser un proceso infeccioso del tejido pulmonar, cuya característica más importante es la invasión del parénquima pulmonar por microorganismos; éstos producen una reacción inflamatoria que no permite el adecuado funcionamiento de los pulmones. El diagnóstico de Neumonía se basa en los síntomas clínicos de infección del tracto respiratorio bajo y la confirmación radiográfica del mismo, así como la exclusión de otros procesos que cursen con disnea, como lo puede ser el edema pulmonar (5). Aunque no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos, se considera que en pacientes jóvenes inmunosuprimidos el diagnóstico se puede orientar por la presencia clínica de síndrome de condensación y su corroboración radiográfica (6); sin embargo, la convergencia entre el estado inmune del paciente y los diferentes microorganismos abren el abanico clínico, lo que dificulta de gran manera el establecimiento de un consenso.

MANEJO DE LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Protocolo actual de manejo

Valoración de riesgo

Una vez integrado el diagnóstico de Neumonía Adquirida (NAC) en la Comunidad, la siguiente evaluación debe centrarse sobre si el paciente requiere o no ser ingresado a un medio hospitalario y, una vez dentro de éste, si es que necesita manejo en una unidad de cuidados intensivos. Esto a razón de que el retraso en el manejo oportuno se ha relacionado con resultados adversos en la mortalidad (7). Asimismo, el manejo hospitalario de pacientes que no lo requieren aumenta el riesgo de eventos adversos y sobreinfecciones (8).

Por una parte, el juicio clínico es el principal determinante sobre el destino del paciente; por lo general éste se acompaña de los parámetros de saturación periférica de oxígeno, donde se considera como corte seguro para el manejo ambulatorio una saturación por encima del 92%(9). Por otra, las puntuaciones y los biomarcadores pueden considerarse como complementarios. El Índice de Severidad de la Neumonía (PSI) y el CURB-65 son los más frecuentemente utilizados dentro de esta valoración(5).

El Índice de Severidad de la Neumonía está compuesto de 20 items y clasifica a los pacientes en 5 categorías de gravedad que se asocian con el riesgo de mortalidad. La edad y comorbilidades tienen un gran peso en este modelo, por lo que se puede subestimar la gravedad de la Neumonía en pacientes jóvenes y en aquéllos sin enfermedades previas(10). CURB-65 utiliza 5 elementos y es fácilmente calculable, a pesar de que no tiene en cuenta las comorbilidades(11). Ambas valoraciones no consideran el estatus socioeconómico y la red apoyo social, los cuales pueden afectar el desenlace del paciente, del mismo modo que no se han desarrollado para predecir las complicaciones asociadas(12).

Las condiciones clínicas absolutas para el ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) es la necesidad de ventilación mecánica o vasopresores (13). Además de este criterio principal, 9 de carácter menor son incluidos para predecir la admisión en UCI (13). De manera complementaria a este enfoque, existe un meta-análisis que propone una simplificación de estas directrices a través de la eliminación de tres variables: trombocitopenia, hipotermia y leucopenia, éstas con buen rendimiento(14). Otras valoraciones útiles empleadas para predecir la admisión en la UCI son la SMART-COP66 y la REA-UCI (15). Algunos biomarcadores pueden ser de fundamentales para predecir el ingreso en la UCI como la proadrenomedulina(16) o, igualmente, pueden identificar una respuesta inflamatoria importante relacionada con la severidad del cuadro neumónico como la Proteína C Reactiva (17).

Selección de antibióticos

El tratamiento con antibióticos es, inicialmente, una elección empírica que se basa en asociaciones clínico-epidemiológicas, factores individuales de riesgo, comorbilidades, alergias y los costos (5) (14)(6)(18).

Las directrices de manejo de la NAC han mostrado reducciones en la mortalidad cuando son aplicadas(19). La mayoría de los esquemas propuestos sugieren la cobertura de *S. pneumoniae* y patógenos atípicos con una combinación de β -lactámicos más macrólidos o una fluoroquinolona respiratoria (5)(13). Sin embargo, la doble cobertura ha resultado objeto de debate (5)(20). Por un lado, dentro de esta polémica se han documentado tres meta-análisis con resultados diferentes sobre mortalidad (21–23). Por otro, existen preocupaciones acerca de los efectos secundarios; principalmente, el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes que reciben macrólidos (24) y la presión selectiva para la resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas.

Dos ensayos controlados aleatorios recientes (25) proporcionan resultados importantes sobre el tratamiento antibiótico para las personas admitidas en el hospital con Neumonía comunitaria no grave. Un grupo de ensayo cruzado evaluó la no inferioridad de β -lactámicos frente a β -lactámicos más macrólidos frente a fluoroquinolona respiratoria con la mortalidad a 90 días como resultado primario. Se incluyeron 2283 pacientes con sospecha clínica de Neumonía tratados en las salas de cuidados no intensivos. La monoterapia con β -lactámicos no fue inferior a los otros regímenes antibióticos (26). Otro estudio de no inferioridad, un ensayo abierto, asignó al azar a 580 pacientes con NAC de severidad moderada (PORT IV) para recibir β -lactámicos o β -lactámicos más macrolido. El estudio no pudo demostrar la no inferioridad en la estabilidad clínica después de 7 días de tratamiento (25).

En lo que respecta a la NAC severa, la cobertura de los patógenos típicos y atípicos parece tener un efecto protector de la mortalidad y es recomendado por las principales guías de manejo clínico (14)(6)(18). Esto, ya que parecen tener beneficios adicionales debido a sus efectos inmunomoduladores en NAC(27) .

Una pequeña proporción de pacientes con patógenos específicos requiere un tratamiento diferente, ya que responden a la norma empírica inicial. Dentro de ellos, los grupos más vulnerables son los que están en riesgo de adquirir infecciones por neumococos resistentes, tales como los pacientes de edad avanzada (edad > 65 años). También se incluyen en los grupos vulnerables, aquéllos que han recibido tratamiento reciente con betalactámicos, macrólidos o fluoroquinolonas; los consumidores de alcohol; y los portadores de estados de inmunosupresión(13).

Momento de inicio del tratamiento antibiótico

La primera dosis de antibióticos debe administrarse tan pronto como sea posible después de establecerse el diagnóstico de NAC. Los antibióticos deben iniciarse preferentemente

dentro de las primeras 4 u 8 horas tras la llegada al hospital. Sin embargo, un meta-análisis de pacientes estables con NAC reveló que la administración dentro de las primeras 4 horas no se asoció con una menor mortalidad y la presión para la administración rápida de antibióticos se vinculó con un mayor riesgo de errores diagnósticos y efectos adversos (28) . En pacientes inestables, con sepsis grave o shock séptico, el inicio del tratamiento está fuertemente asociado con una reducción de la mortalidad, y la administración en la primera hora después del diagnóstico es recomendada (29).

Cuidados especiales en la sepsis por neumonía

La Neumonía es la principal causa de sepsis (29) y su evolución a choque séptico no es poco común. La campaña para sobrevivir a la sepsis, guía su protocolo de reanimación con base en los hallazgos de Rivers (30) en su protocolo de reanimación por objetivos. En éste, se tienen como ejes la determinación de lactato sérico al momento del diagnóstico y la expansión inicial temprana cristaloides en una dosis de 30 mL / kg , parte del manejo inicial del estado hemodinámico o del aclaramiento de lactato en caso de encontrar valores iniciales mayores a 4 mmol / L (30). Estas directrices han sido cuestionadas por los resultados obtenidos en las últimas réplicas realizadas a través de ensayos clínicos multicéntricos, controlados y aleatorizados (31)(32)(33). Una preocupación importante acerca de los pacientes con sepsis por Neumonía son los riesgos asociados con el equilibrio hídrico y la transfusión de sangre, debido a su relación con el empeoramiento de las funciones respiratorias (34).

Asistencia ventilatoria

Los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda por Neumonía deben ser evaluados de manera temprana para establecer si requieren de asistencia respiratoria mecánica. Los pacientes con Neumonía grave son candidatos para la ventilación mecánica invasiva, y el retraso de ésta puede conducir a un aumento de la mortalidad(35) .

Evaluación de la estabilidad clínica

Después del tratamiento inicial de la NAC, los días subsiguientes son fundamentales para valorar la efectividad de la terapia. La evaluación de la estabilidad clínica es un aspecto fundamental (36). Los criterios de estabilidad ofrecen información sobre la efectividad del tratamiento con antibióticos, el cambio a la medicación oral, la duración de los tratamientos antibióticos cortos así como el beneficio de la estancia intrahospitalaria(37).

Switch oral

La mayoría de los pacientes en el hospital con NAC comienza el tratamiento con un antibiótico por vía intravenosa. Un cambio a la terapia oral se debe considerar para aquellos que llegan a la estabilidad clínica. Dos ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados en pacientes con NAC sin datos de gravedad, no han demostrado diferencias en la mortalidad, pero muestran importantes reducciones en la duración de la estancia hospitalaria y las reacciones adversas a los medicamentos en pacientes que cambian a la terapia oral precoz(38)(39).

Duración de la terapia

La duración de la terapia depende de la evolución clínica. Se deben otorgar 5 días de tratamiento a la Neumonía de baja severidad con estabilidad clínica después de 3 días de tratamiento; y 7 días a la Neumonía grave, que debe ser adaptada en función de las mejoras en los síntomas y estabilidad (5)(13)(6) (39). Un meta-análisis realizado por Jonathan Z. Li, en 2007 informó eficacias similares para los tratamientos de corta duración (≤ 7 días) y de larga duración (> 7 días) cuando los pacientes con Neumonía severa fueron excluidos(40). Otro estudio observacional mostró resultados robustos similares para el curso corto y largo del tratamiento con antibióticos para los pacientes con Neumonía grave(41). Los pacientes con complicaciones extrapulmonares o empiema y la Neumonía debida a patógenos específicos (por ejemplo, *Legionella spp* y MRSA)

parecen tener beneficios a partir de los tratamientos prolongados.

El fracaso clínico

Los pacientes con NAC pueden presentar deterioro, conocido como fracaso clínico, el cual predice mortalidad(42). De manera que, la precisión de las causas del fracaso clínico es esencial. La falla temprana (<72 h) parece estar relacionada con la gravedad de la infección primaria, mientras que la falla tardía (> 72 h) tiende a vincularse con eventos secundarios (la superinfección nosocomial, exacerbación de comorbilidades).

Consideraciones especiales en el paciente geriátrico.

Estudios recientes sugieren que las comorbilidades, la discapacidad y la fragilidad, aunque relacionados entre sí, son entidades clínicas distintas que pueden tener diferentes manejos y resultados en el paciente geriátrico. Se han propuesto varios métodos para evaluar a los pacientes frágiles, pero, ya que pueden ser difíciles de utilizar, la fragilidad sigue sin ser detectada en la práctica clínica. No obstante, la velocidad de la marcha y la capacidad para caminar pueden ser utilizadas como indicadores clínicos de fragilidad en los sujetos de edad avanzada. La deficiencia de movilidad aguda y el delirio son dos síndromes geriátricos típicos. Ambas condiciones están asociadas con los resultados clínicos negativos y pueden ser provocados por una enfermedad aguda, tal como la Neumonía.

El estado funcional es la capacidad de manejar las rutinas diarias; su deterioro puede representar tanto un marcador de la fragilidad y como un factor de riesgo para las enfermedades infecciosas; por lo cual debe ser valorado durante el examen inicial en este tipo de pacientes(43,44).

El diagnóstico de Neumonía en pacientes de edad avanzada puede ser un reto, debido a que su presentación clínica puede diferir de la observada en adultos más jóvenes. Klapdor y sus colegas sugirieron que la NAC podría ser una entidad diferente en los ancianos a

razón de una presentación atípica clínica; los síntomas más severos y una mayor mortalidad a largo plazo en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que sospechen el diagnóstico de Neumonía en pacientes de edad avanzada con una presentación atípica (ausencia de alteraciones radiológicas y de laboratorio), presencia de caídas, deterioro agudo en el estado funcional, disminución del apetito, delirio o incontinencia urinaria(43).

Una evaluación precisa del sitio adecuado de atención para los pacientes de edad avanzada no se puede basar sólo en las puntuaciones de evaluación de gravedad, otros factores también deben ser considerados. Los lineamientos (IDSA) / (ATS) del 2007 recomiendan la evaluación de los factores subjetivos a la hora de decidir el ámbito de la atención: la capacidad de los pacientes para tomar medicaciones orales, la disponibilidad de recursos de asistencia ambulatoria y cuidadores en caso de pacientes dependientes, otras necesidades médicas o psicosociales (tales como la falta de vivienda y la mala situación funcional), así como la respuesta deficiente a la terapia previa adecuada de antibióticos (13). Sin embargo, la experiencia y el juicio clínicos en la evaluación de la gravedad del paciente continúa siendo la piedra angular de la gestión clínica como lo es en el resto de pacientes con Neumonía.

Tres escenarios posibles deben ser tomadas en cuenta al evaluar la gravedad de un paciente con neumonía: 1) la aparición de la sepsis grave; 2) aparición de insuficiencia respiratoria aguda; y, 3) la presencia descompensada de comorbilidades. Asimismo, ha de considerarse el riesgo aumentado de infecciones por neumococos fármaco-dependientes, riesgo elevado de bronco-aspiración, multipatología, dificultad para progresar a la estabilidad clínica y falta de directrices claras para el manejo y evaluación del estado de choque séptico (43)

ESTEROIDES

Biología de los esteroides en el sistema inmune

El cuerpo humano está constantemente expuesto a una gran cantidad de patógenos que perturban su funcionamiento adecuado y la supervivencia. Sin embargo, éste es capaz de defenderse a sí mismo mediante el uso de células, tejidos y órganos que funcionan para protegerlo de cualquier daño. En conjunto, la red de estas células que interactúan, tejidos y órganos y los mecanismos de protección, forman el sistema inmune.

En su intento de proteger el cuerpo contra agentes nocivos, el sistema inmune desencadena reacciones que pueden dañar los tejidos y órganos en el cuerpo. Esta respuesta, que altera la función fisiológica normal de los diversos tejidos y órganos, se produce a través de la liberación de mediadores tales como citoquinas y quimioquinas, así como las prostaglandinas y se denomina inflamación (45).

La respuesta inflamatoria implica una compleja interacción de las células del sistema inmune. A medida que la inflamación se ha considerado como un proceso "perjudicial", se están realizando esfuerzos para atenuar o controlar el daño por medio de esteroides. Los glucocorticoides son compuestos esteroideos que influyen en ambos brazos del sistema inmune a múltiples niveles (46). Su acción eficaz en la terminación de respuestas inflamatorias ha establecido como un estándar de oro en terapia antiinflamatoria. La dexametasona, metilprednisolona, prednisolona y triamcinolona son algunos de los análogos de los glucocorticoides sintéticos que se han utilizado con éxito para administrar en diversas enfermedades inflamatorias. Esto desde que Hench y sus colegas informaron primero el efecto anti-inflamatorio de la hormona natural, cortisol, en pacientes con la artritis reumatoide en la década de 1950 (47).

Las acciones de los glucocorticoides están, en su mayoría, mediadas por el receptor de glucocorticoides (GR), un factor de transcripción inducible por ligando (TF). Clásicamente, se describe una acción nuclear cuyo inicio es lento y deriva en la

transcripción de proteínas que forman parte del perfil inflamatorio y acciones de inicio más rápido que no desembocan, al menos de manera inmediata, en la transcripción genética. Aún no se definen cuáles son las vías de acción no nuclear de los esteroides, pero parece que están involucrados receptores embebidos en la membrana plasmática y en el citoplasma, en distribuciones sub celulares relacionadas con sus acciones biológicas.

Casi todas estas células inmunes son sensibles a la supresión inmune y a acciones anti-inflamatorias de los glucocorticoides; la excepción de la regla son los eosinófilos, linaje celular en el cual no se han descrito modificaciones a su respuesta biología por esteroides. En general, los mecanismos de inhibición sobre las células del sistema inmune comparten algunas características, éstas son: la inducción de la apoptosis, la rápida inhibición no genómica de la activación de células, la inhibición de la diferenciación celular, la reducción de la capacidad estimuladora de las células T, aumento de la actividad endocítica, la inhibición de citoquinas proinflamatorias, la inhibición de la migración celular, y la activación de JNK e inhibición de p38 MAPK.

En las células T, los glucocorticoides regulan positivamente la expresión de IL-10, una citoquina que posee efectos anti-inflamatorios (48).

Esteroides Sistémicos y Neumonía Adquirida en la Comunidad

El uso de corticosteroides para la N ACes objeto de debate, especialmente por su posible impacto en la mortalidad. No obstante, un reciente de metat analisis sólo ha demostrado una reducción en los días de estancia intrahospitalaria con el uso de corticosteroides en los esquemas de dosis bajas en infusión continua (49)(50).

Un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado controlado mostró un tiempo más corto para alcanzar la estabilidad clínica en pacientes con Neumonía tras recibir prednisona oral (50 mg al día durante 7 días) (51), en relación con el grupo placebo (3 .0 días frente a 4 .4 días, razón de riesgo 1.33 95% IC 1 .15-1 .50). Otro ensayo controlado

aleatorio multicéntrico realizado en 3 centros españoles, mostró que la metilprednisolona (0.5 mg / kg por 12 horas durante 5 días) redujo el riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con el placebo (OR 0.34, 95% CI 0.14-0. 87) en los pacientes con NAC grave con altas concentraciones basales de PCR(52).

Para la mortalidad, en un metanálisis de 2016 publicado por Chest informa que no hay impacto en la supervivencia con el uso de estos agentes (49). Sin embargo, los ensayos incluidos en el meta-análisis fueron pequeños; éstos presentaban una alta heterogeneidad, y carecían del poder estadístico suficiente para evaluar la mortalidad de manera concluyente.

II. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones respiratorias, en consideración primera la Neumonía, son la tercera causa infecciosa de muerte en todo el mundo¹. La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), es la principal causa de sepsis y del shock séptico, los cuales conllevan un alto riesgo de morbilidad y mortalidad a largo plazo en población geriátrica. La evaluación de intervenciones que disminuyan el tiempo para lograr la estabilidad clínica y la mortalidad a los 30 días no se han realizado bajo modelos experimentales adecuados.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de hidrocortisona en pacientes geriátricos con NAC disminuirá el tiempo para obtener estabilidad clínica?

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

Hipótesis:

El uso de hidrocortisona en pacientes geriátricos con NAC disminuirá el tiempo para obtener estabilidad clínica en comparación con el uso de placebo.

Objetivo primario:

Establecer el tiempo en que se logra estabilidad clínica en pacientes geriátricos con NAC con y sin uso de hidrocortisona.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el tiempo hasta la estabilidad clínica.
- Evaluar la incidencia de la falla al tratamiento en ambos grupos.
- Determinar el tiempo hasta el Switch Oral.

V. MÉTODO

Diseño

Se captaron, en forma consecutiva, a 30 pacientes de entre 65 y 80 años con sospecha de NAC y tratados a partir de lineamientos actuales de la ATS/IDSA. Se les asignó en forma aleatorizada para recibir hidrocortisona 200 miligramos en bolo (grupo de tratamiento); posteriormente, hidrocortisona 10 miligramos/hora en infusión continua por 7 días. A su vez, se contó con grupo control que recibió un placebo durante los primeros 7 días de estancia intrahospitalaria. Se tomaron mediciones de PCR e IL-6 los días 0 y 7 para evaluar la respuesta inflamatoria sistémica.

Tipo de muestra

Aleatoria simple

Universo o población

Pacientes entre 65 y 80 años con diagnóstico de NAC moderada-severa, ingresados en forma consecutiva al servicio de urgencias del Hospital Juárez de México.

Unidad de la muestra – No probabilística

Pacientes sin distinción de sexo, entre 65- 80 años que presenten NAC.

Criterios de inclusión

- Edad entre 65-80 años
- Diagnóstico de NAC de acuerdo con los criterios establecidos por la *American Thoracic Society* en su consenso 2007¹⁰
- NAC categorizada de riesgo moderado (grado III) de acuerdo al *Pneumonia Severity Index* (PSI).¹⁰

Criterios de exclusión

- Tratamiento previo con corticosteroides sistémicos.
- Neumonía nosocomial o asociada a cuidados de la salud.
- Inmunosupresión severa (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, las condiciones o medicaciones inmunosupresoras: uso de esteroides prednisona >20mg/día o su equivalente, uso de metrotexate, ciclosporina, micofenolato de mofetilo).
- Condición que requiera tratamiento agudo con más de 1 mg / kg / d de hidrocortisona o su equivalente.
- Alta sospecha o confirmación por prueba rápida de Neumonía por influenza

Definiciones operativas

Tasa de falla del tratamiento

- Incluye el fracaso del tratamiento temprano y tardío.

Fracaso del tratamiento temprano (0-72 hrs)

- Desarrollo de estado de choque dentro de las primeras 72 horas de tratamiento
 - Estado de choque se define como sepsis más hipotensión [refractario a fluidos intravenosos] o hiperlactatemia.
 - Sepsis se define como foco infeccioso documentado o sospechado mas >1 de los siguientes:
 - Fiebre (temperatura axilar, > 38,3 ° C)
 - La hipotermia (temperatura axilar, <36 ° C)
 - Frecuencia cardíaca elevada (> 90 latidos por minuto)
 - Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos, > 12.000 / mm³)
 - Leucopenia (recuento de glóbulos blancos, <4.000 / mm³)
 - Recuento de glóbulos blancos normal con > 10% formas inmaduras

- Necesidad de ventilación mecánica invasiva no presente al inicio del estudio dentro de las primeras 72 horas de tratamiento
- Muerte dentro de las primeras 72 horas de tratamiento

Fracaso del tratamiento tardío (72-120 hrs)

- Progresión radiográfica (incremento de $\geq 50\%$ de infiltrados pulmonares en comparación con la línea de base)
- Persistencia de la insuficiencia respiratoria grave (cociente de PaO₂ a la fracción de oxígeno inspirado < 200 mm Hg, con frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones / min en los pacientes no intubados).
- Desarrollo de shock entre las 72 y 120 horas después del inicio del tratamiento.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva entre las 72 y 120 horas después del inicio del tratamiento.
- Muerte entre las 72 y 120 horas después del inicio del tratamiento.

Estabilidad clínica

- Temperatura de 37,2 ° C o menos
- Frecuencia cardíaca de 100 latidos / min o menor
- Presión arterial sistólica de 90 mm Hg o mayor
- Tensión arterial de oxígeno de 60 mmHg o mayor en pacientes sin antecedentes de uso de oxígeno suplementario.
- En los pacientes que reciben terapia de oxígeno en el hogar, la estabilidad se considerará cuando sus necesidades de oxígeno sean las mismas que antes de la admisión.

Switch Oral

Cambio de la terapia antibiótica intravenosa por un medicamento del mismo grupo administrado por vía oral cuando el paciente reúna las condiciones necesarias.

Exámenes microbiológicos

Se realizaron cultivos al ingreso al servicio de urgencias, estos incluyen:

- 2 Hemocultivos
- Cultivo de esputo

Estos se realizaron previo al inicio de antibioticoterapia en el servicio de urgencias por los investigadores del protocolo. La técnica de toma de Hemocultivo se describe en la sección de anexos.

Criterios para el diagnóstico etiológico

La etiología se consideró definitiva, si se cumplía uno de los siguientes criterios:

- Hemocultivo positivo (en ausencia de un foco extrapulmonar aparente).
- Cultivo bacteriano positivo de esputo, líquido pleural o muestras de punción transtorácica.
- La Neumonía polimicrobiana se definió como la neumonía debido a más de un patógeno.

Evaluación estándar de laboratorio

- Función renal (Creatinina, BUN, Urea)

- Función hepática (Bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, TGO, TGP)
- Electrolitos séricos (Na⁺,K⁺,Cl⁻)
- Glucosa sérica
- Biometría hemática
- Proteína C reactiva
- Los gases arteriales se realizaron al ingreso y a las 12, 24,48 ,72 y 120 hrs, con tomas adicionales a requerimiento del médico tratante.

Eventos adversos

Los eventos adversos durante la hospitalización incluyen hiperglucemia, superinfección, sangrado gastrointestinal, el delirio, la lesión renal aguda e insuficiencia hepática aguda.

La superinfección se considerara cuando existan exámenes sugestivos para una infección nosocomial de cualquier fuente.

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

La recolección de datos se realizó según la cédula de datos que se muestra en el anexo

Recursos e infraestructura.

El presente estudio no requirió recursos adicionales a los que ya forman parte del hospital.

VI ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Aspectos éticos:

Se siguieron los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki, a partir de su última revisión (2013) y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La presente tesis se llevó a cabo de acuerdo con las normas marcadas por la CIOMS y lo regulado por las Buenas Prácticas Clínicas.

Riesgo de la investigación

- Investigación con riesgo mayor al mínimo.

Beneficios probables

- No hubo un beneficio directo para los participantes. Los pacientes pudieran presentar disminución de la severidad y duración del cuadro infeccioso comparado con el tratamiento estándar.

Todos los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y se manejaron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana 004, para el manejo del expediente clínico vigente.

Aspectos de Bioseguridad. Las muestras sanguíneas y de cultivos serán manejadas y desechadas de acuerdo a la NOM 007 por personal de laboratorio del Hospital Juárez de México. No se realizarán pruebas con animales, tejidos o con material genético.

VII RESULTADOS

A los resultados obtenidos se les realizaron análisis estadísticos bivariados -prueba *t* de Student-, X^2 y análisis de regresión logística para evaluar si existe entre la administración de esteroides y el tiempo a estabilidad clínica.

Características demográficas de la muestra

	Sexo femenino	Edad	Diabetes	HAS	ERC	EPOC
Control (n=15)	6(40%)	72.2	6 (40%)	8(53%)	8(53%)	4(26%)
Esteroides (n=15)	9(60)%	74.6	8(53%)	7(46%)	7(46%)	3(20%)
<i>p</i>	0.334	0.834	0.546	0.189	0.719	0.670

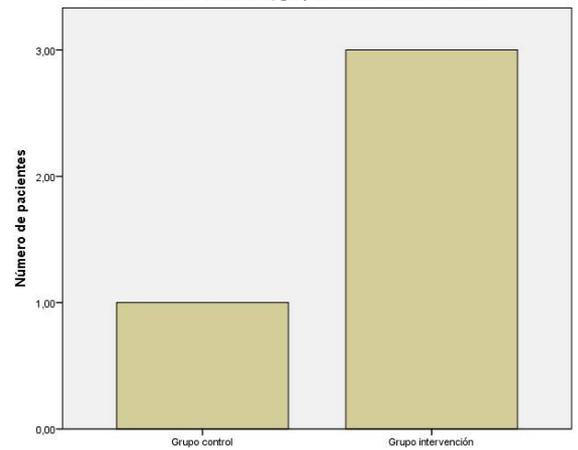
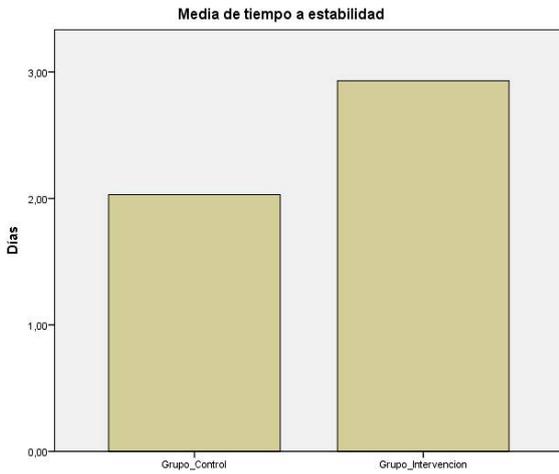
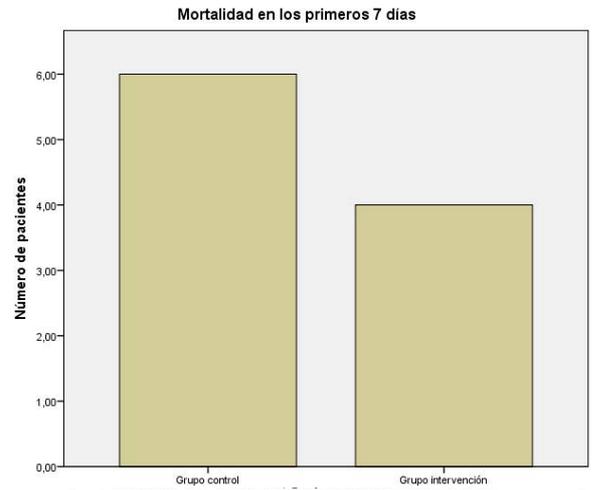
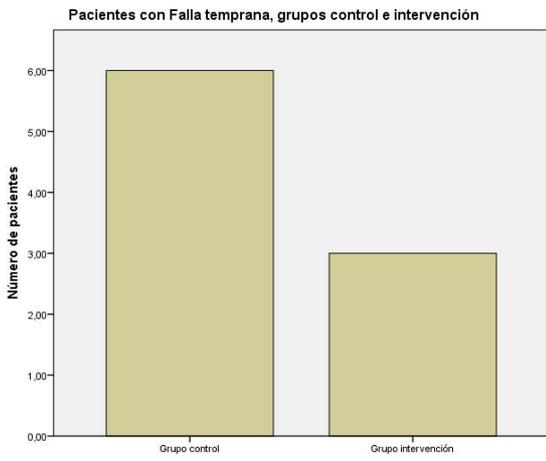
Condiciones generales al ingreso

	FC	FR	TAS	TAD	PORT III	PORT IV	PORT V
Control (n=15)	107 (+/- 11)	25(+/- 5)	S 124 (+/-20) D70 (+/- 17)	35.93 (+/- 1.4)	1 (6%)	9(60%)	4 (26.6%)
Esteroides (n=15)	103(+/- 5.52)	25.8(+/-3)	S120 (+/- 17) D 74 (+/-11)	36(+/- 1.1)	1(6%)	12 (80%)	2(13.3%)
<i>p</i>	0.263	0.426	0.481	0.481	1.00	0.164	0.104

Evolución durante la hospitalización

	Falla temprana	Falla tardia	Estabilidad	Tiempo a estabilidad	Días a Switch oral	Muertes	Efectos adversos
Control (n=15)	5 (30%)	1(6%)	9 (60%)	4.3	7.71	6 (40%)	5 (33%)
Esteroides (n=15)	4 (26%)	3(20%/ 1(6%)	8(53%)	4.8	8.5	4 (26%)	6(40%)

p	0.189	0.334	0.499	0.319	0.637	0.719	0.499
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------



Eventos adversos

Eventos adversos	Hiperglucemia	Superinfecciones	DHE
Control (n=5)	2 (13%)	1(6.6%)	2(3%)
Esteroides (n=6)	4(26%)	2 (13.3%)	0(0%)

Chi cuadrada para intervenciones y desenlaces.

Medidas de Asociación exactas y chi cuadrado

Estrato		Prueba	Valor	Valor-p (1-cola)	Valor-p (2-cola)
Esteroides y fracaso temprano		Chi cuadrado sin corrección	0.1587	0.3452	0.6903
		Chi cuadrado corregida de Yates	0	0.5000	>0.9999999
		Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.1534	0.3476	0.6953
		Exacto de Fisher		0.5000(P)	>0.9999999
		Mid-p exacto		0.3567(P)	0.7135
Esteroides y fracaso tardí		Chi cuadrado sin corrección	1.014	0.1581	0.3162
		Chi cuadrado corregida de Yates	0.2028	0.3262	0.6524
		Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.9652	0.1629	0.3259
		Exacto de Fisher		0.3308	0.6617
		Mid-p exacto		0.1930	0.3860
Esteroides y estabilidad clínica		Chi cuadrado sin corrección	0.1357	0.3563	0.7125
		Chi cuadrado corregida de Yates	0	0.5000	>0.9999999
		Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.1312	0.3586	0.7172
		Exacto de Fisher		0.5000(P)	>0.9999999
		Mid-p exacto		0.3655(P)	0.7311
Cruda		Chi cuadrado sin corrección	0.007263	0.4660	0.9321
		Chi cuadrado corregida de Yates	0.02099	0.4424	0.8848
		Chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.007174	0.4663	0.9325
		Exacto de Fisher		0.5574(P)	>0.9999999
		Mid-p exacto		0.4669(P)	0.9337
Ajustado		Resumen de chi cuadrado de Mantel-Haenszel	0.00207		0.9637
		Exacto de Fisher		0.5768(P)	>0.9999999
		Mid-p exacto		0.4821(P)	0.9642

VIII DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de la mejora constante de la terapia con antibióticos y los avances en los protocolos de cuidados intensivos durante la última década, la mortalidad por Neumonía Adquirida en la Comunidad grave se ha mantenido elevada; un hecho que no ha dejado de estimular el interés en los agentes farmacológicos que podrían reducir la morbilidad y la mortalidad. Recientemente, se ha planteado la hipótesis de que la administración temprana de hidrocortisona en el curso de NAC moderada-grave conduce a la resolución temprana de la Neumonía y una reducción en las complicaciones relacionadas con la sepsis y la mortalidad (53).

Los resultados principales: el tiempo a estabilidad clínica no mostró diferencias significativas entre los dos grupos comparados, del total de la población en estudio sólo 9 (60%) y 8 (53%) lograron la estabilidad; esta diferencia resultó no significativa con un valor de $p=0.499$, con una media de días a la estabilidad de 4.3 y 4.8 respectivamente sin significancia estadística $p=0.319$.

Dentro del análisis de la X^2 para evidenciar una relación entre los resultados clínicos y el uso de esteroides, se demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los desenlaces. Se obtuvo una x^2 de 0.1534 ($p=0.3476$) para el fracaso temprano, x^2 de 0.9652 ($p=0.1629$) para la evolución hacia fracaso tardío y una x^2 de 0.1312 ($p=0.3586$) para los pacientes que sí obtuvieron estabilidad clínica dentro de sus primeros 7 días de tratamiento.

En este estudio y, después de 7 días de seguimiento, las complicaciones de neumonía (shock séptico, SIRA) fueron similares en el grupo de intervención con hidrocortisona en comparación con el grupo control. En cuanto a los efectos secundarios

más comunes que se producen con la terapia con esteroides, no hubo diferencia significativa; entre éstos, los más comunes fueron la hiperglucemia 2 (13%) en controles y 4(26%) en el grupo tratado con esteroides, seguido por la superinfecciones 1 (13.3%) y 2 (6.6%); la diferencia en la aparición de tales efectos secundarios resultó no significativa con un valor de $p=0.499$.

Por lo anterior, podría inferirse que el uso de la hidrocortisona en una dosis baja durante un corto período tiene efectos adversos similares a los del grupo control.

Dentro de la evolución intrahospitalaria, el cambio a antibiótico por vía oral no es una práctica que se decida sólo con base en la estabilidad clínica; y, además, se encuentra condicionada por otras causas como: la asequibilidad económica de los fármacos, la independencia para la administración y la red de apoyo. Así, es común que los fármacos sean otorgados al egreso, y si a consideración clínica ameritan terminar esquema de tratamiento. La media de estos fue de 7.71 días para el grupo control y 8.5 días para el grupo con esteroides sin diferencia entre ambos grupos ($p=0.637$).

Otro aspecto a destacar es la mortalidad durante los primeros 7 días que fue similar en ambos grupos; se presentó en el 40% (6) para el grupo control y en el 26% (4) con una $p= 0.719$; sin embargo, estos datos no consideran a los pacientes que continuaban con soporte vasopresor o manejo avanzado de la vía aérea, por lo que el seguimiento del resto de los pacientes, al menos por 30 días, debe ser considerado en análisis subsecuentes de la base de datos.

A pesar del tamaño de la muestra, nuestros resultados coinciden con el meta-análisis publicado en Chest en 2016 (49), donde no se encontraron datos convincentes de que la terapia con esteroides otorguen un beneficio; no obstante, la mejoría discreta en

los días de estabilidad clínica evidenciada en los estudios de Nafae *et. al.*, (4), Confalonieri *et. al.*, y (54) Rhen Cidlowski (55) podrían ser observador al aumentar el tamaño de la muestra.

También se plantearon la hipótesis acerca de la posibilidad de que un tratamiento de bajo costo relativo podría disminuir los días de estancia intrahospitalaria. Esto, a su vez, reduciría cargas económicas y sociales, para permitir una mejor asignación de los recursos hospitalarios; así como una disminución de las sobreinfecciones, menor discapacidad residual, una menor tasa de delirium y síndrome de desgaste del cuidador. Si bien una revisión publicada en *Journal of Critical Care* en 2010 Salluh *et. al.*,(56) mostró que los corticosteroides no mejoraban las tasas de mortalidad hospitalaria o la supervivencia, la inconsistencia de los modelos analizados y la heterogenicidad de sus poblaciones dificulta la elaboración de conclusiones claras (49). Del mismo modo, el estudio realizado por Mikami y colaboradores (57), que evaluó el papel de prednisolona (40 mg una vez al día durante 7 días) en la NAC y cualquier gravedad, no mostró efectos benéficos de los corticosteroides adyuvantes en la estabilidad clínica en el día 7. Una posible explicación para la ausencia de efectos podría ser el empleo de prednisolona una vez al día, dosis que pudo no haber sido suficiente para alcanzar concentraciones séricas eficaces en el transcurso de 24 h. Por otra parte, este estudio no fue diseñado para mostrar las diferencias en la duración de la estancia hospitalaria.

Los corticosteroides son potentes inhibidores de la inflamación(47). Modulan la transcripción de genes que codifican la respuesta inflamatoria hacia un estado anti-inflamatorio. El tratamiento con dosis bajas de corticosteroides regula a la baja la transcripción de citoquinas proinflamatorias, lo que impide la respuesta extendida de las citosinas y puede acelerar la resolución de la inflamación sistémica y pulmonar en la fase temprana de la NAC. En el presente estudio, no hubo una diferencia significativa entre

el deterioro hemodinámico que presentaron en ambos grupos; sin embargo, no se realizaron seguimientos por imagen que pudieran indirectamente reflejar la resolución o empeoramiento del proceso infeccioso.

Conclusiones

El uso de terapia con esteroides sistémicos en la NAC aún resulta objeto de controversia. En el presente estudio se puede inferir que el uso de dosis bajas en infusión continua es seguro; sin embargo, los beneficios clínicos -al menos en esta prueba piloto- no fueron encontrados. Así, surge la necesidad de aumentar el tamaño de la muestra para evidenciar que el uso de esteroides puede mejorar o no mejorando el desenlace de este grupo de pacientes, en los cuales el estado de inmunosupresión que les confiere mal pronóstico es en gran parte inherente a la edad.

RESUMEN

El manejo actual de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) toma como puntos pivotes el entorno epidemiológico, las comorbilidades del paciente y los datos de gravedad clínica, con pocas consideraciones que delimiten directrices individuales, pese a la heterogeneidad de este grupo de pacientes.

El uso de esteroides sistémicos como adyuvante a la antibioticoterapia es una intervención que ha sido poco estandarizada para su estudio, por lo que se ha limitado su utilidad clínica, principalmente en grupos de alto riesgo.

IX. REFERENCIAS

1. Revuelta A, Alcalá R, Camacho M de L. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011. SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico la Mortal en México [Internet]. 2011;163. Available from: [www.salud.gob.mx\nwww.dgepi.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx/nwww.dgepi.salud.gob.mx)
2. Báez-saldaña R, Gómez-zamora C, López-elizondo C. de la atención médica Introducción. 2013;72:6–43.
3. De HG. BOLETÍN ESTADÍSTICO MORTALIDAD 2003-2007 HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. 2007;
4. Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, Rashed SB. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2013;62(3):439–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.03.009>
5. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Pneumonia in adults: diagnosis and management. 2014;(December). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg191>
6. Lim WS, Baudouin S V, George RC, Hill a T, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009;64 Suppl 3(October):iii1–i55.
7. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. Chest [Internet]. 2010;137(3):552–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1547>
8. González-Moraleja J, González C, López ME, García JF, Sesma P, Álvarez-Sala JL. ¿Cuál es el coste de las neumonías que ingresamos inadecuadamente? Arch Bronconeumol [Internet]. 1999;35(7):312–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289615300673>
9. Majumdar SR, Eurich DT, Gamble JM, Senthilselvan A, Marrie TJ. Oxygen saturations less than 92% are associated with major adverse events in outpatients with pneumonia: A population-based cohort study. Clin Infect Dis. 2011;52(3):325–31.
10. Rule P, Identify TO, With LP, Pneumonia C-A. P R E D I C T I O N R U L E T O I D E N T I F Y L O W - R I S K P A T I E N T S W I T H C O M M U N I T Y - A C Q U I R E D P N E U M O N I A. 1997;243–50.
11. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377–82.
12. Jones B, Gundlapalli A V., Jones JP, Brown SM, Dean NC. Admission decisions and outcomes of community-acquired pneumonia in the homeless population: A

- review of 172 patients in an urban setting. *Am J Public Health*. 2013;103(SUPPL. 2):289–93.
13. Mandell L a, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. 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(Suppl 2):S27–72.
 14. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J*. 2014;43(3):842–51.
 15. Labarere J, Schuetz P, Renaud B, Claessens YE, Albrich W, Mueller B. Validation of a clinical prediction model for early admission to the intensive care unit of patients with pneumonia. *Acad Emerg Med [Internet]*. 2012;19(9):993–1003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978725>
 16. Renaud B, Schuetz P, Claessens YE, Labarère J, Albrich W, Mueller B. Proadrenomedullin improves risk of early admission to ICU score for predicting early severe community-acquired pneumonia. *Chest [Internet]*. 2012;142(6):1447–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2574>
 17. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Severity in Community-acquired Pneumonia. *Am J Med*. 2008;121(3):219–25.
 18. M. W, F. B, S. E, J. G, G. H, M. I, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 2011;17(SUPPL. 6):E1–59. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362649500>
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
<http://cy7sh3vq3t.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=1198743X&id=doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03>
 19. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2001;110(6):451–7.
 20. File TM, Marrie TJ. Does Empiric Therapy for Atypical Pathogens Improve Outcomes for Patients with CAP? *Infect Dis Clin North Am [Internet]*. 2013;27(1):99–114. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2012.11.005>
 21. Robenshtok E, Shefet D, Gafer-Gvili A, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1).
 22. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, Colmers IN, Tjosvold L, Marrie TJ, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):371–80.

23. Nie W, Li B, Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(6):1441–6.
24. Schembri S, Williamson P a, Short PM, Singanayagam A, Akram A, Taylor J, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ [Internet].* 2013;346(March):f1235. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525864>
25. Garin N, Genné D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. β -Lactam Monotherapy vs β -Lactam-Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Intern Med [Internet].* 2014;174(12):1894–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286173>
26. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med [Internet].* 2015;372(14):1312–23. Available from: <http://shibboleth.ovid.com/secure/?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=25830421\nhttp://sfx.kcl.ac.uk/kings?sid=OVID:medline&id=pmid:&id=doi:10.1056/NEJMoa1406330&genre=article&atitle=Antibiotic+treatment+strategies+for+community-acquired+pneumoni>
27. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med [Internet].* 2013;42(c):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158175>
28. Welker J a, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med [Internet].* 2008;168(4):351–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299488>
29. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care ... [Internet].* 2013;41(2):580–637. Available from: <http://www.vollman.com/pdf/ersepsis.pdf\nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941\nhttp://link.springer.com/article/10.1007/s00134-012-2769-8>
30. EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S. BK. The New England Journal of Medicine EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. 2001;345(19):1368–77.
31. Investigators TP. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. Process trial. *N Engl J Med [Internet].* 2014;370(18):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635773>

32. Peake S et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015;371:1496–506.
33. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison D a, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301–11.
34. Azevedo LCP, Park M, Salluh JIF, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care [Internet]*. 2013;17(2):R63. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84875688204&partnerID=40&md5=1162dfd217422f2548a4409940c7667e> to ISI>://WOS:000327887300028
35. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):458–66.
36. Menéndez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax [Internet]*. 2009;64(11):987–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762338>
37. Halm EA, Fine MPH MJ, Marrie TJ, Coley CM, Wishwa N. Time to Clinical Stability in Patients Hospitalized With Community - Acquired Pneumonia Implications for Practice Guidelines FREE. 2016;279(18):1–12.
38. Garcia-Vidal C. Effect of a 3-Step Critical Pathway to Reduce Duration of Intravenous Antibiotic Therapy and Length of Stay in Community-Acquired Pneumonia_{title>A Randomized Controlled Trial}<alt-title>A 3-Step Critical Pathway for CAP</alt-title>. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):1.
39. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers J-WJ, Hustinx WMN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006;333(7580):1193.
40. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(9):783–90.
41. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia-a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1852–8.
42. Aliberti S, Blasi F. Clinical stability versus clinical failure in patients with community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med [Internet]*. 2012;33(3):284–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718214>

43. Faverio P, Aliberti S, Bellelli G, Suigo G, Lonni S, Pesci A, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014;25(4):312–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.12.001>
44. Brown CJ, Friedkin RJ, Inouye SK. Prevalence and outcomes of low mobility in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(8):1263–70.
45. Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*. 2010;140(6):771–6.
46. Chinenov Y, Rogatsky I. Glucocorticoids and the innate immune system: Crosstalk with the Toll-like receptor signaling network. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;275(1-2):30–42.
47. Wang J, Harris C. *Glucocorticoid Signaling From Molecules to Mice to Man*. 2015. 235-239 p.
48. Hawrylowicz CM, O’Garra a. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2005;5(4):271–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15775993>
49. Wan Y-D, Sun T-W, Liu Z-Q, Zhang S-G, Wang L-X, Kan Q-C. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia. *Chest* [Internet]. 2016;149(1):209–19. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215000756>
50. Cheng M, Pan Z, Yang J, Gao Y. Corticosteroid Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia : 2014;557–63.
51. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511–8.
52. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2015;313(7):677–86. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.88>
53. Remmelts,H.H., Meijvis,S.C., Kovaleva,A., Biesma,D.H., Rijkers,G.T., Heijligenberg,R. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: The influence of dexamethasone. *Respir Med* [Internet]. 2012;106(6):905–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=AbstractPlus&query_hl=4&itool=pubmed_DocSum&myncbis_hare=antonius&list_uids=22402329
54. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella 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(3):242–8.

55. Rhen T, Cidlowski J a. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711–23.
56. Salluh JIF, Shinotsuka CR, Soares M, Bozza FA, Lapa e Silva JR, Tura BR, et al. Cortisol levels and adrenal response in severe community-acquired pneumonia: A systematic review of the literature. *J Crit Care [Internet]*. 2010;25(3):541.e1–541.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.03.004>
57. Mikami K, 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(5):249–55.

X. APÉNDICE

Hoja de recolección de datos

□

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____
 Folio: _____

INGRESO:

Edad:	Sexo:	Comorbilidades:	PORT IV: Intervención: sí/no	Fecha de ingreso:
TA:	FC:	FR:	T:	Sat%

DIAGNÓSTICO

Fiebre _____ Leucocitosis _____ Tos _____ Aumento de la producción de
 esputo _____ Disnea _____ Dolor torácico _____ Examinación pulmonar anormal _____ Alteración
 del estado de alerta _____ Cambios radiográficos _____

EVOLUCIÓN

	Ingreso	12 hrs	24 hrs	48 hrs	72 hrs	5 día	7día	10 día
Hb/Hto								
Pla								
Leu/Neu/lin								
Crea/BUN								
Na+/K+								
Cl/HCO3								
Po2/FiO2								
CO2								
AG/Base								
Lac								
PCR								
IL-6								
Estabilidad clínica								
Deterioro hemodinámico								
Necesidad de ventilación mecánica								
Muerte								

