

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

**INCIDENCIA DE NEUMONIA COMO CAUSA DE SEPSIS, SEPSIS
SEVERA Y CHOQUE SEPTICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL ABC**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. JOSE PADUA GARCIA

ASESOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



2005

m348544



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
ASESOR DE TESIS.
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR. JOSÉ J. ELIZALDE DE GONZÁLEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo *receptorial*.
NOMBRE: *José Padua García*
FECHA: *29/09/05*
FIRMA: *J. Padua*

A mis Padres y Hermanos

Gracias a su ejemplo de vida, y a su entrega incondicional, les reitero mantendré en alto el espíritu de lucha y el amor por mis semejantes.

A mis Abuelos

Sus principios y valores han sido el pilar de mi trayectoria como ser humano y como médico.

A Paola Moyers

Por ser mi compañera de vida, y mi consejera en todo momento.

A mis Amigos

Que con su calidad humana y académica crearon una época de oro y una generación de personas espontáneas y exitosas.

A mis Maestros

Por su tiempo y dedicación para enseñar y formar seres humanos y médicos de excelencia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Francisco Moreno Sánchez por vivir creando una competencia personal entre su calidad como ser humano y el perfeccionismo científico que ostenta como médico y formador académico.

ÍNDICE

I.	HIPÓTESIS.	7
II.	MARCO TEÓRICO.	
	Introducción General	
	a. Neumonía	7
	b. Sepsis	14
	c. Respuesta sistémica a la Infección pulmonar	18
	d. Ensayos en el tratamiento de sepsis de origen pulmonar	19
III.	JUSTIFICACIÓN.	23
IV.	OBJETIVOS.	24
	a. Objetivo primario.	
	b. Objetivos secundarios.	
V.	DISEÑO DEL ESTUDIO.	24
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.	25
	a. Población incluida.	
	b. Criterios de inclusión.	
	c. Criterios de exclusión.	

VII.	VARIABLES.	25
	a. Dependientes.	
	b. Independiente.	
VIII.	RESULTADOS.	26
IX.	DISCUSIÓN.	37
X.	CONCLUSIONES.	39
XI.	BIBLIOGRAFÍA.	40

I. HIPÓTESIS

¿Cuál es la incidencia de sepsis, sepsis severa y choque séptico en los pacientes con neumonía del Hospital ABC ?

II. MARCO TEÓRICO

Introducción general.

a. NEUMONIA

La Neumonía se define como una infección aguda del parénquima pulmonar caracterizada por sintomatología respiratoria y/o sistémica acompañada de la presencia de infiltrado(s) pulmonar(es) en un estudio de imagen. Partiendo de esta definición sabemos que la neumonía es la primera causa de muerte por enfermedades infecciosas y la séptima causa de mortalidad en la población general de Norteamérica. La Neumonía se clasifica en Adquirida en la comunidad (NAC), Neumonía Nosocomial asociada (NNA-AMV), o no asociada a Asistencia Mecánica Ventilatoria (NNNA-AMV), Neumonía en pacientes Inmunosuprimidos dentro de la que ocupa un apartado especial VIH y pulmón¹.

Aproximadamente un millón de personas son hospitalizadas por NAC cada año en los Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A). El costo del cuidado intrahospitalario de los pacientes excede 15-20 veces el tratamiento en forma

externa lo que determina la mayor parte del gasto anual en la atención de pacientes con todos los tipos de Neumonía (8.4 billones de dólares) ^{2,3}.

La mortalidad por NAC tiene un rango que va del 1% en pacientes que son tratados fuera del Hospital, 14% en aquellos admitidos al Hospital y de 35% en pacientes que requieren, por su gravedad, ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Sabemos que la frecuencia de este padecimiento aumenta con la edad, así como con las co-morbilidades, mismas que incrementan la morbilidad y mortalidad por neumonía de los pacientes en forma significativa.

En 1997 fue desarrollado un Índice de Severidad de Neumonía como una herramienta para predecir la tasa de mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con NAC, identificando 5 grupos de los cuales las clases I y II se asociaron a un bajo riesgo de mortalidad con tasas de 0.1% y 0.7% respectivamente; y las clases III, IV, y V se asociaron a un alto riesgo de mortalidad con tasas de 0.9%, 9.3% y 27%. De acuerdo a las Guías Nacionales para el manejo de pacientes con NAC, elaboradas por la American Thoracic Society y la Infectious Diseases Society of América, se sugiere que los pacientes con clases I y II (riesgo bajo de mortalidad) deben ser considerados para recibir tratamiento extrahospitalario^{2,3,4}.

No existen estudios que aseguren que el Índice de Severidad de Neumonía es apropiado para decidir qué pacientes deben atenderse en el hospital, así como tampoco para definir los ingresos inapropiados al mismo, ya que tiene un pobre valor predictivo positivo (16%) como indicador único de ingresos hospitalarios inadecuados, siendo claro que el juicio clínico es prioritario y puede justificar la atención hospitalaria de pacientes con clases I y II ².

Los principales factores que hoy inciden en el ingreso de pacientes con clases I y II son las co-morbilidades y las necesidades socio-económico-culturales de los afectados⁵.

La identificación del agente etiológico, así como la selección del agente o agentes antimicrobianos continúan siendo no uniformes o consistentes en la práctica médica, ya que aunque existen guías internacionales de terapéutica sabemos que no se siguen sus recomendaciones, llevando a cabo una elección incorrecta de pacientes tratados como externos e internando a otros que pudieran ser manejados ambulatoriamente, lo que incrementa la morbilidad de los mismos. Por otro lado la administración de un régimen de antibióticos que no brinde cobertura específica para algunos patógenos en particular es lógico ya que en solo un 30-40% de los casos, podemos aislar el agente infeccioso; sin embargo tampoco se siguen las recomendaciones para tratamiento empírico de acuerdo a los grupos de pacientes clasificados por la American Thoracic Society (ATS) incrementando los días de estancia hospitalaria y utilizando más combinaciones de antibióticos que solamente elevan el riesgo de resistencia de los patógenos adquiridos en la comunidad y nosocomiales.

Dentro de los exámenes de laboratorio que usualmente no se solicitan, cuando se sospecha en una NAC atípica, es el antígeno de legionella en orina, que es una prueba que debe modificar el tiempo de tratamiento antimicrobiano hasta 21 días en caso de resultar positiva, con una sensibilidad en estudio de 1995 de 56% y un valor predictivo negativo de 95%⁶.

El rol de los exámenes microbiológicos en la muestra de expectoración es controversial ya que la ATS a diferencia de la Infectious Disease Society of América (IDSA) propone solo se haga cuando se sospecha un patógeno resistente, o que no sea cubierto con la terapia empírica. Sin embargo los puntos a favor de acuerdo a los lineamientos de la IDSA son:

1. Seleccionando un antibiótico específico para un patógeno se disminuyen los efectos adversos que resultan del uso de antibióticos inapropiados, y se minimiza el desarrollo de resistencia.
2. El uso de un espectro de antibióticos reducido disminuye los costos.

3. La información epidemiológica obtenida beneficia el diseño futuro de nuevos esquemas de tratamiento empírico.

Los principales agentes identificados en la muestra de esputo son:

En pacientes con NAC tratados como externos *Streptococo Pneumoniae* como microorganismo típico, y *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae* como atípicos^{7,8}.

En pacientes con NAC internados que no requieren estar en la UCI, *Streptococo* continúa siendo el organismo aislado en un 20 a un 60%, seguido de *H. influenzae* en 3 a 10%, *estafilococo aureus*, bacilos entéricos gram negativos, *Legionella*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, y agentes virales; cada uno de los anteriores representando un 10%.

En pacientes con NAC severa ingresados en la UCI *S. pneumoniae*, gram negativos, *legionella*, *haemophilus* y *S. aureus* son los microorganismos más frecuentes.

El tratamiento propuesto por la ATS es empírico y basado en la información epidemiológica previa, resultando ser más práctico que los lineamientos de la IDSA sobretodo para los sistemas médicos de urgencias que reciben una tercera parte de los pacientes con NAC, la mitad de los cuales son ingresados al hospital.

La presencia de factores de riesgo para desarrollar neumonía por *pseudomona*, bacilos entericos gram negativos, o *estreptococo pneumoniae* resistente, son importantes en la estratificación de pacientes en cuatro grupos usados por la ATS.

Grupo I.- Incluye pacientes apropiados para el manejo ambulatorio sin enfermedades subyacentes o factores de riesgo para patógenos específicos. En este grupo se recomiendan los macrólidos, ó fluoroquinolonas antiestreptocócicas; y en alérgicos o intolerantes a macrólidos, doxiciclina.

Grupo II.- Pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente, o factores de riesgo para patógenos específicos quienes pueden ser tratados fuera del hospital, recomendando un antibiótico B-lactámico mas un macrólido, o alternativamente una fluoroquinolona antineumocócica como terapia única.

Grupo III.- Pacientes que requieren por su estado clínico e Índice de severidad Pulmonar ingreso hospitalario no en una UCI. En caso de no tener antecedentes de enfermedad cardiopulmonar o factores de riesgo se recomienda terapia con macrólido endovenoso como terapia única, sin embargo si cuentan con antecedentes de enfermedad cardiopulmonar o factores de riesgo se deberá añadir un B-lactámico. Alternativamente se puede administrar una fluoroquinolona antineumocócica como terapia única.

Grupo IV.- Pacientes admitidos a la UCI. No esta recomendada la monoterapia y se prefieren B-lactamicos con acción vs. pseudomona (carbapenémicos, cefepime, penicilinas antipseudomona) así como fluoroquinolonas antipseudomona.

El espectro de los microorganismos patógenos en la Neumonía Intrahospitalaria (NIH) esta condicionado por una variedad de factores que incluyen: la gravedad de la neumonía, la presencia de factores de riesgo relacionados con una etiología microbiana específica y el periodo de estancia hospitalaria previo (punto de corte 5 días) a la aparición de la neumonía⁹.

Como sabemos la etiología de una NIH o nosocomial, es polimicrobiana y entre los agentes frecuentes están P.aeruginosa, S. aureus, Bacterias gram negativas, y Hongos.

Con las tres variables expuestas anteriormente clasificamos a los pacientes en tres grupos a efecto de los microorganismos potencialmente causales y, en consecuencia, del tratamiento empírico a aplicar:

I.- NNN-AVM no grave y sin factores de riesgo: S. pneumoniae, H. Influenzae, S. aureus, metilino sensible (EAMS), Bacilos gram negativos (BGN).

II.- NNNAVM no grave y con factores de riesgo, independientemente del tiempo de inicio: se agregan microorganismos anaerobios en postoperados, S.aureus en pacientes con alteraciones del estado de alerta, y Legionella ó P.aeruginosa en enfermos tratados con esteroides.

III.- NNNAVM Grave (NIG) con factores de riesgo e inicio temprano o bien con NIG de inicio tardío: además de los microorganismos citados, debemos incluir multiresistentes como P. aeruginosa, Acinetobacter spp. ó S. aureus resistente a metilina (EARM).⁹

En las recomendaciones de la SEPAR (sociedad española de neumología y cirugía torácica) del 2004 se asegura que el periodo de ventilación mecánica y el tipo y duración de la antibiótico terapia previa son los factores más significativos relacionados con la presencia de microorganismos potencialmente resistentes¹⁰.

La presencia de cualquiera de ellas justifica la clasificación como Neumonía Grave y establece la indicación de ingreso en la UCI: Insuficiencia respiratoria grave (es decir FR >30xm, SAO2 < 90% con Fio2 > 35%, o necesidad de soporte ventilatorio.), Sepsis severa o Choque séptico, y afección radiológica multilobar así como la progresión de los infiltrados pulmonares superior al 50% en < 48hrs^{10,11}.

El apartado de la Neumonía Nosocomial Asociada a Ventilación Mecánica es crucial en la génesis y evolución de sepsis, sepsis severa y choque séptico. Existen 2 grupos de pacientes:

- I. NNAVM Precoz sin factores de riesgo- Producida en su mayoría por flora endógena primaria, y el principal grupo de riesgo en pacientes

con lesiones neurológicas agudas y en aquellos con TCE e infección7colonización por EAMS. Tiene una mortalidad del 24%.

- II. NNAVM Precoz con factores de riesgo- en la etiología intervienen microorganismos multiresistentes como P.aeruginosa y EAMR, por lo que el tratamiento debe iniciarse tempranamente sin repetir antibióticos utilizados previamente y cubriendo los 2 agentes mencionados anteriormente, más la flora endógena habitual. Ej.: Cefepime ó Piperacilina-Tazobactam ó carbapenémico + Aminoglucósido, y considerar glucopéptidos o linezolid si hay SARM¹².

La falla al tratamiento de la NNAVM ocurre hasta en el 30 a 40% de los pacientes (hasta 67% en neumonía por P. aeruginosa); ésta está asociada a una evolución adversa en términos de morbilidad, como evidencia de ello, una neumonía de lenta evolución que acarrea una mortalidad superior al 30%¹³.

Se define la existencia de falla al tratamiento al haber fiebre persistente, extensión de los infiltrados radiológicos, pobre evolución de la oxigenación bajo ventilación mecánica y parámetros de laboratorio que reflejen una respuesta infamatoria sostenida. Aunque la mayoría de los clínicos reevalúan la respuesta después de 48 a 72 horas, no está claro si este límite de tiempo es apropiado^{13,14}.

Las principales causas de falla al tratamiento se pueden clasificar en los siguientes grupos: tratamiento antibiótico inapropiado, focos infecciosos concomitantes, condiciones no infecciosas y factores relacionados con la respuesta del huésped¹⁵.

Se pueden diferenciar cuatro patrones de falla al tratamiento:

1. Deterioro rápido en 72 horas – Incidencia del 20%

2. Falla para obtener mejoría 72 horas después del inicio del tratamiento (neumonía no resuelta)
3. Mejoría inicial seguida de deterioro – Las causas principales incluyen súper infección y complicaciones supurativas.
4. Mejoría lenta pero progresiva.

La información anterior es el marco para relacionar a la neumonía con la sepsis a la cual me refiero a continuación.

b. SEPSIS

Antes de hablar de sepsis, definiremos Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) cómo una respuesta creada por el organismo como consecuencia de insultos inflamatorios y/o infecciosos, con 2 o más de los siguientes signos: 1-Temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C. 2.- FC mayor de 90xm. 3.- FR mayor de 20xm o Paco2 menor de 32mmhg. 4.- Leucocitos mayores de 12,000 o menores de 4,000/mm³, ó bandemia > al 10%¹⁶.

Sepsis describe un SRIS secundario a un proceso infeccioso (presencia de cultivos positivos).

Sepsis Severa es empleado para definir un estado de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipotensión arterial sistólica menor de 90mmhg o diastólica menor de 60mmhg o una reducción de 40mmhg de la basal, o manifestaciones de hipo perfusión como acidosis láctica, oliguria, o alteraciones agudas del estado mental.

Choque séptico se define como sepsis severa con evidencia de hipo perfusión que persiste a pesar de la reanimación con fluido terapia y que requiere del uso de agentes vaso activos o inotrópicos para el soporte hemodinámico.

Y por último Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) es la presencia de la función alterada de 2 o más órganos o sistemas en un paciente con una

enfermedad aguda, que es incapaz de mantener la homeostasis sin una intervención que supla la función de los órganos afectados.

La sepsis ocupa la décima causa de muerte en E.U.A., y la primera causa de muerte en las UCI, con una tasa de mortalidad del 30% al 70% y un costo anual en E.U.A. de 17 billones de dólares ^{17,18}.

Es importante mencionar que sólo el 30% de los pacientes con sepsis tienen hemocultivos positivos en el momento del diagnóstico, y el 20-30% de los que clínicamente se juzgan como pacientes sépticos no tienen una fuente infecciosa demostrable ¹⁹.

Actualmente el sistema PIRO (Predisposing factors, Infection, Host Response, and degree of Organ dysfunction) utilizado para estratificar pacientes con sepsis no es aceptado totalmente como herramienta para evaluar el pronóstico y el tratamiento de la misma.

Martin y cols., revisaron una serie de 750 millones de hospitalizaciones desde 1979 al año 2000 donde había 10 millones de casos de sepsis, por lo que su estudio arrojó un incremento en la incidencia de sepsis de 82.7 casos por 100,000 a 240.4 casos por 100,000 habitantes representando un aumento de 8.7% ²⁰.

Encontramos que la sepsis es más frecuente en Hombres (Riesgo relativo 1.28), pacientes mayores (edad media 60.8a), afro americanos, y grupos étnicos No caucásicos. Las comorbilidades frecuentemente asociadas con sépsis son las neoplasias, la insuficiencia renal y hepática, y el Sida; siendo los carcinomas, EPOC y la DM, las más comúnmente reportadas ²¹.

Sabemos que existen determinantes de la evolución de la sepsis que incluyen el sitio y el tipo de infección, el tiempo y el uso de antibiótico terapia apropiada, el desarrollo de choque y disfunción orgánica así como la respuesta del huésped.

El sitio primario de infección mas comúnmente relacionada con el desarrollo de sepsis es el tracto respiratorio que es la fuente en un 40 a 60% de los pacientes seguido de las infecciones intra-abdominales y la vía urinaria ²¹.

Un factor asociado con un aumento en la mortalidad por neumonía y sepsis son Aquellos pacientes con NNA-AMV en comparación con pacientes con NAC ²².

Otros puntos importantes son: el que actualmente la sepsis sea causada más frecuentemente por organismos gram positivos (52.1%), así como el aumento de los casos de sepsis por hongos (aumento del 207% de 1979 al 2000) ²⁰.

En general la sepsis secundaria a infecciones nosocomiales conlleva un riesgo de mortalidad más alto que aquella secundaria a infecciones adquiridas en la comunidad ^{23,24}.

Hasta un 23% de los pacientes con sepsis severa reciben terapia antimicrobiana inapropiada en las primeras 24hrs de su admisión hospitalaria, que se refiere a la no cobertura o la resistencia del patógeno aislado. Si nos basamos en los requerimientos de AMV, el pulmón es el órgano que tiene un índice de falla mayor por sepsis (18%).

Existe un apartado que puede ayudar al entendimiento de la predisposición de los seres humanos a desarrollar procesos infecciosos, sepsis y muerte con mayor frecuencia e intensidad que otros, y es la susceptibilidad genética. Sabemos que en México, así como en otros muchos países en desarrollo es complicado aplicarlos a la población general, sin embargo la investigación por países desarrollados nos enseña que el riesgo genético es un determinante clave en la presentación y evolución de los procesos infecciosos.

La evolución de la respuesta inflamatoria esta dictada por una variedad de factores, incluyendo la patogenicidad y duración del estímulo, así como el balance entre las respuestas pro y anti-inflamatorias. Una excesiva respuesta proinflamatoria (ó deficiente anti-inflamatoria) juega un papel fundamental en la

patogenia del choque séptico, y puede resultar en la incapacidad de depurar un microorganismo patógeno permitiendo una infección local que no pueda ser controlada y progrese hacia choque séptico y falla orgánica. La respuesta anti-inflamatoria típicamente permite un periodo relativo de inmunosupresión, también conocido como inmunoparálisis ó síndrome de respuesta anti-inflamatoria compensatoria (SRAIC) que puede aumentar la morbi-mortalidad dando paso a la adquisición de infecciones nosocomiales ²³.

La disfunción orgánica asociada a procesos infecciosos puede resultar directamente de una respuesta de citocinas excesiva (tormenta de citocinas) ó de una respuesta de inmunoparálisis, y sabemos actualmente que las mutaciones específicas se presentan en 4 categorías o grupos: 1.- En el reconocimiento de antígenos, 2.- En la respuesta pro inflamatoria, 3.- En la respuesta anti-inflamatoria y 4.- En los mecanismos efectores.

La mayoría de los genes implicados en la producción de moléculas mediadoras de la inflamación se encuentran en el cromosoma 6, el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Algunas citocinas y por lo tanto las mutaciones que existen en la síntesis de las mismas están involucradas en el incremento del riesgo de sepsis, sepsis severa y choque séptico, e incluyen el TNF alfa, TNF-B, IL-1, antagonista del receptor de IL-1ra, IL-10, IL-6, TLR2 y TLR4, CD 14, los lipopolisacáridos de unión a proteínas, receptores de inmunoglobulinas, la manosa unida a lectina, las proteínas de choque de calor, ECA, proteínas surfactantes, el sistema de genes implicados en la coagulación ^{25,26}.

Por lo tanto la evidencia de que los factores genéticos ejercen una influencia en el desarrollo y la evolución de las enfermedades infecciosas incluyendo a la neumonía es considerable. Es así que la asociación entre dichos factores y el aumento del riesgo de muerte o complicaciones de infecciones comunes sugieren que la incorporación del riesgo genético en las recomendaciones de vacunación sea una estrategia clínica lógica.

Por último, el número y la calidad de los estudios sobre la influencia genética en neumonía y sepsis en general ha aumentado sustancialmente. Al parecer las variaciones genéticas en las vías del reconocimiento de antígenos y en las respuestas pro y anti-inflamatorias contribuyen a la respuesta fenotípica y clínica a patógenos específicos.

Es claro que existe una brecha entre la información científica y la aplicación clínica de estos conceptos que da lugar a un campo de investigación en el cual los beneficiarios inmediatos serán los pacientes.

c. RESPUESTA SISTEMICA A LA INFECCION PULMONAR

Las citocinas han demostrado que tienen un papel instrumental en la generación de respuestas innatas protectoras en la neumonía bacteriana. Estas citocinas incluyen el TNF- α , IL-1, quimocinas, FCG, y FEC G-M, IL-12, IL-18, IFN- γ . La magnitud de la respuesta debe ser apropiada para controlar y compartimentalizar el proceso inflamatorio, y prevenir así la lesión tisular excesiva, sin embargo también pueden desencadenar una cascada de eventos que culminen en inestabilidad hemodinámica y lesión orgánica final cuando se presentan en la circulación. Las moléculas que modulan la inflamación pulmonar incluyen a la IL-10, Receptor del antagonista de la IL-1, receptores solubles del TNF y a las proteínas surfactantes. (standiford TJ, 1997) ²⁷.

Sabemos por observaciones en modelos animales y en pacientes, que la respuesta inflamatoria en la neumonía bacteriana es predominantemente compartimentalizada al pulmón (Boujoukos AJ 1993)

Sin embargo existe evidencia actualmente de que está respuesta inflamatoria pulmonar también desencadena la activación sistémica de una respuesta inmune aún en ausencia de bacteriemia, y que los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios parecen correlacionar con la severidad de la neumonía y la sepsis asociada. (Kosmas 1997). Como un ejemplo los niveles

de IL-6 e IL-8 se asocian con *Streptococcus pneumoniae* particularmente si existe bacteriemia (Fernández-serrano 2003).

La naturaleza y la magnitud con que se presenta la respuesta inflamatoria sistémica en la neumonía esta determinada por factores del huésped, microbiológicos y ambientales ²⁸. Podemos mencionar como vastos ejemplos:

1.-Factores microbiológicos: las proteínas de tipo III secretadas por *Pseudomonas aeruginosa*, la cápsula bacteriana, LPS o endotoxina de las bacterias gram negativas, las moléculas Quórum sensing producidas por *Pseudomonas aeruginosa*.

2.- Factores del huésped: Estado inmunológico, polimorfismos, la variabilidad genética en la respuesta inmune.

3.- Microambiente: Hiperoxia y la complianza pulmonar

De esta manera cuando las barreras endoteliales y epiteliales pulmonares son lesionadas durante la neumonía el pulmón no solo se vuelve el órgano blanco, sino la fuente de inflamación.

d. ENSAYOS DE TRATAMIENTO EN SEPSIS DE ORIGEN PULMONAR

En los últimos años se han publicados estudios llevados a la práctica clínica con éxito en los cuales se ha logrado un impacto positivo en las tasas de mortalidad por sepsis. Uno de los estudios a este respecto mas importantes es el estudio PROWESS ^{29,30} prospectivo, multicéntrico, controlado donde se estudia un grupo de 1690 pacientes con un proceso infeccioso, 3 o más signos de SRIS y evidencia de disfunción en al menos 1 órgano o sistema por 24hrs o menos, es decir " sepsis severa " y se administra por 96hrs una infusión de placebo ó de PCA a dosis de 24mcg/Kg/hr teniendo como resultado una reducción absoluta en el riesgo de muerte de 6.1% y una reducción en el riesgo relativo de muerte de 19.4% a 90 días De los 1690 pacientes el 35.6%

(602) fueron clasificados como portadores de NAC severa. De éstos pacientes el 26.1% e las neumonías fueron por neumococo. El 90% de los pacientes con NAC severa tuvieron un Índice de severidad de neumonía mayor a 130 puntos (V), es decir con un riesgo alto de mortalidad a 28 días (29%), basándose en el uso de vasopresores el 59% tuvieron riesgo alto de muerte, todos los pacientes tuvieron bio-marcadores de inflamación y coagulación anormales. En los pacientes con NAC severa tratados con PCA la reducción del riesgo relativo de muerte a 28 días fue de 28%, y de 14% a 90 días. El beneficio fue máximo para los pacientes con NAC severa por E.pneumoniae con APACHE > 25 puntos, PORT > IV, ó CURB -65 >3.

Concluyéndose que los pacientes con NAC asociada a PORT alto, bacteriemia, ó un SRIS y/o coagulopatía que requieren el ingreso a UCI, son indicadores de alto riesgo de mortalidad por sepsis. Y que los pacientes con sepsis severa por NAC tienen una mejoría en la sobrevida con el uso de Proteína C Activada comparado con placebo.

Por lo anterior se recomienda el uso de Drotrecogin alfa (activado) en adultos con desarrollo de sepsis severa o choque séptico, con una escala de APACHE > de 25 puntos, sin contraindicaciones para su uso (diátesis hemorrágica, trombocitopenia, riesgo de hemorragia significativo), y un alto riesgo de muerte 29,30.

Otro Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego del Dr. Root y Cols.³¹ Publicado en Critical Care en 2003 analiza 701 pacientes con NAC ó NN, todos con sepsis severa usando FEC-G (Factor estimulador de colonias granulocito) + antibióticos en 348 pacientes vs. placebo + antibióticos en 353 pacientes, concluyendo que la adición del filgrastim (FEC-G) a pacientes con neumonía y sepsis severa es seguro pero no reduce la mortalidad o las complicaciones secundarias a estos procesos. Sin embargo una característica interesante en el estudio es que los pacientes con NAC ó NN y sepsis severa tratados con FEC-G + fluoroquinolonas tienen una mortalidad del 29% vs. 40% en aquellos tratados con fluoroquinolonas + placebo, y esto se debe a que el filgrastim

aumenta la captura de la ciprofloxacina por los neutrófilos humanos incrementando la actividad bactericida contra los patógenos.

Los glucocorticoides fueron los primeros anti-inflamatorios probados en estudios aleatorizados en pacientes con sepsis demostrando que aumentaban la mortalidad como resultado de un incremento de infecciones nosocomiales y disfunción orgánica ³².

Hoy sabemos que en la neumonía severa pueden reducir las respuestas local y sistémica inflamatoria y lograr una mejoría en la sintomatología, pero fallan en reducir la mortalidad, las complicaciones supurativas, el desarrollo de insuficiencia respiratoria y aumentan los días de estancia hospitalaria; por lo tanto su uso en sepsis se limita a aquellos pacientes con disfunción adrenal concomitante en quienes disminuye la mortalidad (Annane et-al, JAMA 2002). Están indicados en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* e hipoxemia con $Pao_2 < 65\text{mmhg}$ ó saturación arterial de O_2 menor a 90%. Existe otra indicación relativa acerca del uso de moderadas dosis de esteroides en pacientes con Asistencia Mecánica Ventilatoria y choque séptico refractario (Vincent, Cit Care 2002) ^{33,34}.

La terapia temprana dirigida contra objetivo (TTDCO) ^{16,30} es el esfuerzo para equilibrar en forma óptima la entrega y demanda de oxígeno en pacientes con choque séptico antes del desarrollo de hipoxia tisular global y falla multiorgánica. Lo anterior nos lo comprueba el estudio de Rivers y cols. donde 263 pacientes reciben TTDCO durante 6 horas vs. terapia estándar. Los pacientes que reciben TTDCO es a expensas de bolos de cristaloides, vasopresores, hemotransfusiones y en casos necesarios dobutamina hasta llegar a metas inicialmente propuestas que además de mantener una PVC 8 y 12mmhg , $TAM > 65\text{mmhg}$, gasto urinario $>0.5\text{ml/Kg./hr}$ al igual que en el grupo que recibió terapia estándar, El grupo con TTDCO debía mantener valores normales de lactato arterial, déficit de base, PH, y saturación venosa central $> 70\%$. Los resultados arrojan que el grupo tratado con TTDCO tuvo una tasa de mortalidad del 30.5% comparado con el grupo que recibió terapia estándar del 46.5%, además de que se observó una mejoría en todos los parámetros

mencionados anteriormente en el grupo con TTDCO y un requerimiento de AMV del 2.6% vs. 16.8% del grupo que recibió terapia estándar. Más de una tercera parte de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tenían diagnóstico de admisión neumonía.

En el año 2003 un grupo de expertos infectólogos e intensivistas representantes de once organizaciones internacionales desarrollaron guías para el manejo antimicrobiano de pacientes con sepsis severa y choque séptico. Las siguientes recomendaciones están dirigidas a mejorar la evolución de la sepsis severa y son:

1. Inicio de antibiótico terapia en la primera hora de sepsis severa posterior a la obtención de cultivos.
2. La terapia empírica inicial debe incluir una o más drogas dirigidas contra el patógeno responsable y con la capacidad de penetración al tejido responsable de la sepsis.
3. La monoterapia es tan eficaz como la combinación de un betalactámico y un aminoglucósido en sepsis severa o choque séptico.
4. Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y penicilinas antipseudomonas combinadas con inhibidores de la betalactamasa son igual de efectivas que la antibiótico terapia empírica en sepsis severa.
5. El uso empírico de glucopéptidos, oxazolidinonas o estreptograminas está justificado en pacientes con hipersensibilidad a betalactámicos y cuando la sepsis es secundaria a bacterias gram positivas resistentes.
6. La modificación de la terapia empírica restringiendo el número y el espectro de los antibióticos disminuye la resistencia y los costos.
7. El régimen antimicrobiano reevaluado después de 48 a 72 horas, con una duración de 7 a 10 días guiados por la respuesta clínica.
8. Suspender el manejo con antibióticos si el síndrome clínico es de etiología no infecciosa para disminuir el desarrollo de resistencia y la súper infección por otros patógenos.
9. No existe suficiente evidencia para recomendar la antibiótico terapia cíclica como estrategia para reducir el desarrollo de resistencia.

10. La terapia empírica antifúngica está justificada en pacientes sépticos con riesgo elevado de candidiasis invasiva.
11. Los azoles y las equinocandinas son igual de eficaces y menos tóxicos que la anfotericina B para el tratamiento de la candidemia ³⁵.

Debido a que una respuesta inflamatoria puede perpetuar la lesión tisular especialmente si la naturaleza de la respuesta inflamatoria es sistémica, se han hecho esfuerzos por tratar de atenuar la magnitud del estado inflamatorio sistémico en la neumonía. Así en el modelo de ratón infundiéndose por vía traqueal *P.aeruginosa* y administrado IL-10 se ha demostrado una reducción sustancial de la lesión pulmonar, atenuando los cambios en la permeabilidad pulmonar, disminuyendo la bacteriemia y mejorando la sobrevida ²⁵. Sin embargo la misma IL-10 en ausencia de antibiótico terapia puede alterar la depuración bacteriana e incrementar la muerte en modelos murinos con *K.Pneumoniae* y *S.Pneumoniae*, por lo que ésta herramienta terapéutica se encuentra aún en investigación y no existen todavía estudios que demuestren que la aplicación clínica de citocinas pro o anti-inflamatorias disminuya la mortalidad ó aumente la sobrevida de los pacientes con Neumonía y sepsis.

III. JUSTIFICACIÓN.

Ya que la neumonía ocupa la primera causa de muerte secundaria a procesos infecciosos y la séptima causa de fallecimiento global; la sepsis ocupa la décima causa mundial de muerte y la neumonía ocupa el primer lugar de infecciones que evocan sepsis, es útil saber que porcentaje de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial internados en el Hospital ABC de observatorio, desarrollaron un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis severa y choque séptico durante su estancia intrahospitalaria. El investigar lo anterior puede modificar la selección pronta de antibióticos apropiados, reducir los días de internamiento, la mortalidad y protocolizar en nuestro medio los criterios internacionalmente aceptados para el tratamiento de

las dos entidades conociendo algunos factores que giran en torno a la presentación y evolución de ambas patologías.

IV. OBJETIVOS

a. Objetivo primario

1. Conocer la incidencia de sepsis, sepsis severa y choque séptico en los pacientes adultos internados en el Hospital ABC de observatorio con neumonía adquirida en la comunidad y neumonía nosocomial.

b. Objetivos secundarios

1. Investigar y comparar la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial, sepsis, sepsis severa, y choque séptico en ambos géneros.

2. Determinar y comparar la tasa de mortalidad de los pacientes con neumonía y sepsis de aquellos con neumonía, sepsis severa y choque séptico

3. Identificar las principales enfermedades asociadas de los pacientes que desarrollaron sepsis severa y choque séptico.

4. Definir las complicaciones intrahospitalarias que presentó el universo de pacientes con neumonía.

5. Obtener una cifra promedio de días de estancia intrahospitalaria.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, descriptivo, comparativo, longitudinal y Observacional.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Población incluida

Se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron y/o egresaron de los servicios de medicina interna, unidad de cuidados intermedios, terapia intensiva, cirugía general, ortopedia y gineco-obstetricia con el diagnóstico de neumonía, a partir de Enero del año 2003 hasta Enero del 2005 con objeto de identificar los casos que desarrollaron sepsis, sepsis severa y choque séptico, así como reconocer la mortalidad y comorbilidades asociadas y las complicaciones intrahospitalarias.

b. Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 15 años que ingresaron o egresaron con neumonía.
2. Internados en los servicios de Medicina Interna, U. de Cuidados intermedios, Terapia Intensiva, Cirugía General, Ortopedia y Gineco-Obstetricia.

c. Criterios de exclusión

1. Pacientes sin evidencia radiológica de neumonía.
2. Pacientes con duda clínica, radiológica o microbiológica de neumonía.
3. Pacientes con procesos infecciosos o no infecciosos pulmonares sin evidencia de neumonía (Ej.: absceso pulmonar, TEP)

VII. VARIABLES

a. Dependientes

Las variables dependientes del estudio son: La Sepsis, Sepsis Severa y El Choque Séptico que se definen a continuación:

Sepsis es un Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a un proceso infeccioso (con cultivos positivos).

Sepsis Severa es la presencia de sepsis mas disfunción de un órgano, hipotensión arterial o signos de hipo perfusión sistémica.

Y Choque Séptico se define como sepsis severa que no responde a terapia con la administración de soluciones intravenosas y requiere de vasopresores o inotropicos para mantener la estabilidad hemodinámica.

b. Independiente

Es la Neumonía que se define como la presencia de fiebre, síntomas respiratorios y/o generales, e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

VIII. RESULTADOS

Se estudiaron 173 pacientes quienes tuvieron diagnóstico de neumonía como indicación principal de ingreso hospitalario, y aquellos quienes durante su internamiento presentaron neumonía nosocomial. De el universo de pacientes hubo 113 hombres (65.32%) y 60 mujeres (34.68), cuyas edades fluctuaron

entre 16 y 99 años con un promedio de 69.8 años en mujeres, 71.3 años en hombres y 69.9 años en ambos géneros.

De los 173 pacientes con neumonía, 79 de ellos (46%) requirieron ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, mientras que 94 (54%) recibieron la atención médica en los diferentes servicios del hospital incluyendo medicina interna, cirugía general, ortopedia y gineco-obstetricia.

La clasificación del índice de severidad pulmonar reportada a través del sistema PORT (Pneumonia Out come Research Team) tuvo la siguiente distribución: Clase I 8 pacientes (4.62%), II 31 pacientes (7.92%), III 26 pacientes 15.03%, IV 39 pacientes (22.54%), V 69 pacientes (39.88%).

Del total de pacientes, 80 (46.24%) tuvieron antecedentes y/o tabaquismo actual en el momento del ingreso, 45 (26.01%) EPOC, 31 (18%) DM, 14 (8.1%) IRC, 17 (9.83%) neoplasias, 26 (15.03%) C.Isquemica, 3 (1.73%) Cirrosis hepática, 12 (6.94%) Alcoholismo, 19 (11%) Cardíaca, 19 (11%) Tomaban Inmunosupresores y 4 (2.3%) Fibrosis Pulmonar. (Tabla I).

Tabla I

DISTRIBUCION DE LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS

Comorbilidad	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Tabaquismo	80	46.24
EPOC	45	26.01
DM	31	18
IRC	14	8.1
Neoplasias	17	9.83
C. Isquemica	26	15.03
Cirrosis hepática	3	1.73
Accidente V. Cerebral	12	6.94
SIDA	2	1.16
Alcoholismo	12	6.94
Cardíaca	19	11
Inmunosupresores	19	11
Fibrosis Pulmonar	4	2.3

Los días de estancia hospitalaria fueron entre 1 y 60, con un promedio de 8.68 días.

Las neumonías adquiridas en la comunidad fueron un total de 163, mientras que las nosocomiales correspondieron a 10, con la siguiente distribución según su localización y asociación a ventilación mecánica:

Neumonía basal derecha en 71 casos (41.04%), neumonía de lóbulo medio en 6 pacientes (3.47%), neumonía de lóbulo superior en 10 ocasiones (5.78%), neumonía basal izquierda en 22 pacientes (12.72%), neumonía de lóbulo superior izquierdo en 1 sólo caso (0.58%), neumonía intersticial en 5 casos (2.89%), neumonía de focos múltiples en 45 personas (26.01%), neumonía nosocomial no asociada a ventilador en 7 casos (4.05%) y neumonía nosocomial asociada a ventilador en 3 pacientes (1.73%). (Ver Tabla II).

De los pacientes con neumonía tanto adquirida en la comunidad como nosocomial, 27 de ellos (15.61%) no desarrollaron SRIS, 85 pacientes hicieron sepsis (49.13%), 40 tuvieron sepsis severa (23.12%), y 21 padecieron choque séptico (12.14%). (Tabla III).

Tabla II

DISTRIBUCION DE LAS NEUMONIAS POR LOCALIZACION Y ASOCIACION A ASISTENCIA MECANICA VENTILATORIA

Neumonías	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)
Neumonía basal derecha	71	41.04
Neumonía de Lóbulo Medio	6	3.47
Neumonía del lóbulo superior derecho	10	5.78
Neumonía basal izquierda	22	12.72
Neumonía del lóbulo superior izquierdo	1	0.58
Neumonía de Focos múltiples	45	26.01
Neumonía Nosocomial No Asociada a Ventilador	7	4.05
Neumonía Nosocomial Asociada a Ventilador	3	1.73
Neumonía Intersticial	5	2.89

Tabla III

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES EN NO SRIS, SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SEPTICO

NO SIRS	27	15.61%
SEPSIS	85	49.13%
SEPSIS SEVERA	40	23.12%
CHOQUE SEPTICO	21	12.14%

El total de hombres que no evocaron un SRIS fue de 13 y en mujeres de 14, los hombres que hicieron sepsis fueron 60 mientras que las mujeres 25, los varones con sepsis severa 28 y las mujeres 12 y choque séptico se detectó en 12 hombres y 9 mujeres. (Tabla IV).

También se analizaron a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad sin SRIS que fueron 25, y con neumonía nosocomial (NNN-AVM) 2 pacientes, pacientes con NAC y sepsis 80 vs. 5 de NNN-AVM, sepsis severa en 38 pacientes con NAC y 2 con NN-AVM, y por último Choque séptico en 20 casos de NAC y 1 con NN-AVM. (Grafica I).

Con respecto a la mortalidad global, hubo 25 defunciones de las cuales 2 se asociaron a sepsis (2.35%), 5 pacientes con sepsis severa (12.5%) y 18 fallecidos con choque séptico (85.71%). (Grafica II).

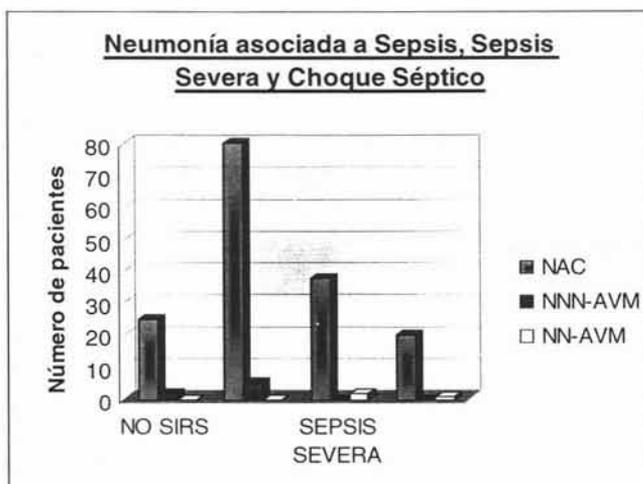
Es importante mencionar que de los 25 pacientes que murieron, 23 de ellos se encontraban en la Unidad de Terapia Intensiva y sólo 2 pacientes internados en la sala general para los pacientes que no requieren cuidados intensivos.

Tabla IV

DISTRIBUCION DE PACIENTES SIN SRIS, CON SEPSIS, SEPSIS SEVERA, Y
CHOQUE SEPTICO DE ACUERDO AL GÉNERO

ESTADO SISTEMICO	MUJERES	HOMBRES
NO SRIS	14	13
SEPSIS	25	60
SEPSIS SEVERA	12	28
CHOQUE SEPTICO	9	12
TOTAL DE PACIENTES	60	113

Gráfica I.



Gráfica II.



En la Tabla V podemos ver que la cantidad de pacientes con diferentes comorbilidades que presentaron sepsis, sepsis severa y choque séptico. En ella se observa que las enfermedad que más se asocian a sepsis son: EPOC (con tabaquismo), mientras que las que mas lo hacen con sepsis severa son la IRC, La Cardiopatía Isquémica, Cirrosis Hepática, e Insuficiencia Cardíaca y el EPOC.

Continuando con la mortalidad obtuvimos la siguiente información: De los 25 pacientes que fallecieron 14 eran hombres y 11 mujeres. 11 de los pacientes tuvieron neumonía de focos múltiples, 12 neumonía basal derecha, sólo 1

neumonía basal izquierda, 1 neumonía nosocomial asociada a ventilador sin reportar defunciones en aquellos pacientes con neumonías de lóbulo medio, lóbulos superiores, neumonía intersticial, y neumonía nosocomial no asociada a ventilador.

En cuanto a la relación de mortalidad con las comorbilidades: 11 pacientes con tabaquismo, 7 con EPOC, 7 con DM, 6 con C.Isquemica , 4 con Neoplasias, 3 recibían inmunosupresores 2 con IRC , 2 con EVC, 2 con Alcoholismo, , 2 con Cardíaca, 2 con Fibrosis Pulmonar y 1 con Cirrosis.

Las principales complicaciones intrahospitalarias que se encontraron son: Derrame Paraneumónico en 5, Insuficiencia Renal Aguda en 5 , TEP en 3, Estado Hiperosmolar en 2 pacientes, bronco aspiración en 2, , Hepatitis toxica en 2, Alteraciones electrolíticas en 1, y Neumotórax en 1.

La Mortalidad asociada con las complicaciones intrahospitalarias se presenta en la Tabla VI.

Uno de los puntos que se analizaron fue el número de antibióticos que fue desde 1 hasta 5, con una media de 3. La mortalidad asociada al número de antibióticos la encontramos en mayor medida con el uso de 3 antibióticos con un total de 11 pacientes fallecidos.

Tabla V

ASOCIACION DE LAS COMORBILIDADES CON SEPSIS, SEPSIS SEVERA, Y CHOQUE SEPTICO

ESTADO SISTEMICO	SEPSIS	SEPSIS SEVERA	CHOQUE SEPTICO	NO SIRS	TOTAL DE PACIENTES
Tabaquismo	40	21	7	12	80
EPOC	23	11	5	6	45
DM	14	8	7	2	31
IRC	5	7	2	0	14
Neoplasias	8	5	3	1	17
C.Isquemica	6	11	7	2	26
Cirrosis	0	2	1	0	3
EVC	5	2	3	2	12
VIH	1	0	1	0	2
OH	3	3	2	4	12
Inmune	8	7	2	2	19
IC	5	11	2	1	19
FPI	2	1	1	0	4

Tabla VI

COMPLICACIONES INTRAHOSPITALARIAS Y MORTALIDAD ASOCIADA

Complicación	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)	Mortalidad
Estado Hiperosmolar	2	1.16%	1 (50%)
bronco aspiración	2	1.16%	1 (50%)
IRA	5	2.9%	2 (40%)
Hepatitis Tóxica	2	1.16%	1 (50%)
Neumotórax	1	0.58%	0
TEP	3	1.73%	1 (33%)
Derrame Paraneumónico	5	2.89%	1 (20%)
FOM	3	1.73%	3 (100%)

IX. DISCUSION

Se hizo una revisión por expedientes, de los pacientes que ingresaron al Hospital ABC con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad, y de aquellos que durante su evolución intrahospitalaria desarrollaron como complicación neumonía nosocomial abarcando el periodo comprendido entre enero del 2003 a enero del 2005.

Identificando una suma total de 173 pacientes, (conscientes de que pueden existir expedientes de pacientes con neumonía y otras entidades patológicas en los cuáles nunca apareció en las notas de ingreso o egreso el diagnóstico de "Neumonía" por lo que no se tomaron en cuenta), se observaron 60 neumonías en mujeres (34.68%) y 113 en hombres (65.32%) con una media de edad en ambos géneros de 69.9 años.

De las 173 neumonías, 163 fueron adquiridas en la comunidad y sólo 10 intrahospitalarias, éstas últimas se asociaron a asistencia mecánica ventilatoria en 3 pacientes (30%) y las no asociadas al ventilador se presentaron en 7 pacientes (70%).

Por su presentación clínica y localización se presentaron: 71 pacientes con Neumonía basal derecha (41.01%), Neumonía de focos múltiples (2 o más focos neumónicos) en 45 pacientes (26.01%), Neumonía basal izquierda en 22 pacientes (12.72%), Neumonía del lóbulo superior derecho en 10 pacientes (5.78%), Neumonía Nosocomial no asociada a ventilador en 7 pacientes (4.05%), Neumonía de Lóbulo medio en 6 pacientes (3.47%) y Neumonía Intersticial en 5 pacientes (2.89%).

Las comorbilidades de los pacientes al ingreso más frecuentes fueron: Tabaquismo en 80 pacientes (46.24%), EPOC en 45 (26.01%), DM tipo 2, en 31 (18%), Cardiopatía Isquémica en 26 (15%), Insuficiencia cardiaca en 19 (11%), Neoplasias sólidas y hematológicas en 17 (9.83%), IRC en 14 (8.1%), Alcoholismo en 12 (6.94%) y EVC en 12 (6.94%).

El PORT que es el Índice de Severidad pulmonar, no es reportado usualmente en las notas de ingreso, y cuando se hace siempre subestima la calificación real. La Escala PORT re-calculada fue de: I en 8 pacientes (4.62%), II en 21 (7.92%), III en 26 (15.03%), IV en 39 (22.54%) y V en 69 pacientes (39.88%) con una mortalidad de 1 paciente en clase III, 2 pacientes en clase IV y 22 pacientes en clase V.

Cabe señalar que de los 39 pacientes en clase IV 26 estaban en piso y 13 en la UCI, y de los 69 pacientes en clase V 12 pacientes recibieron atención en piso y 57 en la UCI.

En Total de los 113 pacientes 94 de ellos (54%) se mantuvieron durante toda su evolución en la sala general de cada servicio (NO UCI), mientras que 79 personas (46%) recibieron atención en algún momento ó en toda su evolución en la UCI.

Otro de los puntos encontrados en el estudio es el uso de antibióticos cuya media fue de 2, siendo los más frecuentemente utilizados: Betalactámicos (Ceftriaxona y carbapenémicos- meropenem) y Fluoroquinolonas (levofloxacina y gatifloxacina), encontrando también que 25 pacientes recibieron antifúngicos de los cuáles el fluconazol fue el más frecuente.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 8.68 días, siendo importante mencionar que no se conoce la mortalidad de los pacientes a 30 días, tiempo que se usa para pronóstico en la escala PORT. Sólo se refiere la morbilidad y mortalidad intrahospitalarias.

Las complicaciones intrahospitalarias asociadas a neumonía y sepsis más frecuentes fueron: Derrame pleural paraneumónico en 5 pacientes (2.89%), Insuficiencia renal aguda en 5 pacientes (2.89%), TEP en 3 pacientes (1.73%), FOM en 3 pacientes (1.73%), bronco aspiración, hepatitis tóxica y estado hiperosmolar en 2 pacientes (1.16%).

El objetivo del estudio que fue determinar la incidencia de sepsis, sepsis severa y choque séptico en pacientes con neumonía internados en el Hospital ABC es el siguiente: 27 pacientes (15.61%), no presentaron un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica asociado a neumonía, 85 pacientes (49.13%) cumplieron criterios de Sepsis, 40 pacientes (23.12%) requirieron de fluido terapia para lograr su estabilidad hemodinámica por Sepsis Severa, y 21 pacientes (12.14%) tuvieron Choque Séptico y necesitaron de amins vasoactivas , durante su evolución.

La tasa de Mortalidad fue del 14.45% con 25 pacientes fallecidos de los cuáles 2 pacientes (2.35%) tuvieron sepsis, 5 pacientes (12.5%) sepsis severa, y 18 pacientes choque séptico (85.71%).

Dentro de este mismo rubro, 14 Hombres y 11 mujeres, 23 defunciones en la UCI, 1 en medicina interna y 1 en Cirugía General, 24 defunciones en pacientes con Neumonías adquiridas en la comunidad y 1 en pacientes con Neumonía Nosocomial.

12 pacientes con NBD, 11 pacientes con NFM, 1 con NBI y 1 con NN-AVM.

Por último las comorbilidades más asociadas a Mortalidad fueron: SIDA (50%), Cirrosis hepática (33%), Neoplasias (24%), Cardiopatía isquémica (23%), DM (22%), EPOC (18%), Tabaquismo (13%).

El Objetivo del estudio se logró establecer obteniendo la información sobre la elevada frecuencia de sepsis en pacientes con neumonía que casi fue del 50%, y del 12% de choque séptico; éstos son los grupos que en un determinado momento pueden ser manejados desde un inicio en la sala general ó en la UCI, no así el paciente con sepsis severa cuya frecuencia fue de 23% y aunque no se determina en el estudio la frecuencia de pacientes que evolucionan de sepsis severa a choque séptico es necesario reconocer que el paciente debe ser evaluado y re-evaluado constantemente ya que la respuesta sistémica a la infección pulmonar está codificada genéticamente, lo que determina que los factores del huésped sean igual o más importantes que la virulencia de los patógenos.

La mortalidad por choque séptico es muy alta, hasta del 85% y eso nos lleva a reafirmar la importancia del manejo inicial de los pacientes, con el cuidado médico en el lugar apropiado de los hospitales decir en la UCI para aquellos que cumplan con indicaciones claras desde el inicio, y para los que su evolución tórpida a pesar del apego al tratamiento según las recomendaciones internacionales dictamine requieran atención médica intensiva.

Es importante conocer los objetivos secundarios del estudio ya que nos arrojan datos interesantes en el análisis sobre la edad, las comorbilidades, las complicaciones, el promedio de días en el hospital y la mortalidad

Podemos Observar que a pesar del apego al inicio temprano de antibióticos de amplio espectro como lo mencionan las guías internacionales la evolución depende de la respuesta individual a la infección pulmonar que puede controlar y "compartamentalizar" ó evocar una cascada de eventos pro ó anti-inflamatorios que culminen en un estado inflamatorio sistémico, disfunción orgánica múltiple y muerte, a pesar de que los recursos humanos, científicos y tecnológicos en ocasiones nos superen.

El Universo de pacientes con Neumonía, admitidos o egresados del Hospital sin el diagnóstico escrito limita la población estudiada. La ausencia de solicitud de cultivos de expectoración en la mayoría de los pacientes condujo a la eliminación del análisis microbiológico, y es otra desventaja del estudio ya que nos impide conocer la flora patógena de nuestros pacientes y del Hospital.

X. CONCLUSIONES

Los pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad, y nosocomial internados en el Hospital ABC del año 2003 al año 2005 tuvieron Sepsis en un 49.13%, Sepsis Severa en un 23.12% y Choque Séptico en un 12.14% de los casos.

La Mortalidad total fue del 14.45%, asociada a Sépsis del 2.35%, a Sépsis Severa del 12.5% y a Choque Séptico del 85.71%. 22 de los 25 pacientes que fallecieron tuvieron Clase PORT V.

Las comorbilidades más asociadas a mortalidad fueron SIDA, Cirrosis Hepática, Cardiopatía Isquémica, Neoplasias, DM, EPOC y Tabaquismo.

Las Complicaciones intrahospitalarias asociadas a Mortalidad más frecuentes fueron Falla Orgánica Múltiple, Insuficiencia Renal Aguda, Tromboembolia Pulmonar, Broncoaspiración y hepatotoxicidad por fármacos.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Harrison, Internal Medicine, Lung Infections-Pneumonia, Ed .16, 2004
2. JT Mcfarlane and D Boldy, 2204 update of BTS pneumonia guidelines: What's New?, Thorax 2004; 59: 364-66.
3. Forest W.Arnold et-al, Hospitalization for CAP, The Pneumonia Severity Index Vs. Clinical Judgment, Chest vol.124, No.1, July 2003.
4. Bartlett JG etal, Practice guidelines for the management of adults with CAP, ATS.Am J Respir Crit Care, Med 2001, 163:1730-1754.
5. Marras TK, GutierrezC et-al, Applying a prediction rule to identify low risk patient with CAP, Chest 2000, 118, 1339-1343-
6. Laura Pimentel, CAP in the emergency department, Apractical approach to diagnosis and management, emerg Med Clin N Am, 21 (2003) 395-420.
7. Bartlett et-al, Practice guidelines for the management of CAP in adults, Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31, 347-82.
8. Gleason PP, The emerging role of atypical pathogens in CAP. Pharmacotherapy 2002; 22:25-115
9. R.Jordá Marcos, et-al, Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave, Arch Bronconeumol 2004; 40 (11) 518-33.
10. I.Alfageme, J.Aspe et-al, Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la NAC, SEPAR, Arch Bronconeumol, 2005; 41 (5): 272-89.
11. Woodhead M.Comunity- AP in Europe: causative pathogens and resistente patterns. Eur Respir J. 2002; 20 Suppl 36: 20-7.
12. Alain Combes, Factors predicting Ventilator associated pneumonia recurrence, Critical Care Medicine, Vol. 31, Number 4, April 2003.
13. Malina Ioanas, Treatment failures in patients with ventilator- associated pneumonia, Infect Dis Clin N Am 17 (2003) 753-771.
14. Dennesen PJ van derven, AJ Resolution of Infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator associated pneumonia Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1371-5.
15. Wunderink RG, Ventilator-associated pneumonia.Failure to respond to antibiotic therapy. Clin Chest Med.1995; 16: 173-93.

16. Michelle A, Beuts, Edward Abraham, CAP and Sepsis, Clin Chest Med 26 (2005) 19-28.
17. Hoyert DL, Arias E Et-al, Deaths: Final data for 1999, National vital statistic reports, Vol 49, No 8, Hyattsville: National center for health statistics 2001.
18. Angus DC, Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. Crit Care, Med 2001; 29(8): 1303-10.
19. Salvo I, The Italian Sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock- intensive care med 1995; 21: 5244-9.
20. Martin GS, The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 Through 2000 N.Engl J Med 2003; 348(16): 1546-54.
21. Levy MM, et-al 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit. Care Med 2003, 31: 1250-6.
22. Lin C-Y, et-al, Mechanical ventilation may increase susceptibility to the development of bacteriemia. Crit. Care Med 2003, 31 (5): 1429-34.
23. Brun-Buisson et-al, Bacteriemia and severe sepsis in adults, a multicenter prospective survey in ICU's and wards of 24 hospitals. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154:617-24.
24. Jonathan Cohen, Diagnosis of infection in sepsis: A evidence- based review, Crit Care Med 2004 Vol 32, No 11.
25. Holmes, Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock. Chest 2003; 124: 1103-15.
26. wunderink PG, Genetics of sepsis and pneumonia. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 384-9.
27. Janec et-al, The Systemic Response to Lung Infection Clin Chest Med 26 (2005) 1-9.
28. Zhang P.Summer, et-al Innate Immunity and pulmonary host defense. Immunol Rev 2000, 173: 39-51.
29. Pierre-Francois Laterre, Severe CAP as a cause of severe sepsis, Data from the PROWESS study, Crit Care Med 2005, Vol 33, No 5: 952-61.
30. James M O'Brien et-al, New Approaches to the treatment of sepsis, Clin Chest Med, 124 (2003): 521-48.

31. Richard K Root, et-al, Multicenter Double blind placebo controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. Crit Care Med 2003 Vol 31, No 2.
32. Bennett IL, et-al, The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections, JAMA 1963; 183: 462-5.
33. Cronin L, et-al, Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and metanalysis. Crit Care Med. 1995; 23: 1430-9.
34. Lefering R, Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. Crit Care Med. 1995; 23: 1294-1303-
35. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: A evidence- based review. Pieme-Yves Bouchud, Crit. Care Med 2004 Vol 32, No 11, 495-512.

En la Tabla V podemos ver que la cantidad de pacientes con diferentes comorbilidades que presentaron sepsis, sepsis severa y choque séptico. En ella se observa que las enfermedades que más se asocian a sepsis son: EPOC (con tabaquismo), mientras que las que más lo hacen con sepsis severa son la IRC, La Cardiopatía Isquémica, Cirrosis Hepática, e Insuficiencia Cardíaca y el EPOC.

Continuando con la mortalidad obtuvimos la siguiente información: De los 25 pacientes que fallecieron 14 eran hombres y 11 mujeres. 11 de los pacientes tuvieron neumonía de focos múltiples, 12 neumonía basal derecha, sólo 1 neumonía basal izquierda, 1 neumonía nosocomial asociada a ventilador sin reportar defunciones en aquellos pacientes con neumonías de lóbulo medio, lóbulos superiores, neumonía intersticial, y neumonía nosocomial no asociada a ventilador.

En cuanto a la relación de mortalidad con las comorbilidades: 11 pacientes con tabaquismo, 7 con EPOC, 7 con DM, 6 con C.Isquémica, 4 con Neoplasias, 3 recibían inmunosupresores 2 con IRC, 2 con EVC, 2 con Alcoholismo, 2 con Cardíaca, 2 con Fibrosis Pulmonar y 1 con Cirrosis.

Las principales complicaciones intrahospitalarias que se encontraron son: Derrame Paraneumónico en 5, Insuficiencia Renal Aguda en 5, TEP en 3,

Estado Hiperosmolar en 2 pacientes, bronco aspiración en 2, , Hepatitis toxica en 2, Alteraciones electrolíticas en 1, y Neumotórax en 1.

La Mortalidad asociada con las complicaciones intrahospitalarias se presenta en la Tabla VI.

Uno de los puntos que se analizaron fue el número de antibióticos que fue desde 1 hasta 5, con una media de 3. La mortalidad asociada al número de antibióticos la encontramos en mayor medida con el uso de 3 antibióticos con un total de 11 pacientes fallecidos.

Tabla V

ASOCIACION DE LAS COMORBILIDADES CON SEPSIS, SEPSIS SEVERA, Y
CHOQUE SEPTICO

ESTADO SISTEMICO	SEPSIS	SEPSIS SEVERA	CHOQUE SEPTICO	NO SIRS	TOTAL DE PACIENTES
Tabaquismo	40	21	7	12	80
EPOC	23	11	5	6	45
DM	14	8	7	2	31
IRC	5	7	2	0	14
Neoplasias	8	5	3	1	17
C.Isquemica	6	11	7	2	26
Cirrosis	0	2	1	0	3
EVC	5	2	3	2	12
VIH	1	0	1	0	2
OH	3	3	2	4	12
Inmune	8	7	2	2	19
IC	5	11	2	1	19
FPI	2	1	1	0	4

Tabla VI

COMPLICACIONES INTRAHOSPITALARIAS Y MORTALIDAD ASOCIADA

Complicación	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes (%)	Mortalidad
Estado Hiperosmolar	2	1.16%	1 (50%)
bronco aspiración	2	1.16%	1 (50%)
IRA	5	2.9%	2 (40%)
Hepatitis Tóxica	2	1.16%	1 (50%)
Neumotórax	1	0.58%	0
TEP	3	1.73%	1 (33%)
Derrame Paraneumónico	5	2.89%	1 (20%)
FOM	3	1.73%	3 (100%)

IX. DISCUSION

Se hizo una revisión por expedientes, de los pacientes que ingresaron al Hospital ABC con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad, y de aquellos que durante su evolución intrahospitalaria desarrollaron como complicación neumonía nosocomial abarcando el periodo comprendido entre enero del 2003 a enero del 2005.

Identificando una suma total de 173 pacientes, (conscientes de que pueden existir expedientes de pacientes con neumonía y otras entidades patológicas en los cuáles nunca apareció en las notas de ingreso o egreso el diagnóstico de "Neumonía" por lo que no se tomaron en cuenta), se observaron 60 neumonías en mujeres (34.68%) y 113 en hombres (65.32%) con una media de edad en ambos géneros de 69.9 años.

De las 173 neumonías, 163 fueron adquiridas en la comunidad y sólo 10 intrahospitalarias, éstas últimas se asociaron a asistencia mecánica ventilatoria en 3 pacientes (30%) y las no asociadas al ventilador se presentaron en 7 pacientes (70%).

Por su presentación clínica y localización se presentaron: 71 pacientes con Neumonía basal derecha (41.01%), Neumonía de focos múltiples (2 o más focos neumónicos) en 45 pacientes (26.01%), Neumonía basal izquierda en 22 pacientes (12.72%), Neumonía del lóbulo superior derecho en 10 pacientes (5.78%), Neumonía Nosocomial no asociada a ventilador en 7 pacientes (4.05%), Neumonía de Lóbulo medio en 6 pacientes (3.47%) y Neumonía Intersticial en 5 pacientes (2.89%).

Las comorbilidades de los pacientes al ingreso más frecuentes fueron: Tabaquismo en 80 pacientes (46.24%), EPOC en 45 (26.01%), DM tipo 2, en 31 (18%), Cardiopatía Isquémica en 26 (15%), Insuficiencia cardiaca en 19 (11%) Neoplasias sólidas y hematológicas en 17 (9.83%), IRC en 14 (8.1%), Alcoholismo en 12 (6.94%) y EVC en 12 (6.94%).

El PORT que es el Índice de Severidad pulmonar, no es reportado usualmente en las notas de ingreso, y cuando se hace siempre subestima la calificación real. La Escala PORT re-calculada fue de: I en 8 pacientes (4.62%), II en 21 (7.92%), III en 26 (15.03%), IV en 39 (22.54%) y V en 69 pacientes (39.88%) con una mortalidad de 1 paciente en clase III, 2 pacientes en clase IV y 22 pacientes en clase V.

Cabe señalar que de los 39 pacientes en clase IV 26 estaban en piso y 13 en la UCI, y de los 69 pacientes en clase V 12 pacientes recibieron atención en piso y 57 en la UCI.

En Total de los 113 pacientes 94 de ellos (54%) se mantuvieron durante toda su evolución en la sala general de cada servicio (NO UCI), mientras que 79 personas (46%) recibieron atención en algún momento ó en toda su evolución en la UCI.

Otro de los puntos encontrados en el estudio es el uso de antibióticos cuya media fue de 2, siendo los más frecuentemente utilizados: Betalactámicos (Ceftriaxona y carbapenémicos- meropenem) y Fluoroquinolonas (levofloxacina y gatifloxacina), encontrando también que 25 pacientes recibieron antifúngicos de los cuáles el fluconazol fue el más frecuente.

El promedio de estancia hospitalaria fue de 8.68 días, siendo importante mencionar que no se conoce la mortalidad de los pacientes a 30 días, tiempo que se usa para pronóstico en la escala PORT. Sólo se refiere la morbilidad y mortalidad intrahospitalarias.

Las complicaciones intrahospitalarias asociadas a neumonía y sepsis más frecuentes fueron: Derrame pleural paraneumónico en 5 pacientes (2.89%), Insuficiencia renal aguda en 5 pacientes (2.89%), TEP en 3 pacientes (1.73%), FOM en 3 pacientes (1.73%), bronco aspiración, hepatitis tóxica y estado hiperosmolar en 2 pacientes (1.16%).

El objetivo del estudio que fue determinar la incidencia de sepsis, sepsis severa y choque séptico en pacientes con neumonía internados en el Hospital ABC es el siguiente: 27 pacientes (15.61%), no presentaron un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica asociado a neumonía, 85 pacientes (49.13%) cumplieron criterios de Sepsis, 40 pacientes (23.12%) requirieron de fluido terapia para lograr su estabilidad hemodinámica por Sepsis Severa, y 21 pacientes (12.14%) tuvieron Choque Séptico y necesitaron de amins vasoactivas , durante su evolución.

La tasa de Mortalidad fue del 14.45% con 25 pacientes fallecidos de los cuáles 2 pacientes (2.35%) tuvieron sepsis, 5 pacientes (12.5%) sepsis severa, y 18 pacientes choque séptico (85.71%).

Dentro de este mismo rubro, 14 Hombres y 11 mujeres, 23 defunciones en la UCI, 1 en medicina interna y 1 en Cirugía General, 24 defunciones en pacientes con Neumonías adquiridas en la comunidad y 1 en pacientes con Neumonía Nosocomial.

12 pacientes con NBD, 11 pacientes con NFM, 1 con NBI y 1 con NN-AVM.

Por último las comorbilidades más asociadas a Mortalidad fueron: SIDA (50%), Cirrosis hepática (33%), Neoplasias (24%), Cardiopatía isquémica (23%), DM (22%), EPOC (18%), Tabaquismo (13%).

El Objetivo del estudio se logró establecer obteniendo la información sobre la elevada frecuencia de sepsis en pacientes con neumonía que casi fue del 50%, y del 12% de choque séptico; éstos son los grupos que en un determinado momento pueden ser manejados desde un inicio en la sala general ó en la UCI, no así el paciente con sepsis severa cuya frecuencia fue de 23% y aunque no se determina en el estudio la frecuencia de pacientes que evolucionan de sepsis severa a choque séptico es necesario reconocer que el paciente debe ser evaluado y re-evaluado constantemente ya que la respuesta sistémica a la infección pulmonar está codificada genéticamente, lo que determina que los factores del huésped sean igual o más importantes que la virulencia de los patógenos.

La mortalidad por choque séptico es muy alta, hasta del 85% y eso nos lleva a reafirmar la importancia del manejo inicial de los pacientes, con el cuidado médico en el lugar apropiado del hospitales decir en la UCI para aquellos que cumplan con indicaciones claras desde el inicio, y para los que su evolución tórpida a pesar del apego al tratamiento según las recomendaciones internacionales dictamine requieran atención médica intensiva.

Es importante conocer los objetivos secundarios del estudio ya que nos arrojan datos interesantes en el análisis sobre la edad, las comorbilidades, las complicaciones, el promedio de días en el hospital y la mortalidad

Podemos Observar que a pesar del apego al inicio temprano de antibióticos de amplio espectro como lo mencionan las guías internacionales la evolución depende de la respuesta individual a la infección pulmonar que puede controlar y "compartimentalizar" ó evocar una cascada de eventos pro ó anti-inflamatorios que culminen en un estado inflamatorio sistémico, disfunción orgánica múltiple y muerte, a pesar de que los recursos humanos, científicos y tecnológicos en ocasiones nos superen.

El Universo de pacientes con Neumonía, admitidos o egresados del Hospital sin el diagnóstico escrito limita la población estudiada. La ausencia de solicitud de cultivos de expectoración en la mayoría de los pacientes condujo a la eliminación del análisis microbiológico, y es otra desventaja del estudio ya que nos impide conocer la flora patógena de nuestros pacientes y del Hospital.

X. CONCLUSIONES

Los pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad, y nosocomial internados en el Hospital ABC del año 2003 al año 2005 tuvieron Sepsis en un 49.13%, Sepsis Severa en un 23.12% y Choque Séptico en un 12.14% de los casos.

La Mortalidad total fue del 14.45%, asociada a Sépsis del 2.35%, a Sépsis Severa del 12.5% y a Choque Séptico del 85.71%. 22 de los 25 pacientes que fallecieron tuvieron Clase PORT V.

Las comorbilidades más asociadas a mortalidad fueron SIDA, Cirrosis Hepática, Cardiopatía Isquémica, Neoplasias, DM, EPOC y Tabaquismo.

Las Complicaciones intrahospitalarias asociadas a Mortalidad más frecuentes fueron Falla Orgánica Múltiple, Insuficiencia Renal Aguda, Tromboembolia Pulmonar, Broncoaspiración y hepatotoxicidad por fármacos.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Harrison, Internal Medicine, Lung Infections-Pneumonia, Ed .16, 2004
2. JT Mcfarlane and D Boldy, 2204 update of BTS pneumonia guidelines: What's New?, Thorax 2004; 59: 364-66.
3. Forest W.Arnold et-al, Hospitalization for CAP, The Pneumonia Severity Index Vs. Clinical Judgment, Chest vol.124, No.1, July 2003.
4. Bartlett JG etal, Practice guidelines for the management of adults with CAP, ATS.Am J Respir Crit Care, Med 2001, 163:1730-1754.
5. Marras TK, GutierrezC et-al, Applying a prediction rule to identify low risk patient with CAP, Chest 2000, 118, 1339-1343-
6. Laura Pimentel, CAP in the emergency department, Apractical approach to diagnosis and management, emerg Med Clin N Am, 21 (2003) 395-420.
7. Bartlett et-al, Practice guidelines for the management of CAP in adults, Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31, 347-82.
8. Gleason PP, The emerging role of atypical pathogens in CAP. Pharmacotherapy 2002; 22:25-115
9. R.Jordá Marcos, et-al, Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave, Arch Bronconeumol 2004; 40 (11) 518-33.
10. I.Alfageme, J.Aspa et-al, Normativas para el diagnóstico y tratamiento de la NAC, SEPAR, Arch Bronconeumol, 2005; 41 (5): 272-89.
11. Woodhead M.Community- AP in Europe: causative pathogens and resistente patterns. Eur Respir J. 2002; 20 Suppl 36: 20-7.
12. Alain Combes, Factors predicting Ventilator associated pneumonia recurrence, Critical Care Medicine, Vol. 31, Number 4, April 2003.
13. Malina Ioanas, Treatment failures in patients with ventilator- associated pneumonia, Infect Dis Clin N Am 17 (2003) 753-771.
14. Dennesen PJ van derven, AJ Resolution of Infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator associated pneumonia Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 1371-5.
15. Wunderink RG, Ventilator-associated pneumonia.Failure to respond to antibiotic therapy. Clin Chest Med.1995; 16: 173-93.

16. Michelle A, Beuts, Edward Abraham, CAP and Sepsis, Clin Chest Med 26 (2005) 19-28.
17. Hoyert DL, Arias E Et-al, Deaths: Final data for 1999, National vital statistic reports, Vol 49, No 8, Hyattsville: National center for health statistics 2001.
18. Angus DC, Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. Crit Care, Med 2001; 29(8): 1303-10.
19. Salvo I, The Italian Sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock- intensive care med 1995; 21: 5244-9.
20. Martin GS, The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 Through 2000 N.Engl J Med 2003; 348(16): 1546-54.
21. Levy MM, et-al 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit. Care Med 2003, 31: 1250-6.
22. Lin C-Y, et-al, Mechanical ventilation may increase susceptibility to the development of bacteriemia. Crit. Care Med 2003, 31 (5): 1429-34.
23. Brun-Buisson et-al, Bacteriemia and severe sepsis in adults, a multicenter prospective survey in ICU's and wards of 24 hospitals. Am J Resp Crit Care Med 1996; 154:617-24.
24. Jonathan Cohen, Diagnosis of infection in sepsis: A evidence- based review, Crit Care Med 2004 Vol 32, No 11.
25. Holmes, Genetic polymorphisms in sepsis and septic shock. Chest 2003; 124: 1103-15.
26. wunderink PG, Genetics of sepsis and pneumonia. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 384-9.
27. Janec et-al, The Systemic Response to Lung Infection Clin Chest Med 26 (2005) 1-9.
28. Zhang P.Summer, et-al Innate Immunity and pulmonary host defense. Immunol Rev 2000, 173: 39-51.
29. Pierre-Francois Laterre, Severe CAP as a cause of severe sepsis, Data from the PROWESS study, Crit Care Med 2005, Vol 33, No 5: 952-61.
30. James M O'Brien et-al, New Approaches to the treatment of sepsis, Clin Chest Med, 124 (2003): 521-48.

31. Richard K Root, et-al, Multicenter Double blind placebo controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. Crit Care Med 2003 Vol 31, No 2.
32. Bennett IL, et-al, The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections, JAMA 1963; 183: 462-5.
33. Cronin L, et-al, Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and metaanalysis. Crit Care Med. 1995; 23: 1430-9.
34. Lefering R, Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. Crit Care Med. 1995; 23: 1294-1303-
35. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: A evidence- based review. Pieme-Yves Bouchud, Crit. Care Med 2004 Vol 32, No 11, 495-512.