



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

“SEPSIS CORRELACIONADA CON HIPOALBUMINEMIA EN PACIENTES ADULTOS
HOSPITALIZADOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA
DR. CHRISTIAN ARIEL RAVELO RUÍZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DEL CURSO
DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

TUTORES DE TESIS
DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA
DR. MIGUEL MARQUEZ SAUCEDO

2007



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.

**SEPSIS CORRELACIONADA A HIPOALBUMINEMIA EN PACIENTES ADULTOS
HOSPITALIZADOS EN CON NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD**

Dr. Christian Ariel Ravelo Ruíz.

Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo

Titular del Curso de la Especialidad
de Medicina Interna.

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Dirección de Educación e Investigación de la
Secretaría de Salud del Distrito Federal

Vo. Bo.
Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra

Director de Tesis
Jefe de Enseñanza e Investigación
del Hospital General de Ticomán.

Vo. Bo.
Dr. Miguel Márquez Saucedo

Cotutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
del Hospital General Xoco.

DEDICATORIA

A Dios, por su infinita bondad y permitirme llegar hasta el punto cumbre de mi vida.

A mis padres, a quienes les debo todo lo que ellos anhelaron que fuera.

A mi madre por ayudarme a forjarme como el hombre que soy, por ayudarme a levantarme cuantas veces tropecé en el camino.

A mi padre por hacerme entender que los éxitos y los sueños se logran con el trabajo y el esfuerzo constante a través de la superación y la humildad.

A mis hermanos, por compartir conmigo una infancia y una vida feliz, por los grandes momentos que juntos pasamos y que nunca olvidaré.

A todos mis compañeros y amigos que durante esta travesía compartimos los mejores momentos de nuestras vidas. En especial a ti Verna por estar conmigo en los momentos más difíciles de mi vida. A ti Paty por mostrarme que el compañerismo y el apoyo mutuo siempre son importantes dentro de nuestra vida profesional.

A todos los doctores que durante esta aventura conocí y que antes que otra cosa fueron mis guías y mis consejeros, por brindarme sus conocimientos, su sabiduría pero sobre todo por su apoyo incondicional y su amistad. A usted Doctor Navarro por enseñarme que la medicina es un arte y una pasión que se lleva en el corazón. Doctor Feintuch por enseñarme que la humildad que debe llevar el médico siempre debe ir primero que el conocimiento.

*Señor, concédeme la fuerza para cambiar lo que es posible cambiar,
serenidad y tu paciencia infinita para aceptar lo que no puedo cambiar y
sabiduría para discernir la diferencia.*

Índice



Resumen	
Español	8
Inglés	9
Introducción	10
Marco teórico	11
Capítulo 1. Sepsis	11
1. Introducción	
2. Epidemiología	
3. Etiología	
4. Fisiopatología	
5. Cuadro clínico	
6. Diagnóstico	
7. Pronóstico	
8. Tratamiento	
Capítulo 2. Hipoalbuminemia	22
1. Introducción	
2. Estructura de la albúmina	
3. Metabolismo de la albúmina	
4. Fisiología de la albúmina	
5. Albúmina y enfermedades críticas	
6. Valor pronóstico de la albúmina	
Capítulo 3. Neumonía adquirida de la comunidad	31
1. Introducción	
2. Epidemiología	
3. Microbiología	
4. Cuadro clínico	
5. Diagnóstico	
6. Pronóstico	
7. Tratamiento	

Planteamiento del problema	39
Pregunta de investigación	40
Justificación	41
Hipótesis	42
Objetivos	43
Materiales y métodos	44
Diseño metodológico	
Variables	44
Conceptual	
Operativa	
Selección de la muestra	45
Tipo de muestreo	
Criterios	45
De inclusión	
No inclusión	
De exclusión	
Cálculo del tamaño de la muestra	46
Instrumento de recolección de datos	47
Plan de análisis estadístico	48
Coeficiente de determinación	
Sustitución de los datos	
Hoja de consentimiento informado	49
Resultados	50
Conclusiones	64
Tablas y Anexos	65
Bibliografía	74

RESUMEN

SEPSIS CORRELACIONADA A HIPOALBUMINEMIA EN PACIENTES ADULTOS HOSPITALIZADOS CON NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD.

Introducción: La sepsis se ha convertido en una causa común de morbimortalidad en unidades hospitalarias cuya incidencia ha ido en aumento asociado a comorbilidades, destacándose de entre éstos la diabetes mellitus, insuficiencia renal y actualmente a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se desconoce la correlación entre sepsis e hipoalbuminemia secundaria a neumonía adquirida de la comunidad (NAC).

Objetivo: Determinar la correlación entre sepsis e hipoalbuminemia en pacientes adultos hospitalizados con neumonía adquirida de la comunidad (NAC) en el Hospital General de Xoco.

Material y Métodos: Estudio prospectivo descriptivo analítico. Ingresan 34 hombres y 20 mujeres con un promedio de edad de 57 ± 36 años, y padecimientos comórbidos como diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardiaca, hepática, neoplasias, VIH, entre otras; se emplearon criterios establecidos para sepsis por American College of Physician (ACP), y de NAC por la Asociación Americana de Tórax (ATS). Se aplicó el índice de severidad de neumonía y se realiza determinaciones de albúmina sérica a su ingreso; y posterior seguimiento durante 14 días. Aquellos que desarrollaron sepsis se utilizaron los coeficientes de determinación y Rho de Spearman; los datos obtenidos fueron representados mediante gráficas de sectores de barras y cuadros sinópticos explicativos.

Resultados: Del total, 22 pacientes (40.74%) presentaban enfermedades crónicas; de los como: Insuficiencia Renal Crónica 14, Enfermedad Vascular Cerebral 3, Insuficiencia cardiaca 2, Insuficiencia hepática y neoplasias 1 respectivamente. 50 pacientes detectados con más de 2 padecimientos: 16 con Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica 12, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 11, Asma 1, 10 con infección por el VIH. Los grupos de edad más afectados fueron: 71 hasta 90 años. Las clases de severidad en la población de estudio fueron: Clase I, 12 pacientes (22.22%); Clase II, 3 (5.55%); Clase III, 6 (11.12%); Clase IV, 22 (40.74%) y Clase V, 11 pacientes (20.37%). La mortalidad observada fue en 20 pacientes (37.04%), 60% hombres y 40% mujeres; los grupos de edad más afectados fueron de 81 a 90 años (7 casos (35%)), 4 casos de 41 a 50 años (20%). Las clases con mayor mortalidad fueron: IV y V (50% y 35%). El cifrado promedio de albúmina fue 2.142 g/dl (rango 0.5 a 3.3 g/dl). Se determinó correlación de Spearman ($r=0.030$) y con un coeficiente de determinación ($r^2=0.0009$) para la albúmina y los pacientes que desarrollaron sepsis.

Conclusiones: No se demostró correlación significativa entre el grado de hipoalbuminemia y el desarrollo de sepsis en pacientes hospitalizados con NAC.

SUMMARY

SEPSIS CORRELATED TO HIPOALBUMINEMIA IN ADULT PATIENTS HOSPITALIZED WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Background: The sepsis has turned into a common cause of morbimortality into hospitals which incidence associate has been on the increase to comorbidities, standing out of between these diabetes mellitus, chronic failure renal and at present to the infection for the human of immunodeficiency virus (HIV). The interrelation between sepsis and hipoalbuminemia due to community-acquired pneumonia (CAP) it does not know.

Objective: Determine the correlation between sepsis and hipoalbuminemia in adult patients hospitalized with community-acquired pneumonia (CAP) in the General Hospital of Xoco.

Design: Cross sectional analytic study. 34 men and 20 women they are included with an average of age of 57 ± 36 years, and comorbid such as mellitus diabetes, stroke, heart and hepatic failure, neoplasias, HIV, between others; criteria were used established for sepsis by American College of Physician (ACP), and of CAP by the American Association of Thorax (ATS). There was applied the index of severity of pneumonia and determinations of serum albumin they are realized to his revenue; and later pursuit for 14 days. Those that they developed sepsis used the coefficients of determination and Rho de Spearman; the obtained information was represented by graphs of sectors of bars and synoptic explanatory pictures.

Results: Of the whole, 22 patients (40.74 %) were presenting chronic illnesses; of them as: Renal Chronic failure 14, stroke 3, Heart failure 2, hepatic Insufficiency and neoplasias 1 respectively. 50 patients detected with more than 2 illnesses: 16 with Diabetes mellitus type 2, Arterial Systemic Hypertension 12, neumopathy obstructive chronic (NOC) 11, Asthma 1, 10 with infection for the HIV. The most affected groups of age were: 71 up to 90 years. The classes of severity in the population of study were: Class I, 12 patients (22.22%); Class II, 3 (5.55%); Class III, 6 (11.12%); Class IV, 22 (40.74%) and Class V, 11 patients (20.37 %). The observed mortality was in 20 patients (37.04%), 60% a men and 40% women; the most affected groups of age were 81 to 90 years (7 cases (35 %)), 4 cases from 41 to 50 years (20 %). The classes with major mortality were: The IV and Vth (50% and 35%). The average coding of albumin was 2.142 g/dl (status 0.5 to 3.3 g/dl) Interrelation of Spearman was determinated ($r=0.030$) and with a coefficient of determination ($r^2= 0.0009$) for the albumin and the patients who developed sepsis.

Conclusions: A significant interrelation was not demonstrated between the grade of hipoalbuminemia and the development of sepsis in patients hospitalized with Acquired Pneumonia of the Community.



INTRODUCCIÓN

La sepsis es una patología muy frecuente, cuya incidencia está en aumento; presenta una alta mortalidad. Aún considerada como causa habitual de muerte en los pacientes críticos, en los Estados Unidos, 750.000 personas por año desarrollan sepsis y más de 210.000 de ellos mueren, provocando tantas muertes como el infarto agudo de miocardio¹.

Es muy probable que en América Latina, en donde el hambre y su secuela de desnutrición sean el principal problema de salud, la sepsis tenga aún más jerarquía. Sin embargo, esta situación no es frecuentemente reconocida por la población, los gobiernos y los propios médicos. Incluso, los avances científicos no son trasladados adecuadamente a la práctica médica.

Pese al avance en el conocimiento de la fisiopatología, y de los factores y situaciones que conllevan al desarrollo de la misma; aún existe un gran desconocimiento en todos aquellos factores que en un momento dado en la evolución clínica de los pacientes hospitalizados, pueden influir en el desarrollo de la misma.

En el caso de los niveles séricos de albúmina; en donde aún se desconoce exactamente el papel que juega en las enfermedades críticas² si se sabe con certeza que si relación es inversamente proporcional a mayor riesgo de gravedad por la posible disfunción de un órgano afectado³.

A pesar de las investigaciones extensas, la sepsis aún continúa siendo un padecimiento común y letal. Siendo la décima causa de la muerte en general en los Estados Unidos⁴ cuenta y una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos (ICUs).⁴ En donde las tasas de mortalidad recorren del 30 % al 70 %.¹



MARCO TEORICO

CAPITULO 1. SEPSIS

INTRODUCCIÓN

La agresión al organismo humano por cualquier noxa externa (incluyendo infección y trauma por ejemplo), origina como respuesta, la activación de mecanismos inmunológicos defensores, tendientes a limitar los daños y restablecer la Homeostasis.

El conjunto de éstos mecanismos constituye lo que se conoce con el nombre de "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica" (SIRS, por sus siglas en inglés).

En el caso particular de una Infección importante, la respuesta en cuestión, es dada por la primera línea defensiva de componentes inmunológicos que son atacados por el agresor bacteriano gram negativos o positivos y sus endo o exotoxinas. Esta línea, está constituida por el Sistema Reticuloendotelial Monocito/Macrófago (SRE), leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, los que responden al estímulo con la producción de un gran espectro de mediadores endógenos inflamatorios (citocinas) los que, dependiendo de su actividad y dirección tendrán los efectos benéficos esperados de destruir a las bacterias y reparar los daños.^{4,7,21,23,29}

Sin embargo y desafortunadamente, ésta respuesta de mediadores se establece, y es lo más frecuente, de manera exagerada y no controlada y termina por la reversión, autoagresión y lesión, principalmente a los endotelios vasculares alterando su funcionalidad, produciendo vasodilatación y modificando su permeabilidad, tanto en los endotelios locales, como (lo que es grave), en los lejanos, de una manera generalizada (SIRS).

Ante esta situación coyuntural, el organismo está demostrando que no es un simple hospedero pasivo, cuyos tejidos están siendo lesionados por las bacterias invasoras, sino que él mismo, es un activo participante en éste proceso agresivo, con la producción de citocinas proinflamatorias y de una alteración inmunológica que se intensifica progresivamente, creando un estado de desorden metabólico que no puede controlar y que se revierte contra si mismo, conduciéndolo a la Disfunción Orgánica Múltiple (DOM) y finalmente a la Falla Orgánica Múltiple (FOM).^{5,6,7}

EPIDEMIOLOGÍA

En 1990, el CDC realizó uno de los principales estudios epidemiológicos sobre pacientes con sepsis, encontrando que la incidencia de "septicemia" había aumentado en Estados Unidos entre 1979 y 1987 desde 73,6 hasta 175,9 por 100.000 (habitantes y año), un aumento del 99%.^{1,4} El aumento de incidencia fue aún mayor en las personas de más de 65 años: de 326,3 a 854,7 por 100.000 (un 162%). A pesar de que en este periodo de tiempo la mortalidad de los pacientes con "septicemia" disminuyó desde el 31% hasta el 25,3%, la tasa de mortalidad aumentó, de 22,8 a 44,5 por 100.000 habitantes y año; el riesgo relativo de morir durante la hospitalización de los pacientes con "septicemia" con respecto a los enfermos hospitalizados por otro motivo fue de 8,6 (IC 95%: 8,14-9,09), lo que atestigua que se trata de una de las enfermedades más letales. Una nota editorial discutía los factores que pueden explicar el aumento de la incidencia de septicemia, destacando el aumento de la población expuesta y el mayor uso de dispositivos invasivos como algunas de las principales razones, junto con una mayor capacidad de los médicos para diagnosticar esta enfermedad.

El término “septicemia” fue desaconsejado en la conferencia de consenso de 1991,^{3,4} y ha caído en desuso, aunque aún se mantiene en la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9-CM);³ se refiere a la presencia de microorganismos patógenos o sus toxinas en la sangre, junto con una afectación sistémica atribuida a la infección, que puede incluir tanto los datos clínicos de SRIS (sepsis) como la disfunción aguda de órganos (sepsis grave) o el choque séptico, por lo que es un término impreciso, que incluiría pacientes con o sin bacteriemia en cualquiera de los tres estadios de la sepsis, pero dejaría fuera un número indeterminado de sepsis sin bacteriemia, y no tiene correspondencia exacta con ninguna de las categorías de uso actual.

La relación entre bacteriemia y sepsis grave merece mención especial: se produce sepsis grave en uno de cada cuatro episodios de bacteriemia,⁴ y a la inversa, se documenta bacteriemia en el 25% de los casos de sepsis grave.^{5 - 7} La frecuencia de bacteriemia aumenta en cada uno de los estadios de la sepsis.⁸ Mientras que la mortalidad de bacteriemia y de sepsis grave por separado sería de alrededor del 25%, la de la sepsis grave bacteriémica sería superior al 50%.⁹ La bacteriemia, como otras infecciones, presenta un espectro de gravedad muy variable, y su presencia no resulta un criterio adecuado para clasificar a los pacientes con sepsis.

En nuestro país no se cuentan con estadísticas de la incidencia y mortalidad asociada a sepsis debido a que no se diagnostica y por lo tanto no se reporta en las estadísticas hospitalarias y en los certificados de defunción. Por este motivo se tienen que consultar los registros de grandes estudios epidemiológicos de los Estados Unidos (EUA) y de Europa para conocer el impacto que tiene la sepsis en la salud pública. El incremento en el número de enfermos con sepsis es secundario a una mayor expectativa de vida, al empleo con mas frecuencia de quimioterapia, radioterapia e inmunosupresión y a la cada vez mayor incidencia y prevalencia de enfermedades que condicionan inmunodepresión como la diabetes mellitus e insuficiencia renal.^{8,9}

FISIOPATOLOGÍA

El sustrato inmunológico de la sepsis es una compleja interacción entre los microorganismos infectantes, sus productos y la respuesta inmune del huésped. La respuesta inmune se divide en innata y adaptativa. La inmunidad innata filogenéticamente es primitiva por lo que la comparten vegetales y animales. Es mediada por monocitos, macrófagos y células dendríticas.

Se caracteriza por ser de respuesta rápida, actúa directamente sobre el patógeno sin necesidad de selección o maduración celular, no tiene memoria y es fundamental en la génesis de la sepsis y el choque séptico. La respuesta inmune adaptativa se caracteriza por la selección clonal de linfocitos antígeno-específicos, es tardía, tiene memoria, da protección prolongada y no participa en la génesis de la sepsis y el choque séptico. La función de la inmunidad innata es el reconocimiento de constituyentes microbianos, lo que desencadena una respuesta celular y humoral caracterizada por activación de neutrófilos, células endoteliales, monocitos-macrófagos y la síntesis de citocinas pro-inflamatorias¹¹⁻¹³

La activación de la inmunidad innata es inducida por productos bacterianos como: lipopolisacáridos, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas, DNA, glicolípidos, fragmentos de pared celular y lipoarabinomanan que en conjunto reciben el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos que interactúan con los receptores Toll. Los receptores Toll se describieron inicialmente en la mosca *Drosophila melanogaster*; son una familia de proteínas transmembrana con

un dominio extracelular caracterizado por repeticiones de leucina y un dominio intracelular homólogo al receptor de la IL-1. En el hombre y por su semejanza a los de *Drosophila* se denominan receptores semejantes a Toll (en inglés Tolllike receptors, TLR). Se han descrito hasta el momento 10 en el hombre y cada uno de éstos tiene diferente localización celular y afinidad por patrones moleculares asociados a patógenos.¹⁴

TLR 1-2: Peptidoglicanos de bacterias Gram positivas.

TLR 3: Virus RNA.

TLR 4: Lipopolisacárido de bacterias Gram negativas.

TLR 5: Flagelina bacteriana.

TLR 6-2: Lipopéptidos y peptidoglicanos derivados de *Mycoplasma*.

TLR 7: Componentes antivirales pequeños.

TLR 9: DNA bacteriano.

Los receptores semejantes a Toll una vez estimulados interaccionan con varios receptores de membrana e inician una cascada molecular intracelular que lleva a la activación de factores de transcripción citoplásmicos. De éstos, el complejo del Factor Nuclear κ B (FN κ B) es fundamental, pues es el activador de genes que regulan la síntesis de mediadores proinflamatorios y moléculas afines que son la piedra angular de la etiopatogenia de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección.

El FN κ B es un heterodímero citosólico que está constituido por dos subunidades proteicas denominadas p65 y p50 aunque también se han descrito otras como Rel, Rel B, v Rel y p52. En condiciones de reposo se encuentra inactivado por su inhibidor específico I κ B que está constituido por las proteínas I κ B alfa, I κ B beta, I κ B gamma, p105 y vCL3. Al desligarse de su inhibidor por la acción del complejo TRAF-6/TAK-1/TAB 1-2 trasloca al núcleo y además de activar genes de respuesta inflamatoria lo hace del gen que sintetiza I κ B, evento de gran importancia pues inicia el asa y autorregulación negativa que bloquea la cascada molecular de la síntesis de citocinas una vez erradicada la infección.¹⁴

El proceso inflamatorio mediado por la liberación de citocinas una vez activada la inmunidad innata produce modificaciones importantes en la coagulación, el endotelio y la respuesta inflamatoria, lo que constituye la tríada que induce daño tisular durante la sepsis.

ENDOTELIO

El endotelio está constituido por células que recubren el interior de los vasos sanguíneos y conforman la interfase entre sangre y tejidos. La superficie total de esta población celular es de aproximadamente 1,000 m². Las células endoteliales no solamente funcionan como recubrimiento sino que tienen funciones biológicas fundamentales como son:¹⁵

- Modulación de la coagulación.
- Regulación del flujo microvascular.
- Expresión de moléculas de adhesión.
- Regulación de la migración de células a los tejidos.
- Modulación del tono vascular.

De las anteriores, la modulación de la coagulación es función fundamental ya que ejerce una clara tendencia anticoagulante, la cual tiene como finalidad el mantener el flujo microvascular, que se realiza a través de los siguientes mecanismos:¹⁶

1. Expresión de trombomodulina, la cual tiene como función la fijación de la trombina, así como el incremento de la afinidad de ésta a la proteína C. Una vez activada la proteína C por trombomodulina y unida a su cofactor (proteína S) inactiva catalíticamente a los factores V y VIII.
2. A través de proteoglicanos como el heparán sulfato que se encuentra en la superficie endotelial, se potencia la acción de inhibidores de coagulación como son la antitrombina III (ATIII) y el inhibidor del factor tisular.
3. Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno.
4. Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prostaciclina y óxido nítrico.
5. Expresión de difosfatasa de adenosina la cual hidroliza el difosfato de adenosina que es un agonista plaquetario.
6. En condiciones fisiológicas no expresa en su superficie moléculas de adhesión.
7. Regulación del tono arteriolar y del flujo de la microcirculación a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

La activación de las células endoteliales es primordial fundamental en la patogénesis de la sepsis ya que una vez que son activadas por endotoxinas y/o citocinas, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados por factor VIIIa, IXa y trombina. Una vez activados inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión.^{17,18}

Asociado a este proceso, las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato, hay incremento en la síntesis del FT, el cual impide la activación de la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la ATIII, que aunado a la activación de la vía extrínseca del factor tisular, modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante. Esto modifica de manera significativa la microcirculación. Las células endoteliales una vez activadas amplifican la respuesta inflamatoria y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.¹⁹⁻²²

Una vez que se inicia la cascada infección-inflamación-coagulopatía mal funcionamiento endotelial, las células endoteliales al estimularse, producen en su superficie moléculas de adhesión dentro de las que destacan: P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular y molécula de adhesión vascular.¹ Los leucocitos interactúan con la célula endotelial y se inicia el proceso de marginación, adhesión, rolamiento y transmigración, que tiene como finalidad la protección tisular, pero se vuelve nocivo dado que los polimorfonucleares activados liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que amplifican el daño tisular y endotelial. Los mecanismos de daño endotelial están íntimamente relacionados al proceso inflamatorio en la forma siguiente:²³⁻²⁸

1. Los polimorfonucleares activados se adhieren a las células endoteliales vía moléculas de adhesión, producen lesión celular a través de radicales libres y enzimas proteolíticas como la elastasa. Se ha demostrado en modelos experimentales que el FNT α , potencia la acción tóxica de los polimorfonucleares. Este mecanismo de daño es importante en el paciente con sepsis, dado que productos de degranulación de neutrófilos como son la

elastasa y la lactoferrina incrementan sus niveles en presencia de FNT alfa y están asociados a mal pronóstico.

2. Las citocinas principalmente el FNT α y la IL-6 inducen apoptosis de las células endoteliales.
3. Linfocitos T citotóxicos y células naturales asesinas activadas por citocinas lesionan el endotelio vascular.
4. El mecanismo de isquemia-reperfusión a través de sus mediadores como son: citocinas, complemento, neutrófilos y moléculas de adhesión, disminuyen los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis, además de amplificar la respuesta inflamatoria local.
5. La proteína C reactiva durante la fase aguda estimulado por IL-6 y usando como cofactor a la fosfolipasa A2 que es una enzima secretada por el endotelio dañado, activa el complemento. Los productos del complemento activado a nivel endotelial amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la síntesis de factor tisular.

COAGULACIÓN

La respuesta inflamatoria que se presenta en sepsis altera el equilibrio procoagulante-anticoagulante y las propiedades profibrinolíticas y anticoagulantes del endotelio vascular a antifibrinolíticas y procoagulantes.²⁹

La activación de la coagulación en sepsis grave es de etiología multifactorial y la inducción de la expresión del factor tisular a nivel endotelial por la endotoxina es fundamental. Una vez expresado el factor tisular se activa la coagulación y la generación de trombina.³⁰ La trombina es una molécula de compleja actividad dado que además de su acción procoagulante tiene las siguientes funciones:

- Induce la proliferación celular mediante la estimulación de mitógenos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante β .
- Amplifica la respuesta inflamatoria a través de la mediación de la expresión de moléculas de adhesión y ser quimiotáctica directa para polimorfonucleares, los cuales a nivel tisular acentúan la lesión por la liberación de enzimas proteolíticas como la elastasa, la cual entre otras funciones tiene la capacidad de inactivar al inhibidor de antitrombina III.

La trombina se une a la trombomodulina que es una de las proteínas inhibidoras del estado procoagulable en la microcirculación. Esta interacción bloquea la unión del fibrinógeno, plaquetas y factor V a la trombomodulina y a su vez el complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C. La proteína C activada (PCA) debe disociarse de su receptor para interactuar con la proteína S y funcionar como anticoagulante inactivando al factor Va.

El número de moléculas de trombomodulina por célula endotelial es constante. La concentración de trombomodulina está determinada por el número de células endoteliales que están en contacto con la sangre. El área de superficie de células endoteliales es mucho más grande en la microcirculación que en los grandes vasos sanguíneos, lo que equivale a una concentración de trombomodulina en el lecho microvascular de 500 nmol/L. Por este motivo la trombina generada por la activación de la coagulación es rápidamente removida de la microcirculación por la trombomodulina. La PCA mantiene la permeabilidad microvascular, pero al persistir el proceso

inflamatorio se inhibe la expresión de trombosmodulina lo que resulta en menor expresión de PCA que junto al consumo de ésta resulta en trombosis microvascular que se amplifica por inhibición de la fibrinólisis debido al incremento de la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Este proceso evoluciona a disfunción orgánica múltiple.³¹

La PCA es una proteasa de serina con una vida media de 15 minutos. En estudios clínicos y experimentales de sepsis grave secundaria a infecciones por: Gram negativos (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas*, *E. coli*, etc.), Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus sp*, etc.) se ha demostrado que los niveles de PCA disminuyen hasta en un 85% de lo normal, lo cual se asocia a la respuesta inflamatoria sistémica intensa y elevada mortalidad.

La PCA en estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial por su acción antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria.

La actividad antitrombótica y profibrinolítica de la PCA es secundaria al bloqueo en la generación de factores activados, inhibición en la generación de trombina y a la neutralización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, lo que resulta en menor depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis más efectiva, secundaria a mayor actividad de plasmina. La actividad antiinflamatoria de la PCA es fundamental en la regulación de la disfunción endotelial secundaria a mediadores citotóxicos liberados durante la respuesta inflamatoria y su función moduladora sobre diferentes funciones celulares. Lo anterior resulta en menor daño endotelial y en equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Las funciones descritas en este aspecto de la PCA son:³²⁻³⁴

- La PCA inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa e IL-1^a por bloqueo de la translocación del FNk β al núcleo celular.
- Desacopla la interacción del lipopolisacárido sobre los receptores CD14 del sistema mononuclear. Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión.
- Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina-E.
- Modula la respuesta inmune a través de su interacción con el complejo CD1 del sistema mayor de histocompatibilidad.

INFLAMACIÓN

La infección, la inflamación y la lesión de isquemia-reperfusión inducen la producción de múltiples mediadores que inician, perpetúan y amplifican la respuesta inflamatoria sistémica, estos mediadores incluyen enzimas lisosomales, radicales libres de oxígeno, mediadores lipídicos, óxido nítrico y citocinas. Las citocinas son mediadores fundamentales de la respuesta inflamatoria ya que regulan múltiples funciones celulares como son: crecimiento celular, activación celular, inmunidad, inflamación, reparación tisular, fibrosis y quimiotaxis; se liberan una vez activada la inmunidad innata y su función es proteger la homeostasis y promover la curación, pero en condiciones de estimulación intensa como se ve en la sepsis son responsables del choque con vasodilatación, disfunción de bomba, disfunción endotelial, síndrome de fuga capilar y fiebre. Los neutrófilos normalmente circulan en la sangre en el flujo central pero rápidamente se incorporan al intersticio tisular por un mecanismo

mediado por las moléculas de adhesión, las cuales inician el proceso de adherencia, rolamiento e internalización tisular. Una vez que los polimorfonucleares alcanzan el intersticio liberan enzimas que tienen como finalidad destruir las bacterias. En la sepsis los productos tóxicos liberados de los neutrófilos inducen daño tisular y endotelial intenso que perpetúan el círculo vicioso de inflamación–disfunción endotelial–coagulación.³⁵⁻³⁷

DIAGNÓSTICO

A partir de 1992, un grupo de expertos,¹³ con el fin de unificar criterios clínicos y de investigación, definió los procesos patológicos relacionados con la respuesta inflamatoria del organismo a la invasión bacteriana o a la agresión por diferentes noxas. Se definen pacientes en varios estadios de infección, bacteremia, sepsis, sepsis severa, choque séptico y con Síndrome de Disfunción Orgánica múltiple (SDOM). Además del término: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), para describir un estado de inflamación generalizada que ocurre a consecuencia de una amplia variedad de agresiones (bacterianas o no), tanto externas como endógenas al organismo humano.

1.-BACTEREMIA

Presencia de bacterias viables en la sangre. De la misma manera se describen: viremia, fungemia y parasitemia.¹⁴⁻¹⁷ Puede ser primaria y transitoria, pero habitualmente es secundaria a un foco de infección intravascular o extravascular.

2.-SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SIRS)

Expresa clínicamente, la presencia de una inflamación endotelial sistémica generalizada, independientemente de la causa que la produzca.¹⁸ Cursa implícitamente con alteraciones y sintomatología locales y a distancia. Los criterios que se incluyen en el síndrome, son signos comunes a muchos padecimientos críticos.

SIRS se identifica clínicamente, por los criterios comentados en la tabla 1 de la sección de anexos.

3.-SEPSIS

Se define como, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica a la Infección, documentada por hemocultivo o por evidencia clínica de un foco séptico.

Se identifica clínicamente por los criterios comentados en la tabla 2 de la sección de anexos.

4.-SEPSIS SEVERA

Los criterios diagnósticos se comentan en la tabla 3 de la sección de anexos.

5.-CHOQUE SÉPTICO

Sepsis Severa que se acompaña de hipotensión refractaria a la correcta reposición de volumen. Es un estado hiperdinámico, con índice cardíaco y gasto altos y abatimiento de la resistencia vascular periférica.(vasodilatación y fuga capilar) y abatimiento de la TA media.¹⁹

6.-SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE (SDOM)

Denota la presencia de una alteración funcional de un órgano o sistema (inducida por la sepsis),de tal magnitud que la homeostasia no puede ser mantenida sin intervención médica.

Puede tratarse de una disfunción orgánica única o múltiple, pero habitualmente implica una disfunción de órganos y sistémica secuencial (véase sección de anexos tabla 5)

7.-FALLA ORGÁNICA MULTIPLE (FOM)

Bloqueo funcional completo de uno o más órganos o sistemas, inducido por sepsis, premonitorio a defunción de ser dos o más, los órgano/sistemas "en Falla"

PRONÓSTICO

La mortalidad a largo plazo de la sepsis ha sido poco estudiada; la mayoría de los estudios se centran en la mortalidad a corto plazo, habitualmente la mortalidad hospitalaria o la mortalidad a los 28 o 30 días; sin embargo, se ha visto que aproximadamente una cuarta parte de los enfermos con sepsis que fallecen lo hacen después de los 30 primeros días, como consecuencia del uso de medidas agresivas de soporte vital, por lo que es necesario evaluar la mortalidad del episodio de sepsis al menos al alta hospitalaria, e incluso más allá, quizá a los 90 días.²⁷ En estudios a largo plazo se ha puesto de manifiesto que los supervivientes de un episodio de sepsis tienen una esperanza de vida significativamente más corta que los enfermos hospitalizados por otros motivos, incluso teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades.²⁸

La carga económica que supone la asistencia de los enfermos con sepsis grave es muy elevada. En un estudio retrospectivo de cohortes realizado entre 1991 y 2000 se incluyeron más de 16.000 pacientes hospitalizados con sepsis grave, de los cuales el 81,2% tenían 65 años o más 2003.²⁹ La mortalidad hospitalaria fue del 21,2%, la mortalidad al año del 51,4% y a los 5 años del 74,2%.

En estudios retrospectivos 2002,^{5,8,22,23,29} se incluyeron datos de 50 UCI participantes en el proyecto IMPACT durante 2 años, identificándose más de 2.400 pacientes que ingresaron en UCI con sepsis grave. Los pacientes con sepsis eran de mayor edad, más graves, tuvieron una mayor mortalidad y reingresaron en UCI con mayor frecuencia que los que no tenían sepsis, y los pacientes supervivientes con sepsis tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas que los no supervivientes.

Recientemente se ha publicado una extensa revisión sobre la relación del foco de infección y los microorganismos causantes y la mortalidad de la sepsis;²⁹ se incluyeron en el análisis más de

50.000 episodios de infección, encontrándose diferencias notables en la mortalidad de los seis principales focos de infección: bacteriemia, meningitis, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, peritonitis e infecciones urinarias. Se encontró una interacción significativa entre foco de infección y microorganismos causales, que deben tenerse ambos en cuenta como factores con influencia pronóstica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sepsis se basa en la instauración precoz, habitualmente de forma empírica, de un tratamiento antibiótico apropiado, el drenaje o tratamiento quirúrgico precoz de los focos primarios o metastáticos que lo requieran (reparación de perforaciones intestinales, drenaje de abscesos, exéresis de tejidos necróticos y eventual retiro de biomateriales infectados), el mantenimiento de la función de los órganos vitales y la corrección de las alteraciones de la homeostasis que aparezcan.

Aunque la elección del tratamiento antibiótico no puede desvincularse del foco de la sepsis y de la presunción de los microorganismos probablemente implicados, es posible hacer algunas generalizaciones. En las sepsis de origen extrahospitalario en pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico durante el mes previo, una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona abarcará la mayor parte de las bacterias aerobias o anaerobias facultativas posiblemente implicadas. La adición de antibióticos más específicos frente a *S. aureus*, como cloxacilina o amoxicilina-ácido clavulánico en monoterapia,^{31,32} puede considerarse en las infecciones de piel y partes blandas, las infecciones osteoarticulares y en los pacientes adictos a drogas por vía parenteral o afectados de diabetes o insuficiencia renal crónica. En los pacientes con neumonía, existe evidencia de que la adición de un macrólido puede no sólo aumentar el espectro del betalactámico para abarcar *Legionella pneumophila* y otros agentes causantes de neumonía atípica, sino incluso reducir la mortalidad en aquellos que sufren infección neumocócica. De igual forma, probablemente esté indicada la adición de clindamicina en todos los pacientes con sepsis grave de origen en la piel y el tejido subcutáneo. La adición de un fármaco activo contra anaerobios del grupo *Bacteroides fragilis*, tales como el metronidazol o la monoterapia con amoxicilina-ácido clavulánico o piperacilina-tazobactam, está indicada en toda sepsis con origen en una víscera hueca abdominal con peritonitis secundaria (incluidas las del tracto genital femenino) y en las infecciones necrotizantes de la piel que ocurren en la región perineal o genital.³⁴

La administración previa de antibióticos, junto con el estado de salud del paciente, son los elementos decisivos que condicionan tanto la aparición de flora de "sensibilidad menos predecible", ya presente en concentraciones bajas en las mucosas del propio enfermo, como el asentamiento en éstas de cualquier tipo de bacteria exógena y el posterior riesgo de que tales microbios causen infección. La exposición a bacilos gramnegativos productores de betalactamasas cromosómicas inducibles, como *Enterobacter* spp., *Proteus* spp, *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, probablemente es común en cualquier entorno, pero la posibilidad de que se establezcan en un huésped determinado y causen infección es remota sin el concurso de la presión selectiva de los antibióticos y la presencia de una enfermedad subyacente grave o la práctica de maniobras invasoras. Todas estas circunstancias concurren de forma particularmente frecuente e intensa en la población hospitalizada, pero deben tenerse en cuenta en cualquier individuo afecto de sepsis grave, con independencia del lugar donde se haya adquirido la infección.³⁵ De hecho, en los enfermos que no han recibido antibióticos, la flora previsible durante los primeros cinco a siete días del ingreso

hospitalario es similar a la propia de los pacientes con infección extrahospitalaria, y el tratamiento de la sepsis puede plantearse de manera similar. Los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo durante varios días, en particular si padecen enfermedades debilitantes y han permanecido en el hospital durante más de cinco días, deben ser tratados con un betalactámico antipseudomónico, como ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico (imipenem o meropenem). Por su actividad bactericida contra anaerobios, piperacilina-tazobactam y los carbapenémicos están especialmente indicados en las sepsis de origen intraabdominal. En todos los pacientes con sepsis grave probablemente está indicada, además, la adición de un aminoglucósido (habitualmente amikacina) o una fluoroquinolona (ciprofloxacino). Estos antibióticos pueden ampliar el espectro antibacteriano, aportar actividad sinérgica contra los bacilos gramnegativos implicados, prevenir el desarrollo de resistencias y disminuir la liberación de endotoxina inducida por todos los betalactámicos distintos del imipenem.^{9,10} La utilización de glicopéptidos debe reservarse para los enfermos con signos de infección en el catéter intravenoso y para aquellos que presenten infección de la herida quirúrgica o neumonía en entornos donde *S. aureus* resistente a la oxacilina sea endémico. En los pacientes críticos hospitalizados durante periodos prolongados de tiempo (más de dos semanas) y que han recibido diversos antibióticos, así como en los neutropénicos, debe considerarse la posibilidad de infección fúngica diseminada cuando la sepsis no responda a la administración de antibacterianos en el plazo de tres a cinco días. En los pacientes críticos, dicha cobertura puede proporcionarse con fluconazol (siempre que no lo estén recibiendo de manera profiláctica), pero la anfotericina B continúa siendo el tratamiento empírico de elección en los neutropénicos.¹¹

Durante la última década se han ensayado diversas estrategias terapéuticas destinadas a la neutralización de la endotoxina o los mediadores proinflamatorios como el TNF- α , la IL-1 y el óxido nítrico, el bloqueo de prostaglandinas o del factor activador de las plaquetas, el aumento de las defensas innatas con d-interferón o factores estimuladores de colonias y la supresión inespecífica de la respuesta inflamatoria mediante corticosteroides. Ninguna de estas medidas ha demostrado ser claramente efectiva en términos de reducción de la mortalidad.^{36,37} La administración de dexametasona (0,6 mg/kg al día repartida en cuatro dosis durante dos días), iniciada 10 a 20 minutos antes o coincidiendo con la primera dosis de antibiótico, incide favorablemente en el curso clínico y en la frecuencia de secuelas neurológicas en los pacientes con meningitis adquiridas en la comunidad causadas por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* sensible a la penicilina o cefalosporinas de tercera generación.³⁷ Más discutible es la utilización de corticosteroides en la meningitis neumocócica del adulto en entornos como el nuestro, donde la incidencia de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación supera el 10%, dado que la dexametasona reduce la penetración de la vancomicina (y en menor grado de las propias cefalosporinas) en el líquido cefalorraquídeo. Recientemente, la administración de proteína bactericida/permeabilizadora recombinante (una proteína catiónica leucocitaria que neutraliza la endotoxina y tiene actividad bactericida contra las bacterias gramnegativas) ha resultado eficaz para disminuir la frecuencia de amputaciones y mejorar el desenlace funcional en niños con sepsis meningocócica grave.¹⁴ Por otro lado, la infusión de proteína C activada recombinante (un producto endógeno que promueve la fibrinólisis e inhibe la trombosis y la inflamación) ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad en los pacientes con sepsis grave.³⁸



CAPITULO 2. HIPOALBUMINEMIA

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años se han logrado realizar grandes avances sobre nuestro entendimiento acerca de la albúmina; desde las secuencias de aminoácidos de las variantes bovinas y humanas hasta la localización de las mutaciones en la secuencia en los genes.

Su función en los padecimientos críticos aún dista mucho de ser bien comprendida; puede ser que su comportamiento sea muy diferente al de los sujetos sanos. Pero es bien sabido que las concentraciones de ésta; son inversamente proporcionales al grado de respuesta. Por tanto; entre mayor sean sus bajas concentraciones, será mayor su asociación a una pobre respuesta en los padecimientos críticos.²

A pesar de las teóricas ventajas del uso de la albúmina; múltiples de los estudios realizados para la corrección de la hipoalbuminemia no han demostrado gran impacto en el curso clínico de las enfermedades críticas.^{2, 32, 34}

No obstante, como ha se reiterado previamente con motivo de realización de este estudio, no ha cambiado el enfoque de la albúmina como factor influyente en el curso clínico y en el pronóstico de los pacientes con enfermedades críticas; la información disponible hasta el momento acerca de su comportamiento como un factor predisponente más que un factor pronóstico es casi nula.

El objetivo de este capítulo, es no solo comprender las características de la albúmina como molécula y sus aspectos fisiológicos actuales; si no también los papeles que podría llegar a jugar en los padecimientos críticos. Finalmente, en lo que respecta a la situación a favor y en contra el uso de la albúmina exógena en el manejo de pacientes críticamente enfermos será discutido.

ESTRUCTURA DE LA ALBÚMINA

En los seres humanos, la albúmina es la proteína plasmática más abundante; aproximadamente del 55 al 60% de las proteínas. Su estructura consiste en una única cadena polipeptídica de 585 aminoácidos (a.a) con un peso molecular (PM) de 66.5 kilodaltons (KDa).

La cadena es caracterizada por no tener la mitad de carbohidratos, con escasez de triptófano y residuos de metionina con gran abundancia de residuos cargados como lisina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico. La molécula madura circulante es arreglada en series de hélices α , doblada y sostenida por 17 puentes disulfuros. El plegado crea subdominios de las tres hélices contiguos en paralelo. Un par de los subdominios se encuentran uno frente al otro para formar dominios. Éstos pueden ser vistos como estructuras cilíndricas con paredes externas polares y un corazón central hidrofóbico.

La estructura terciaria de la albúmina humana cristalizada ha sido aislada por la cristalografía de rayos X. Siendo observada como una molécula en forma de corazón de 80 x 30 Armstrongs (Å). En solución, la forma es completamente diferente. Los tres dominios parecen ser arreglados en un modelo elipsoide, dando a la molécula baja viscosidad.

La molécula es muy flexible y cambia su forma fácilmente con variaciones en las condiciones ambientales y con la unión de los ligandos. A pesar de esto, la albúmina tiene una estructura resistente y recobrará su forma fácilmente, debido a los puentes de disulfuro, que proporcionan la fuerza, sobre todo en condiciones fisiológicas. Después de su ruptura, la molécula puede restablecer estos puentes y recobrar su estructura. La desnaturalización únicamente se presenta con cambios dramáticos y no fisiológicos de temperatura, pH y el ambiente iónico o químico.

METABOLISMO DE LA ALBÚMINA

Sus concentraciones séricas, es una función de sus rangos de síntesis, degradación y su distribución entre los compartimentos intravascular y extravascular. Sus determinaciones se encuentran aproximadamente entre 3.5 a 5.0 g/kg de peso corporal (250 a 300 g en un adulto sano de 70 kg).

El compartimiento del plasma sostiene el cerca de 42% de este total, y el resto se encuentra en los compartimentos extravasculares. Diariamente se pierden entre 120 a 145 g de la proteína en el espacio extravascular. Pero gran parte de esta pérdida es recuperada nuevamente dentro de la circulación a través del drenaje linfático; además de éstas pérdidas, hay pérdidas en la zona intestinal (aproximadamente 1 g/día), y pérdidas urinarias mínimas. De los 70 kg de albúmina que pasan a través de los riñones al día, una mínima cantidad llega a atravesar la membrana glomerular; el cual es reabsorbido inmediatamente, y las pérdidas urinarias generalmente no son mayores de más de 10 a 20 mg/día.

El mecanismo de fuga de albúmina hacia el espacio extravascular ha estado bajo revisión reciente. La albúmina debe cruzar tubos capilares. La mayor parte de órganos en el cuerpo tienen tubos capilares continuos, pero también hay sinusoides abiertos (hígado, médula ósea) o tubos capilares fenestrados (intestino delgado, páncreas, glándula suprarrenal). Aparentemente, este mecanismo, se encuentra bajo la influencia de la ley de Starling mediante los equilibrios existentes entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas a ambos lados de la pared.

a. Síntesis

Realizada exclusivamente en el hígado, no se almacena por éste; ya que, es secretada hacia la circulación portal inmediatamente tras su producción. En adultos jóvenes sanos, el promedio de síntesis es 194 mg/kg/día o 12 a 25 g/día aproximadamente. El rango de su síntesis varía con los estados nutricionales y de enfermedad. El hígado puede aumentar la síntesis de albúmina a sólo 2-2.7 veces normales porque la mayor parte de la maquinaria sintética del hígado es dedicada ya a la albúmina en reposo.

Principalmente en ambientes donde la presión oncótica del líquido intersticial que baña al hepatocito, es considerado como el regulador más importante de la síntesis de albúmina.

La síntesis requiere principalmente:

- Ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para traducción.
- Un suministro adecuado de aminoácidos, activados la unión al ácido ribonucleico de transferencia (tRNA).
- La maquinaria de ensamble ribosomal.

- Energía en la forma de adenosín trifosfato (ATP) y/o guanosín trifosfato (GTP).

La concentración del mRNA disponible para la acción en los ribosomas es un factor importante para el control de la síntesis de albúmina. El trauma y los procesos de enfermedad afectarán el contenido del mRNA. Una reducción de la concentración del mRNA de la albúmina, causada por una disminución en la transcripción de genes, es observada en la reacción de fase aguda mediada por citocinas, principalmente interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

El ambiente hormonal puede llegar a afectar la concentración del mRNA. La insulina es requerida para la síntesis de la albúmina adecuada. Los pacientes diabéticos tienen una capacidad de síntesis disminuida, que mejora con la infusión de insulina. Los corticosteroides tienen efectos complejos en la síntesis de la albúmina. Ya que, se ha observado incremento en la síntesis de la albúmina en manejos combinados con esteroides e insulina, y de esteroides con aminoácidos.

Pero, en el caso de los esteroides, se ha observado además del un incremento en la síntesis de la albúmina como un incremento en su catabolismo.

La tasa de la síntesis de la albúmina depende del consumo de alimentos, más que para otras proteínas hepáticas. El ayuno reduce la producción de albúmina, pero específicamente, la omisión de las proteínas de la dieta causa una mayor reducción de la síntesis. En el caso de la privación inmediata de proteínas, hay desagregación rápida de polisomas libres y unidos, que puede ser invertido rápidamente tras incorporar de nuevo la alimentación con aminoácidos al individuo. Dos aminoácidos son en particulares eficaces, el triptófano y la ornitina. La ornitina, a diferencia del triptófano, no es incorporada en la albúmina. Es un producto del ciclo de urea y actúa como un precursor del poliamina espermina. Los incrementos en la agregación de los polisomas y en la síntesis de albúmina con la ornitina sugieren que el ciclo de la urea desempeña más de un papel en el metabolismo de las proteínas que únicamente en la eliminación de desperdicios.

La privación de proteínas por grades periodos, conlleva a una disminución del 50 - 60% en la actividad y la concentración del mRNA, probablemente por el daño incrementado.

b. Degradación

Para un adulto de 70kg, la degradación de la albúmina se encuentra alrededor de los 14g/día. La albúmina es dividida en la mayor parte de órganos del cuerpo. En donde, el músculo y la piel le corresponden un 40 - 60%. El hígado, a pesar de su alta tasa del metabolismo de las proteínas, degrada 15% o menos del total. Por parte del sistema renal, le corresponde un 10%, mientras que otro 10% escapa por la pared de estómago en todo el tracto gastrointestinal.

El mecanismo de avería implica el consumo en vesículas endocíticas, que se unen a los lisosomas en las células endoteliales. Esto puede implicar La unión a los receptores de limpieza de membrana de la superficie endotelial (gp18 y gp30), que se encuentran ampliamente distribuidos en los tejidos de cuerpo; encargándose de ligar a la albúmina cambiada o desnaturalizada, y es probable que la modificación química de la albúmina circulante sea una

señal para la degradación lisosomal unida al receptor. Es también posible que la modificación prevenga la degradación.

FISIOLOGÍA DE LA ALBÚMINA

Las funciones fisiológicas albúmina han sido extensamente estudiadas; no obstante en el papel que pudiera llegar a desempeñar en las enfermedades críticas; los proyectos de investigación enfocados hacia esta área han sido escasos.

- **Presión de Oncótica**

De acuerdo con la ecuación de Frank-Starling, el flujo de fluido de tubos capilares es determinado por una filtración constante multiplicado por la fuerza neta que conduce el fluido del tubo capilar (presión hidrostática menos la presión oncótica) menos el gradiente osmótico que expulsa el fluido. La ecuación de Frank-Starling: Flujo Transcapilar = $k [(P_{cap} + P_i) - (P_i + P_{cap})]$.

En sujetos sanos, es bien sabido su papel como factor regulador de la presión oncótica (POC), contribuyendo a mantener la presión oncótica cercana a los 25mmh, la albúmina contribuye con 80% de esta presión oncótica; pero aparentemente, hay una pequeña correlación entre la albúmina y la presión oncótica en la enfermedad crítica.

La razón de su influencia en los fenómenos de equilibrio entre las diferentes presiones existente en el plasma es dado a su elevado peso molecular (66.5kDa) y a su concentración plasmática. Este efecto osmótico directo proporciona el 60 % de la presión oncótica de la albúmina. El 40 % restante es un resultado de su carga negativa, proporcionando una fuerza atractiva para la retención intravascular de solutos con cargas positivas (efecto de Gibbs-Donan). Debido a su gran distribución extravascular, su hidrosolubilidad y su carga negativa, la albúmina también desempeña un papel importante en la regulación de la distribución de fluidos en los tejidos.

En los pacientes críticamente enfermos, se encuentran con una baja presión oncótica plasmática oscilante entre los 15 y 20 mmHg; se asocian con un incremento en la morbilidad y en la mortalidad en este grupo de pacientes.³⁰ Observándose incluso tasas de sobrevida del 50% en pacientes con presión oncótica de 15 mmHg.^{30,31}

Los autores que han defendido la administración de la albúmina sostienen que al administrarla, aumentará la presión oncótica, y por ende, evitará las potenciales complicaciones fatales como el edema pulmonar; no obstante, la asociación con la progresión fatal del fracaso respiratorio no ha sido aún justificada por otros estudios. El sistema linfático pulmonar es capaz de realizar incrementos en el rendimiento en respuesta a la reducción isobárica de la presión oncótica hasta 7 veces, hasta alcanzar un nivel suficiente para inducir edema periférico masivo y ascitis en mandriles.^{2,30} Hay evidencias que sugieren, que la disfunción pulmonar en pacientes críticos y pacientes sépticos es independiente de la presión oncótica.^{2, 29, 30, 31}

- **Unión a sustancias.**

La capacidad de unión de la albúmina con otras sustancias, es debido a su estructura molecular. Ya que se caracteriza por ser una molécula con estructura flexible, pero también su capacidad de unión es directamente proporcional a su cantidad de cargas. Los más fuertemente ligados, son los aniones orgánicos hidrofóbicos de tamaño medio entre los que se incluyen ácidos grasos de cadena larga, bilirrubina y hematina; además de los cationes divalentes tales como el calcio y el magnesio. Y aquellos con menos características hidrofóbicas y sustancias más pequeñas, entre las que se encuentran el ascorbato y el triptófano, además de cationes monovalentes.

Otros compuestos endógenos que se unen a la albúmina incluyen los ácidos biliares, eicosanoides, cobre, zinc, folatos y cianocobalamina. La albúmina es también un portador secundario o terciario para algunas sustancias que tienen proteínas obligatorias específicas, por ejemplo, esteroides, incluso derivados como la vitamina D y la tiroxina misma. Esto último, puede ser clínicamente significativo, debido a que los esteroides tienen una afinidad de unión baja para la albúmina, pero hay una capacidad grande debido a la concentración alta de la albúmina. Así una cantidad significativa puede ser llevada por la albúmina, y la baja unión de afinidad significa que una mayor facilidad para la liberación en sitios objetivo.

Se sabe que la albúmina posee varios sitios de unión; clasificados Sudlow y colaboradores. El sitio I parece encontrarse a lo largo del lazo del subdominio IIa, de donde se conocen que fármacos como salicilatos, warfarina, fenilbutazona, indometacina, digoxina, furosemide, fenitoína, clorpropamida y algunas penicilinas se unen preferentemente en este sitio. Además de algunos compuestos endógenos como la bilirrubina.

El sitio II es una bolsa de residuos hidrofóbicos localizados en el subdominio IIIa. La cual es la responsable de ligar compuestos como L-triptófano, tiroxina (que también puede unirse en el sitio I), los ácidos grasos de cadena media y los cloruros. Los fármacos identificados con alta afinidad a este sitio incluyen al diazepam y otras 2,3-benzodiazepinas, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) principalmente.

- **Funciones Metabólicas.**

La albúmina también está implicada en el metabolismo de sustancias endógenas como lípidos y eicosanoides, debido a la afección con la cual estos compuestos se unen a la albúmina. Por ejemplo, la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo puede ser estimulada por la afección con la cual ácidos grasos son liberados de los núcleos de grasa, ligar a la albúmina disponible. La albúmina puede estabilizar algunos eicosanoides durante el metabolismo, como la prostaglandina I₂ (PGI₂) y el tromboxano A₂ (TBX-A₂).

- **Función ácido-base.**

La presencia de muchos residuos cargados en la molécula de albúmina y su relativa abundancia a nivel plasmático significa que esto puede actuar como un amortiguador eficaz. En el pH fisiológico, la albúmina tiene una carga neta negativa. Siendo responsable de

aproximadamente la mitad del anion gap normal. Una reducción en la concentración de proteínas plasmáticas ocasiona alcalosis metabólica. Una disminución en la albúmina de suero de 1 g/dl^{-1} puede producir un incremento estándar del bicarbonato en $3.4 \text{ litro/mmol}^{-1}$, y además producir un exceso de bases de $3.7 \text{ litro/mmol}^{-1}$ y reducir el anion gap a 3 mmol/l^{-1} .

- ***Función antioxidante.***

Bajo condiciones fisiológicas, la albúmina puede poseer una significativa actividad antioxidante. Involucrada en el barrido de los radicales libres de oxígeno, quienes han sido implicados en la patogénesis de enfermedades inflamatorias. Las soluciones fisiológicas de la albúmina humana han sido mostradas para inhibir la producción de radicales libre de oxígeno por los leucocitos polimorfonucleares. Esto se puede relacionar con la abundancia de grupos sulfidrilos (-SH) en la molécula. Éstos son agentes barren importantes de agentes oxidantes, tales como ácido hipocloroso (HOCl) formado en la enzima mieloperoxidasa, que es lanzado por los neutrófilos activados.

- ***Mantenimiento de la integridad vascular.***

Es posible que la albúmina posea un papel en la limitado de la salida de los lechos capilares en la permeabilidad capilar durante los incrementos de estrés inducidos. Las células endoteliales, se parecen ser capaces de mantener las características de permeabilidad de la membrana capilar, posiblemente mediante la alteración de la naturaleza y la distribución de las glucoproteínas en la pared de los vasos. La albúmina desempeña un rol parcial en esta acción, aunque el mecanismo exacto no está claro. Puede implicar la carga negativa fuerte en la molécula de la albúmina que rechaza otras moléculas negativamente cargadas en la membrana, o puede ser un fenómeno de ocupación espacial de la molécula que reduce el tamaño de canales. Es probable que únicamente una cantidad pequeña de albúmina sea necesaria para esta función.

Es también probable que otros coloides sean eficaces en preservar arquitectura microvascular. Los almidones medios del peso molecular se han demostrado para producir coeficientes de reflexión más altos y producir una menor salida transcapilar.

- ***Efectos anticoagulantes.***

La albúmina posee efectos en la coagulación sanguínea. Ya que, parece poseer mecanismos de acción semejantes a la heparina debido a las semejanzas que guardan sus estructuras moleculares. La heparina posee grupos sulfatos con cargas negativas que se unen a los grupos de Antitrombina III (AT-III) con cargas positivas, de esta manera, ejerciendo un efecto del anticoagulante.

La albúmina sérica posee muchos grupos con cargas negativas. Hay una correlación negativa entre la concentración de la albúmina y el requerimiento de heparina en los pacientes que sometidos a hemodiálisis. Estas investigaciones han demostrado una actividad semejante a la heparina, junto con el realce de la neutralización del factor X_A por AT-III. Todo esto sugiere que los estados de hipercoagulabilidad observado en el síndrome nefrótico puedan, en parte, ser explicados por la hipoalbuminemia acompañante. Esto

también puede ser relacionado con la carencia del efecto inhibitorio de la albúmina en la agregación plaquetaria. Tal efecto inhibitorio es tanto dependiente e independiente del sistema de la ciclo oxigenasa.

ALBÚMINA Y ENFERMEDADES CRÍTICAS

Las enfermedades críticas alteran la distribución de la albúmina entre los compartimientos intravasculares y extravasculares. Hay también cambios en los índices de la síntesis y de la degradación de la proteína. La concentración de la albúmina sérica disminuirá, de manera dramática temprana en el curso de una enfermedad crítica. No aumentará hasta la fase de la recuperación de la enfermedad. La cinética de la albúmina administrada por vía intravenosa (IV) presenta enormes variaciones entre los pacientes críticamente enfermos y los sanos.

Las alteraciones de su distribución en padecimientos críticos, se relaciona con un incremento de la fuga capilar. Esto ocurre en sepsis y después del estrés quirúrgico importante.

Al presentarse la salida a través de los capilares, implica la disfunción de la barrera endotelial, dando por resultado la salida y la pérdida a través de los sistemas capilares de proteínas, células inflamatorias y de grandes volúmenes de líquido en el espacio intersticial. Los mediadores que favorecen esta fuga aún se están descubriendo, pero que incluyen a los siguientes:

- Endotoxinas de bacterias gram negativas.^{3, 24}
- Citocinas: TNF- α e IL-6.^{12, 15}
- Metabolitos del ácido araquidónico: leucotrienos y prostaglandinas.^{10, 31}
- Componentes del complemento: C3a y C5a.³¹
- Otros péptidos vasoactivos: Bradicinina, histamina.⁷¹
- Quemocinas: Proteína inflamatoria del macrófago ($\mu\Phi$) 1 α .⁹⁵

La tasa de escape transcapilar para la albúmina aumenta hasta 300% en pacientes con choque séptico, y aproximadamente del 100% después de cirugía cardiaca. En pacientes sépticos, el intercambio transcapilar puede mejorar con el tratamiento apropiado. Con el incremento de flujo de la albúmina a través de las membranas capilares, debe haber un aumento en el retorno linfático al compartimiento intravascular.

VALOR PRONÓSTICO DE LA ALBÚMINA

La albúmina sérica parece ser un indicador pronóstico confiable de varios contextos. Revisiones recientes sugieren que ésta podría ser un predictor independiente de la mortalidad en una amplia gama de los ajustes clínicos y de la investigación. Comentando un aumento estimado en las probabilidades de la muerte del 24 al 56% por cada 2.5 g/l⁻¹ de disminución en su concentración. Los grandes estudios de comunidad, han demostrado un acoplamiento entre la hipoalbuminemia sérica y un aumento en morbilidad y mortalidad. Las concentraciones de la albúmina pueden ser un marcador para la enfermedad subclínica en pacientes mayores. En estudios de pacientes hospitalizados, la hipoalbuminemia se asocia a un incremento de la estancia hospitalaria, de tasas más altas de complicaciones secundarias y de una mortalidad más alta.

El valor pronóstico de la albúmina sérica se extiende a los pacientes críticamente enfermos. Las disminuciones séricas en su concentración, se correlaciona a una mayor estancia intrahospitalaria en las unidades de cuidado intensivo (ICU) y con tasas de complicación, tales como dependencia del ventilador y el desarrollo de infección. Además existen tendencias donde se considera a la albúmina sérica como una herramienta útil en la predicción del destete de los pacientes que necesitan la ventilación mecánica.

El índice de la síntesis de la albúmina puede ser alterado perceptiblemente en los pacientes críticamente enfermos. En la respuesta de la fase aguda al trauma, a la inflamación o a la sepsis, hay un aumento en la tasa de la transcripción de genes para las proteínas de la fase aguda tales como la proteína C-reactiva (PCR), y disminución del índice de la transcripción del mRNA de la albúmina y de la síntesis de la misma. Tanto la IL-6 como el TNF- α actúan para reducir la transcripción de genes. Una respuesta inflamatoria sostenida en la enfermedad crítica puede conducir a la inhibición prolongada de la síntesis de la albúmina.

El catabolismo de la albúmina también puede ser alterado. La tasa de degradación fraccionada (TDF) es dependiente de la masa. Es decir, como la concentración de la albúmina sérica disminuye, también la hace la tasa de degradación fraccionada. Los estudios han demostrado un período perceptiblemente más corto del plasma en pacientes con hipoalbuminemia en la nutrición parenteral total (9 días), pero con una tarifa catabólica similar a normal. Sin embargo, en situaciones del flujo transcápilar creciente de la albúmina, un aumento en la TDF se ha observado. Es posible que el endotelio vascular posea un papel importante en la degradación de la albúmina. Puede ser que un alto índice de la exposición del tejido fino en situaciones de la permeabilidad capilar creciente pueda aumentar catabolismo. Sin embargo, los estudios de la extravasación de la albúmina en mixedema revelan que, mientras que había un aumento en el lecho extravascular de la albúmina, hay una disminución de la tarifa catabólica, implicando la exposición del tejido fino y atrapar de la albúmina, protegiéndola contra la degradación.



CAPITULO 3. NEUMONÍA ADQUIRIDA DE LA COMUNIDAD

INTRODUCCIÓN

La neumonía, a pesar de los grandes avances de la medicina, sigue constituyendo un serio problema de salud pública y un frecuente motivo de hospitalización, tanto en los países que sufren graves carencias económicas, como en aquellos altamente desarrollados. Aunque han ocurrido grandes avances terapéuticos la mortalidad es aún significativa, particularmente en los extremos de la vida. La neumonía es el padecimiento infeccioso que causa más muertes en individuos por arriba de los 65 años, sobre todo en aquellos que tienen patología broncopulmonar crónica, que sufren una cardiopatía o un padecimiento que altere la respuesta inmunológica. Es una seria complicación en los pacientes hospitalizados, con una mortalidad que va de 20 a 50%, dependiendo del agente causal. Si se trata de una neumonía nosocomial, la mortalidad puede llegar arriba de 50% en pacientes sujetos a ventilación mecánica. Debe mencionarse que la neumonía es complicación frecuente en el politraumatizado (a menudo sujetos jóvenes previamente sanos) al que, por las alteraciones anatómicas y fisiológicas que sufre, es necesario ponerlo en ventilación mecánica, con aumento en el riesgo para sufrir neumonía.

A pesar de esto, aún constituye una causa frecuente de consulta ambulatoria, hospitalización y muerte en la población adulta de los países desarrollados y en vías de desarrollo,⁴¹ - ⁴³ por lo que considerando su elevada prevalencia, demanda de recursos de salud y letalidad, representa un importante problema de salud pública. La mortalidad específica por esta causa no se ha modificado sustancialmente en los últimos 10 años en los países en vías de desarrollo,⁴⁴ a pesar del incremento en la oferta de servicios sanitarios, la disponibilidad de mejores métodos de diagnóstico y tratamientos farmacológicos más efectivos. Debido a que la neumonía comunitaria no es una enfermedad de notificación obligatoria, no existe información confiable sobre su real incidencia en la población adulta y senescente de nuestro país, y la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes hospitalizados debido a la gravedad de la infección respiratoria.⁴⁴

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la morbi-mortalidad que la neumonía adquirida en comunidad (NAC) ocasiona, la etiología ha sido determinada con limitaciones y lo mismo sucede en cualquier parte del mundo ya que sólo se conoce el microorganismo causal en la mitad de los casos o incluso en un número menor por múltiples factores, se encontró que *Streptococcus pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente (13.3%) seguido por *Haemophilus influenzae* (2.5%), mientras que *M.pneumoniae* se encontró 1.5%, infecciones bacterianas mixtas en .91%, *C.burnetti* en .5% y *Staphylococcus aureus* .47%.

Es un hecho que la etiología de NAC en nuestro país se desconoce con precisión. Las cifras obtenidas acerca de los microorganismos causales más comunes han sido determinadas como las más probables; sin embargo, no están basadas en la evidencia epidemiológica

Desde el punto de vista epidemiológico, se explica la frecuencia del padecimiento ya que el hombre habitualmente aloja gérmenes causantes de neumonía en las vías aéreas superiores. En sujetos sanos es común aislar en las secreciones nasofaríngeas el neumococo, diferentes tipos de *Streptococo hemolíticos*, *Estafilococos*, *Haemophilus influenzae*, diversos anaerobios y en menor número, bacilos Gram negativos. La gran mayoría de las neumonías bacterianas ocurre por la

aspiración de gérmenes que colonizan las vías aéreas superiores. En las neumonías por virus, por *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella*, es la exposición a una fuente de contagio lo que origina la infección.

La mayoría de las personas, sobre todo las ancianas, aspiran secreciones orofaríngeas durante el sueño. La neumonía se desarrolla en un número de individuos menor que el esperado, aunque no por ello deja de ser importante. Esto se debe a la eficiencia de los mecanismos de protección del aparato respiratorio: cierre de la glotis, secreción de moco traqueobronquial, presencia de un activo epitelio ciliado, el reflejo de la tos, existencia de inmunoglobulinas séricas y secretoras, células fagocitarias (macrófagos y leucocitos polimorfonucleares). Cuando por alguna razón fallan uno o varios de estos mecanismos protectores, el parénquima pulmonar es invadido por gérmenes que descienden a las vías aéreas inferiores.

Actualmente debe admitirse que alrededor de 75% son bacterianas y 25% debidas a virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* y otros gérmenes. La diversidad de gérmenes causales obliga a hacer un diagnóstico etiológico, aunque esto se consigue sólo en 50% de los casos. Se ha discutido mucho acerca de la confiabilidad del estudio bacteriológico del esputo para conocer la etiología de la neumonía y se dice que una buena muestra es tan adecuada como el material obtenido por un método invasor.

Por lo anterior, se desarrolló la punción transtraqueal para obtener material puro de las vías respiratorias inferiores, sin contaminación por secreciones orofaríngeas, que es particularmente útil en casos de neumonía posiblemente causada por anaerobios, así como la punción pulmonar transtorácica también útil en algunos casos escogidos. En los últimos años han cobrado importancia dos procedimientos para la obtención de material no contaminado a través del broncoscopio: el lavado bronquioalveolar y el raspado con cepillo estéril protegido con doble tubo de polietileno.

Los exámenes de laboratorio de rutina (citometría hemática, glucosa, urea, creatinina y enzimas hepáticas) son de poco valor para conocer la etiología de la neumonía. Sin embargo, estas pruebas permiten valorar al paciente como un todo, particularmente a los ancianos y decidir acerca de su hospitalización.

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de una Neumonía Adquirida de la Comunidad se mencionan en la tabla 5 de la sección de anexos.

Los factores de riesgo de sospecha de neumonía por gérmenes no habituales se mencionan en la tabla 6 de la sección de anexos.

Las condiciones clínicas relacionadas con patógenos específicos que causan neumonías se mencionan en la tabla 7 de la sección de anexos.

Los factores que aumentan el riesgo de infección por patógenos específicos se mencionan en la tabla 8 de la sección de anexos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica y local a la infección. Por consiguiente, son de dos tipos: generales, como fiebre, malestar, escalofríos y cefalea, y respiratorios, como tos, disnea, taquipnea y anomalías en la auscultación torácica; la semiología varía según el agente etiológico, ya que mientras unos dan lugar a una consolidación pulmonar localizada, otros provocan una inflamación más difusa. La gravedad del cuadro también depende del microorganismo causal. Las neumonías bacterianas "típicas" producidas por neumococo (o Hib) se caracterizan por fiebre alta y de presentación aguda y afectación del estado general; en ocasiones éstas son las únicas manifestaciones clínicas aparentes al comienzo del cuadro. A menudo hay escalofríos y dolor en un costado (o, como equivalentes, dolor abdominal o meningismo), así como letargo o irritabilidad y vómitos; habitualmente hay tos, pero a veces es mínima, y en niños pequeños puede ser quejumbrosa. Las neumonías causadas por Legionella, C. pneumoniae y C. psittaci pueden presentar este mismo cuadro clínico. Las denominadas "neumonías atípicas", cuyo paradigma es la micoplásmica, dan lugar a un cuadro de comienzo subagudo, sin demasiada afectación del estado general. Los síntomas más importantes son la tos y la fiebre, que prácticamente no faltan nunca. Aunque generalmente la fiebre se acompaña de malestar general y mialgias, no suele ir precedida de escalofríos. Con frecuencia hay la cefalea y presencia concomitante de síntomas correspondientes a rinitis, faringitis, miringitis (inflamación del tímpano) o traqueobronquitis.

En cualquier caso, la tos es el síntoma predominante y en su ausencia hay que poner en duda el diagnóstico. No suele haber dolor en punta de costado, aunque puede existir dolorimiento torácico, motivado por los golpes de tos seca. A veces existe un discreto exantema maculopapular.

Las neumonías víricas se suelen acompañar de un cortejo sintomático más amplio, al menos al inicio, con frecuente participación de otros tramos de las vías respiratorias (rinofaringitis, laringotraqueítis, bronquitis o bronquiolitis). La fiebre, la tos y la afectación del estado general son variables; por lo general son poco importantes, pero en ocasiones hay fiebre alta o tos intensa o afectación significativa del estado general.

DIAGNÓSTICO

Clásicamente se definen dos síndromes clínico-radiológicos (son aplicables a gente joven y sin comorbilidad):

1. Neumonía neumocócica: Inicio brusco, fiebre elevada, escalofríos, tos productiva, dolor pleurítico, soplo tubárico, crepitantes, leucocitosis y radiológicamente como consolidación lobar o segmentaria con broncograma aéreo. Es la forma de presentación habitual del S. Pneumoniae aunque también se manifiestan así otras bacterias piógenas. La neumonía por Legionella con frecuencia se presenta de forma similar a la neumocócica aunque el inicio suele ser menos brusco y se suele acompañar de otras manifestaciones como: cefalea, diarrea, bradicardia e hiponatremia.
2. Neumonía por gérmenes atípicos (micoplasma, clamydias, coxiella, virus respiratorios): Inicio subagudo o insidioso, tos seca, mialgias, cefalea, artromialgias, condensación no lobar

en la radiografía y disociación clínico-radiológica (predominio de las manifestaciones radiológicas sobre los hallazgos auscultatorios).

Ante un paciente con sospecha de NAC debemos realizar una historia clínica (factores de riesgo clínicos y epidemiológicos, sintomatología) y una exploración física general.

La realización de pruebas complementarias a nivel ambulatorio (radiología, análisis sanguíneos y cultivos) dependerá de los factores de riesgo y de los hallazgos clínicos. Aunque el diagnóstico definitivo de neumonía es radiológico, en pacientes jóvenes sin comorbilidad, sin factores de riesgo de gérmenes no habituales y sin hallazgos clínicos de gravedad se podría realizar tratamiento empírico sin la confirmación radiológica ni microbiológica.

En la Historia clínica debemos valorar: Comorbilidad, alcoholismo, contacto con animales, viajes, historia reciente de consumo antibióticos, tratamiento crónico con corticoides e ingresos hospitalarios recientes.

Sintomatología, exploración física y pruebas complementarias. La clínica de una neumonía puede ser, principalmente en pacientes mayores o con comorbilidad previa, muy inespecífica. Los hallazgos clínicos más frecuentes son:

- Fiebre (presente en el 80% de los pacientes, con frecuencia en los ancianos está ausente, suele desaparecer en las primeras 72 horas si el tratamiento es eficaz)
- Tos seca o productiva. Suele desaparecer dentro de los ocho primeros días si el tratamiento es eficaz.
- Escalofríos (presentes hasta en un 40-50% de los pacientes)
- Dolor torácico de tipo pleurítico (30% de los pacientes)
- Taquipnea, definida como frecuencia respiratoria mayor 30/ minuto, presente en un 45-70% de los pacientes, es el signo más sensible en ancianos.
- Confusión mental (presente en el 44'5% de pacientes ancianos).
- En la auscultación pulmonar podemos encontrar: crepitantes (suelen normalizarse dentro de las tres primeras semanas de tratamiento) y soplo tubárico. Una auscultación pulmonar normal no la descarta.

A nivel ambulatorio los principales hallazgos clínicos predictores de gravedad son:

- Confusión mental
- Taquipnea
- Presión arterial sistólica <90 mm Hg. y/o diastólica <60
- Aumento de urea sanguínea

Las principales pruebas complementarias a realizar en un paciente con sospecha clínica de neumonía son:

- c. Biometría hemática completa y bioquímica sanguínea. Puede objetivarse:
 - Leucocitosis (puede existir leucopenia e indica peor pronóstico). Se normaliza en los cuatro primeros días si el tratamiento es correcto.
 - Hiponatremia. Suele observarse en pacientes con neumonía por Legionella.
 - Elevación de Urea sanguínea, es un dato sugestivo de peor pronóstico.

- d. Radiología. Puede objetivarse condensación, infiltrado intersticial o cavitación. Es posible la existencia de clínica compatible con neumonía y la ausencia de hallazgos radiológicos. En los primeros días de tratamiento puede observarse un empeoramiento radiológico aún siendo correcto el mismo

La resolución radiológica puede tardar entre 4 semanas (pacientes menores de 50 años y sin enfermedad pulmonar previa) y 12 semanas (pacientes mayores de 50 años o con enfermedad respiratoria previa).

Cultivo de esputo y Gram. Su valor es limitado por la baja rentabilidad (Positivo 25-60% de los pacientes). En paciente sanos, sin datos clínicos de gravedad y sin factores de riesgo para el desarrollo de neumonía por gérmenes no habituales no es necesario realizar pruebas de identificación etiológica.

Los hemocultivos tienen una baja rentabilidad (son positivos en menos del 20% de los pacientes con neumonía) y están indicados únicamente en pacientes que precisan ingreso hospitalario.

- e. Test de detección de legionella y neumococo en orina. Pese a no estar generalizada su disponibilidad desde Atención Primaria, en los últimos años los test de detección rápida de antígeno de neumococo y legionella en orina, han demostrado su utilidad en la identificación de estos patógenos. El tratamiento antibiótico específico precoz basado en la detección etiológica disminuye la mortalidad y la necesidad de ingreso en UCI.

PRONÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico de un paciente con NAC debemos realizar una valoración pronóstica que permita decidir el lugar de tratamiento (ambulatorio o en el hospital). Esta valoración se puede realizar en función de los criterios propuestos por Fine et al. y clasifica a los pacientes en cinco grupos de riesgo según su mortalidad.

Los grupos I y II por su baja mortalidad (<0.6%) permiten realizar el tratamiento de forma ambulatoria, mientras que en los grupos IV y V con mortalidad alta (8-30%) se deben tratar a nivel hospitalario. En el grupo III (2.8% de mortalidad) el tratamiento puede realizarse de forma ambulatoria u hospitalaria, tras una decisión individualizada.

La información se encontrará en la tabla 13 de la sección de anexos
El grupo de riesgo I corresponde a pacientes menores de 50 años, sin comorbilidad y sin datos clínicos de gravedad.

TRATAMIENTO

En este trabajo, únicamente se realizará énfasis en el tratamiento ambulatorio de los pacientes con NAC. Es preciso recurrir a otras guías o tratados para consultar el tratamiento de Neumonías con criterios de ingreso hospitalario. Hasta un 70% de las neumonías se tratan a nivel ambulatorio correspondiendo estas a los grupos pronósticos de Fine I y II y en algunos del grupo III.

La elección del tratamiento empírico más adecuado depende de:

- a. Sospecha etiológica (véase tabla 7 en la sección de anexos)
- b. Factores de riesgo del paciente
- c. Situación clínica (hallazgos clínicos de gravedad)
- d. Distribución geográfica de resistencias a antibióticos de los principales gérmenes implicados. En España (con variaciones según zona geográfica) existe una tasa de resistencia del neumococo a la penicilina de un 40-60% y a macrólidos de un 30% (las recomendaciones de tratamiento empírico de las diversas guías clínicas americanas son diferentes a las europeas debido a la existencia de menor número de resistencia a macrólidos).
- e. Las resistencias a la penicilina, en la mayoría de los casos, son de grado bajo o intermedio y se vencen con aumento de la dosis, lo que no ocurre con la resistencia a macrólidos. Existen una serie de factores de riesgo de existencia de neumococo resistente a penicilina a tener en cuenta:
 - o Edad >65 años o <5 años
 - o Tratamiento con B-lactámicos en los últimos 3 meses
 - o Alcoholismo
 - o Inmunodepresión (incluye tratamiento con corticoides)
 - o Comorbilidad
 - o Contacto niños de guardería
 - o Neumonía en el año previo

En pacientes sin factores de riesgo con:

- Sospecha de neumonía por neumococo, utilizar:
 - o Amoxicilina 1 gr cada ocho horas durante 8-10 días
 - o Cefuroxima 1 gr cada 12 horas
 - o En pacientes alérgicos a B-lactámicos: Levofloxacino (500 mg./24h.) o Moxifloxacino (400 mg./24 horas), 7 días
- Sospecha de neumonía por gérmenes atípicos, utilizar:
 - o Macrólidos (Clarithromicina 500/12 h. 14-21 días o Azitromicina 500 mg/ 24 horas o Telitromicina a dosis de 800 mg/24 horas, 5 días).

En pacientes con factores de riesgo y/o sospecha de neumonía por gérmenes no habituales:

- Amoxicilina + Ácido clavulánico 1000/125 +/- Macrólidos. Desde hace pocos meses disponemos en nuestro país de la presentación 1000/125 que se administra en forma de dos comprimidos cada 12 horas; también puede utilizarse: Amoxicilina + Ácido clavulánico 500/125 + Amoxicilina 500 mg.
- Levofloxacino (500 mg /24h.) o Moxifloxacino (400 mg /24h.), 7 días.

En el tratamiento de una NAC, además del tratamiento antibiótico, debemos:

- Administrar analgésicos si existe dolor
- Aconsejar hidratación y
- No utilizar rutinariamente antitusivos

Todo paciente con Neumonía debe ser reevaluado clínicamente en 48-72 horas (el tratamiento antibiótico no debe ser modificado en dicho período a no ser que exista empeoramiento importante o existan datos microbiológicos de sensibilidad a antibióticos que así lo indiquen). Podemos objetivar diferentes Tipos de respuesta al tratamiento:

1. Respuesta clínica temprana
2. Respuesta clínica tardía >3° día
3. Si existe deterioro clínico se debe reevaluar:
 - El diagnóstico del paciente (descartar neoplasia, TEP, vasculitis, neumonitis por fármacos, hemorragia pulmonar, neumonía organizativa...)
 - El tratamiento (dosis infraterapéutica, inadecuada cobertura...)
 - La necesidad de ingreso hospitalario.

En la tabla 13 de la sección de anexos se resumen los principales lineamientos terapéuticos de la Neumonía adquirida de la comunidad según las principales sociedades involucradas en el manejo de la neumonía adquirida de la comunidad



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la presentación de la sepsis como factor influyente en la mortalidad de los pacientes hospitalizados, principalmente en aquellos con padecimientos crónicos, crónico degenerativos ha ido en aumento y en lo concerniente a la neumonía adquirida de la comunidad no es excepción alguna; a pesar de que ha habido un gran avance en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis misma desde la producción de endotoxinas y/o productos antigénicos de origen infeccioso, hasta las interrelaciones y los mecanismos que conllevan al cuerpo humano a responder ante tal agresión.

No obstante, aún existe una gran ignorancia en lo concerniente a todos aquellos factores que en algún momento dado podrían llegar a actuar como mecanismos favorecedores de la enfermedad.

La comprensión de la sepsis misma y de todas aquellas situaciones relacionadas a ella siempre jugará un papel preponderante, ya que al comprender de una manera más clara toda su fisiopatología, es posible llegar a actuar de una manera correcta para su manejo y también en su prevención.

La presencia de la hipoalbuminemia ha ocasionado mucha polémica, ya que no ha demostrado de manera contundente su influencia en el pronóstico de los pacientes con enfermedades críticas; debido que la mayoría de los estudios realizados hasta el momento siempre se encuentra asociado con padecimientos crónico degenerativos que en muchas ocasiones actúan como factores de confusión.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede considerarse a la hipoalbuminemia como un factor asociado al desarrollo de sepsis en pacientes adultos hospitalizados con neumonía adquirida de la comunidad?



JUSTIFICACIÓN

Debido a que la sepsis ha ido en aumento, es necesario conocer todo el fundamento de su fisiopatología; ya que la mayoría de las terapéuticas actuales y medidas de prevención están enfocadas en base a esta. Pero debido al gran desconocimiento que aún existe acerca de ésta; hay muchas situaciones no determinadas que podrían llegar a influenciar en ésta.

En este último caso, la albúmina, en donde se sabe que muchos de los pacientes con padecimientos críticos llegan a desarrollarla; pero realmente, cuál es su verdadero valor como factor desencadenante de complicaciones graves que ponen en peligro la vida de los pacientes.

Muchos estudios han sido realizados, enfocados en lo concerniente a los tópicos de pronóstico y por ende de mortalidad asociada; sin embargo la dificultad de determinar su valor real como factor pronóstico ha sido difícil.

Pero que sucede en cuanto a su participación como factor desencadenante?; la gran mayoría de la bibliografía consultada menciona su asociación a padecimientos que la desencadenan; sin embargo, no se ha encontrado en la lectura médica como un factor per se desencadenante de enfermedades críticas; en este caso sepsis.



HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

La hipoalbuminemia se asocia al desarrollo de la sepsis en pacientes adultos hospitalizados con neumonía adquirida de la comunidad en el Hospital General de Xoco.

HIPÓTESIS ALTERNA

La hipoalbuminemia no se asocia al desarrollo de la sepsis en pacientes adultos hospitalizados con neumonía adquirida de la comunidad en el Hospital General de Xoco.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Se observará la correlación entre hipoalbuminemia y el desarrollo de sepsis en paciente con neumonía adquirida de la comunidad en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de Xoco.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Se determinará si la hipoalbuminemia conlleva al desarrollo de complicaciones sistémicas infecciosas graves en el paciente con neumonía adquirida de la comunidad en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de Xoco.
2. Se determinará la importancia de la hipoalbuminemia como factor predisponente para el desarrollo de procesos infecciosos sistémicos severos en paciente con neumonía adquirida de la comunidad.
3. Se establecerán cuáles son las entidades más frecuentes que predisponen al desarrollo de neumonía e hipoalbuminemia. en los pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de Xoco.
4. Se observará cuál es el grupo de sexo más afectado
5. Se observará cuál es el grupo étnico más afectado.



MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO METODOLÓGICO. PROSPECTIVO ANALÍTICO DESCRIPTIVO
DEFINICIÓN DE VARIABLES.

- **CONCEPTUAL**

- **Pacientes Adultos.**
Individuos entre 18 y 95 años de sexo masculino y/o femenino
- **Hipoalbuminemia.**
Valores de $< 3.5\text{g/dl}$ séricos al momento del ingreso
- **Sepsis.**
Se comentan en la tabla 2 de la sección de anexos
- **Neumonía Adquirida de la Comunidad.**
Se comentan en la tabla 9 de la sección de anexos
- **Criterios de Hospitalización de Pacientes con Neumonía Adquirida de la Comunidad**
Se comentan en la tabla 12 de la sección de anexos
- **Clases de severidad de la neumonía**
Se comentan en la tabla 14 de la sección de anexos

- **OPERATIVA**

Los pacientes con sospecha de neumonía adquirida de la comunidad se les realizará un interrogatorio (en caso de presentar alteraciones del estado de conciencia, se interrogarán los antecedentes al familiar) mediante la aplicación del instrumento de recolección de datos; llenándose la primera sección de criterios de ingreso en donde el paciente candidato debe de presentar 3 criterios clínicos o 2 clínicos y 1 radiológico; en caso de ser candidato se procederá a la realización de la exploración física para proceder a llenar el tópico correspondiente en el formato; al mismo tiempo se procederá a la toma de muestras sanguíneas con la autorización previa del paciente y/o en su defecto del familiar las cuales consisten en la toma de biometría hemática completa (BHC), química sanguínea (QS) y determinación de albúmina sérica, gasometría arterial (GASA); así como una radiografía de tórax en proyección postero-anterior; una vez realizado este paso y con resultados, se procederá a llenar la sección hallazgos de laboratorio y radiológicos; los cuales están basados en el formato del índice de severidad de la neumonía, propuesta por la Sociedad Americana del Tórax. Una vez realizado esto último se procederá a realizar el cálculo del índice de severidad y de acuerdo a la puntuación obtenida se le otorgará la clase que le corresponda. Posteriormente se mantendrá en observará la evolución clínica de los pacientes durante 14 días; si antes de que se cumpla este periodo, de alguno de los pacientes admitidos, son egresados por los motivos previamente especificados serán excluidos del protocolo. En el caso de aquellos que aún permanezcan en hospitalización y cumplan se dará por terminado el periodo de observación y se detectará a aquellos que hayan cumplidos los criterios previamente comentados para el diagnóstico de sepsis.



SELECCIÓN DE MUESTRA

TIPO DE MUESTREO. Muestreo aleatorio simple

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **De Inclusión**

- Pacientes entre 18 y 95 años del sexo femenino o masculino.
- Pacientes con neumonía adquirida de la comunidad que cursen albuminemia sérica de $< 3.5\text{gr}$ al momento de su ingreso a hospitalización.
- Pacientes con neumonía adquirida de la comunidad estratificados en cualquier clase por el índice de severidad de neumonía (ISN).
- Pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida de la comunidad, hipoalbuminemia y que desarrollen a la semana de hospitalización criterios de sepsis.

- **De Exclusión**

- Pacientes fuera del rango de edad ya mencionados.
- Pacientes que cursen con neumonía adquirida de la comunidad con antecedentes de hospitalización previa en menos de 1 año.
- Pacientes que cursen con neumonía adquirida de la comunidad con diagnóstico de neumonía nosocomial o asociada al ventilador en menos de 2 años.
- Pacientes que ingieran suplementos de proteínas.
- Pacientes con residencia en asilos.
- Antecedentes de uso de drogas intravenosas reciente.
- Quien por indicación médica reciba albúmina intravenosa.
- Pacientes a quienes se les hayan aplicado albúmina y/o plasma en los últimos 5 días

- **De Eliminación**

- Pacientes incluidos en el estudio que hayan sido egresados por mejoría después de que se cumpla el plazo de 7 días.
- Pacientes incluidos en el estudio que hayan sido egresados por defunción después de que se cumpla el plazo de 7 días.
- Pacientes incluidos en el estudio que hayan sido egresados por otros motivos después de que se cumpla el plazo de 7 días.



CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p(1-p))}{\delta^2}$$

donde:

n = cálculo del tamaño de muestra.

Z_{α/2} = valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05; que de acuerdo al estadígrafo Z corresponde a 1.96

p = prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (en este caso 5% = 0.05).

d = diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable.

Considerando que:

En promedio, la prevalencia de pacientes con neumonía adquirida de la comunidad encontrándose con hipoalbuminemia es 38%, y la sepsis que cursa con hipoalbuminemia es del 19%.

$$n = \frac{(1.96)^2 [0.22 (1 - 0.22)]}{(0.11)^2} \qquad n = \frac{0.9050}{0.0121} = 54.48$$

- Total de la Muestra a Recolectar. 54
- Tiempo a Recolectar la muestra. 6 meses



INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: M() F() Residente de Asilo SI() NO()
Enfermedades Asociadas: _____

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Neumonía Previa? SI () NO ()
Neumonía >1 año? SI () NO ()
Criterios Clínicos SI () Cuantos ()
Criterios Radiológicos SI () NO ()

EXAMEN FISICO

Alteración del estado mental: _____
Taquipnea > 30 rpm: SI () NO ()
TAS < 90mmHg SI () NO ()
Temperatura <36°C o >39°C SI () NO ()
Taquicardia >/ 125 lpm SI () NO ()

EVOLUCIÓN

Egreso < 7 días? SI () NO ()
MOTIVO
Mejoría SI () NO ()
Voluntario SI () NO ()
Defunción SI () NO ()

Motivo principal de la defunción: _____

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y RADIOLÓGICOS

pH <7.35 SI () NO ()
BUN >/30mg/dl SI () NO ()
Na <130mmol/L SI () NO ()
Glucosa >/250mg/dl SI () NO ()
Hematocrito <30% SI () NO ()
SaO₂ <90 SI () NO ()
PaO₂ >60% SI () NO ()
Derrame Pleural SI () NO ()
Empiema o Absceso Pulmonar SI () NO ()
(no entra en la puntuación)

Albúmina Sérica _____
Manejo Previo con Antimicrobianos? SI () NO ()

SEPSIS

Desarrollo de Sepsis SI () NO ()

EN CASO DE DESARROLLO:

Tiempo de Desarrollo _____
Posterior al ingreso _____

ESTRATIFICACION DEL RIESGO (PUNTUACIÓN DEL ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LA NEUMONÍA)

PUNTUACION _____
CLASE _____



PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La correlación de rango de Spearman, llamada en ocasiones rho de Spearman, se usa con frecuencia para describir la relación entre dos características ordinales (o una ordinal y una numérica). Es también un parámetro estadístico apropiado para usarse con variables numéricas cuando sus distribuciones son sesgadas o hay observaciones distantes. El cálculo de la correlación categórica de Spearman, simbolizada como r , incluye un ordenamiento inicial por grado o posición de valores de cada una de las características, de menor a mayor; después, las categorías o posiciones se tratan como si fueran los propios valores reales. Puede encontrarse el grado de correlación al calcular el coeficiente de correlación.

$$r_{x,y} = \frac{S(X-X)(Y-Y)}{S(X-X)^2 \sqrt{S(Y-Y)^2}}$$

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN.

El coeficiente de correlación puede elevarse al cuadrado para formar la medida estadística llamada coeficiente de determinación.

El coeficiente de determinación indica que tan fuerte es en realidad, por lo general para la significación del coeficiente de correlación se presentan límites de confianza o los resultados de una prueba estadística.

$$t = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$

SUSTITUCIÓN DE LOS DATOS

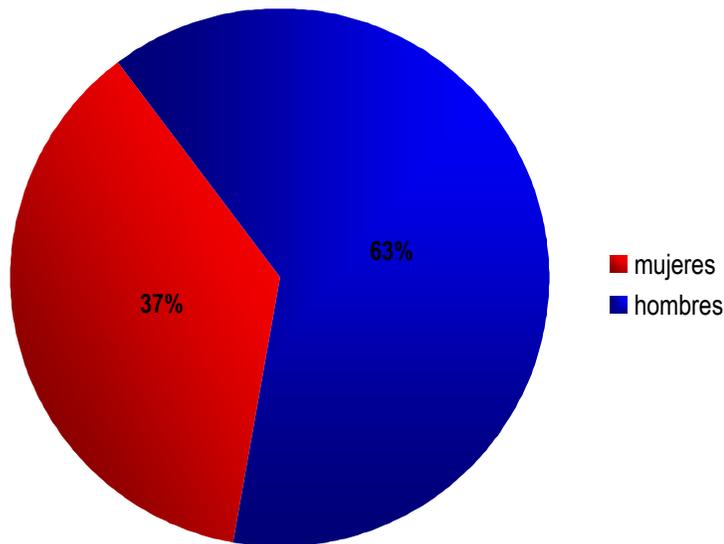
Fue utilizado para la interpretación de los datos el programa estadístico en computadora SPSS en su versión 13 en inglés.



RESULTADOS

Durante el tiempo del estudio fueron captados 54 pacientes con NAC de los cuales el 62.96% eran hombres y 37.04% eran mujeres (Gráfica 1), con una media de edad de 56 y 71 años respectivamente (Tabla 1, Gráfica 2). Los grupos de edad predominantes fueron de 41 a 50, 71 a 80 y de 81 a 90 años con predominancia del sexo masculino para el primer y el tercer grupo.

GRÁFICA 1. Distribución de la población de estudio de acuerdo al género.



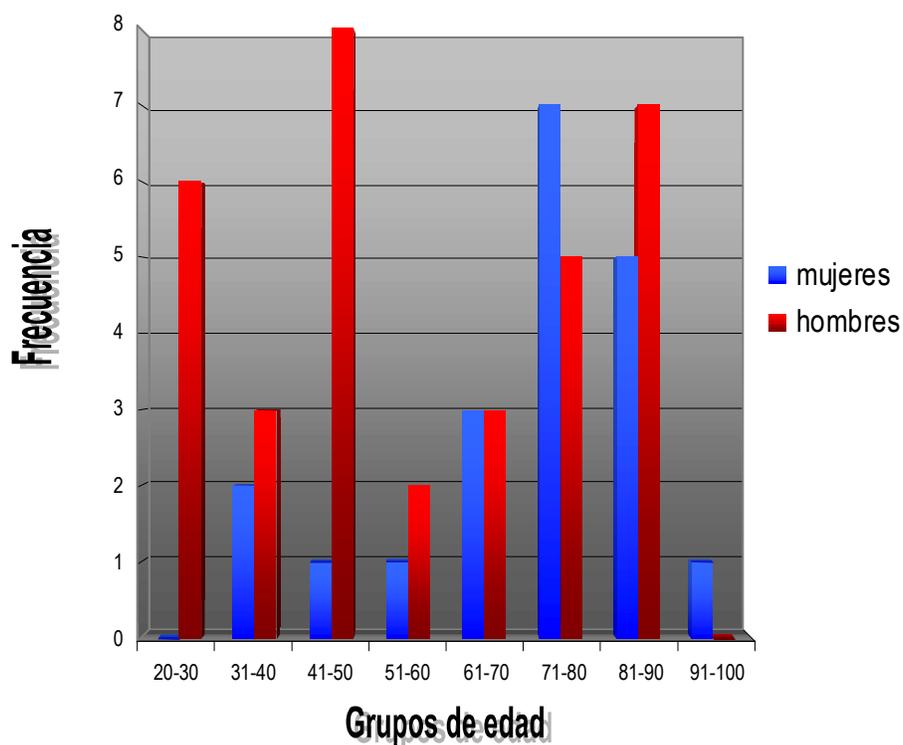
N= 54

Fuente. Recolección de datos de acuerdo al Instrumento de Recolección de datos

TABLA 1. Distribución de la población según la frecuencia de individuos por género y a la media de edad.

	No	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Típ.
Hombre	34	21	88	56.06	22.122
Mujer	20	36	93	71.50	16.631

GRÁFICA 2. Distribución de la población de estudio según grupos de edad.



De los 54 pacientes 22 (40.74%) presentaban de las enfermedades crónicas evaluadas en el Índice de severidad de neumonía (ISN) (Tabla 1); en donde 14 (58.33%) con Insuficiencia Renal Crónica (IRC); 3 (12.5%) con Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), 2 (8.33%) con Insuficiencia Cardiaca; 2 (8.33%) con Insuficiencia hepática y 1 (4.17%) con Neoplasia (Tabla 2 y 3, Gráfica 3).

TABLA 2. Distribución de Enfermedades Crónicas evaluadas en el ISN*.

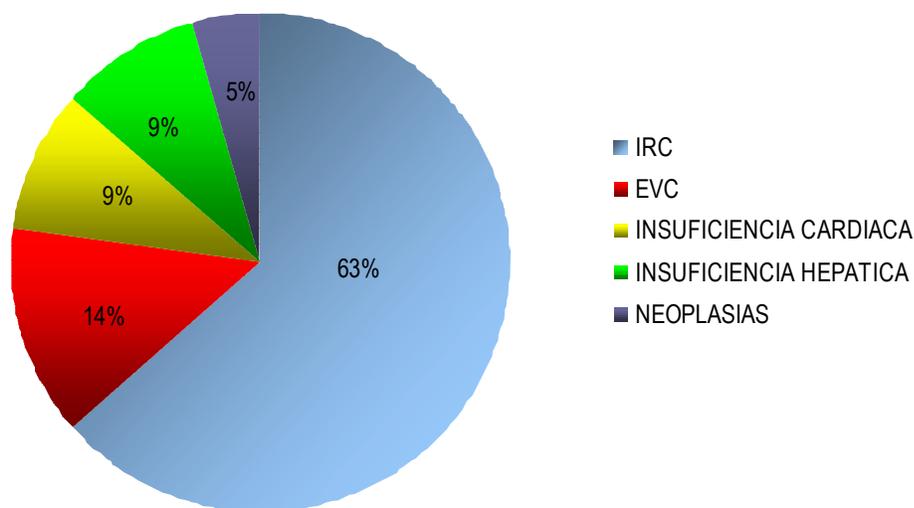
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores	no	30	55.6	55.6	55.6
	si	24	44.4	44.4	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

* Dentro de las Enfermedades Crónicas también se incluye a los padecimientos neoplásicos

TABLA 3. Distribución de las frecuencias de enfermedades Crónicas evaluadas en el ISN.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores	IRC	14	63.63	63.63	63.63
	EVC	3	13.63	13.63	77.26
	Insuficiencia Cardíaca	2	9.1	9.1	86.36
	Insf. Hepática	2	9.1	9.1	95.46
	Neoplasias	1	4.54	4.54	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

GRÁFICA 3. Distribución de enfermedades crónicas en la población de estudio.



N= 54

Fuente. Recolección de datos de acuerdo al Instrumento de Recolección de datos

50 de los 54 individuos ingresados en el estudio fueron detectados con otros padecimientos comórbiles (Tabla 4). Entre los padecimientos más destacados se encontró 32% de la población con Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2); 24% con Hipertensión Arterial Sistémica (HAS); 22% con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y 1 2% con ASMA; además se encontró al 20% con antecedentes seropositivos al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ya con manifestaciones del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

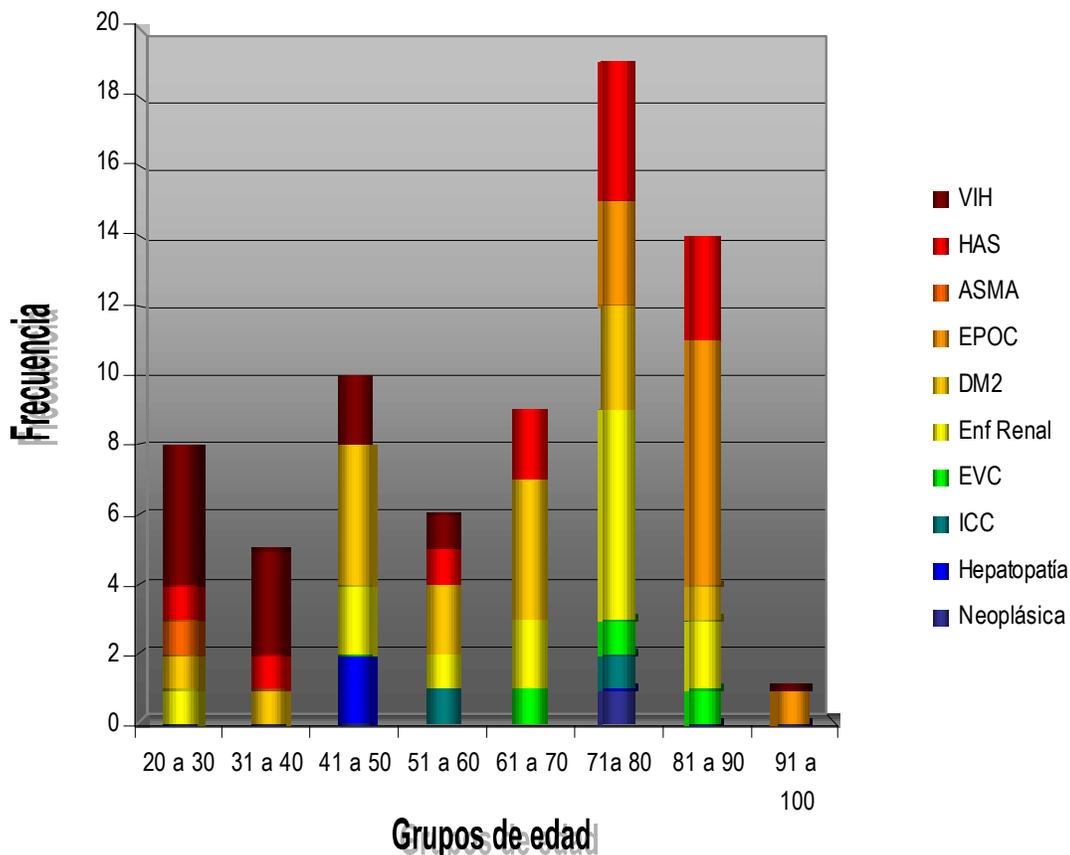
TABLA 4. Frecuencia de otras morbilidades encontradas en la población de estudio

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores	DM 2	16	32	32	32
	HAS	12	24	24	56
	EPOC	11	22	22	78
	ASMA	1	2	2	80
	SIDA*	10	20	20	100.0
Total		50	100.0	100.0	

* Se considera actualmente al SIDA como una enfermedad crónicodegenerativa

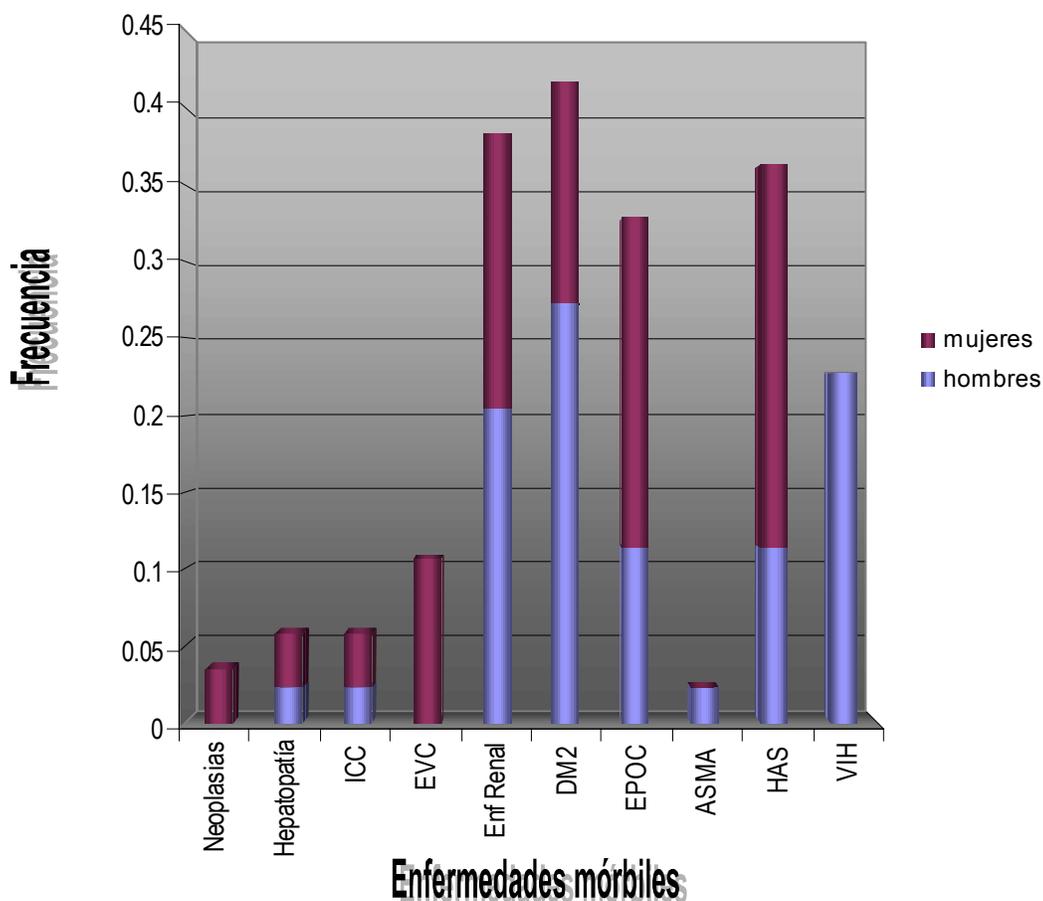
Los grupos de edad comprendidos entre los 41 a 50 años así como los grupos de 71 a 80 y de 81 a 90 se observan como los grupos con mayores padecimientos de comorbilidad asociada. En donde, la Enfermedad Renal, Diabetes mellitus tipo 2, HAS y el EPOC son los padecimientos predominantes para los dos últimos grupos; en el caso de los grupos de edad correspondiente a los pacientes jóvenes también se observan con más de 3 padecimientos comórbiles; en el caso de los grupos de 20 hasta 60 años se encontraron a 10 pacientes con VIH-SIDA siendo más predominantes los primeros 2 grupos etéreos. (Gráfica 4).

GRÁFICA 4. Distribución de enfermedades crónicas de la población de estudio.



En la gráfica 5 se muestra la distribución de los padecimientos crónicos en cuanto al género en donde los hombres son el grupo predominante; donde destaca la DM 2 (27.27%) como el padecimiento más frecuente, posteriormente le siguen VIH (22.72%); enfermedad renal (20.45%), EPOC y HAS 11.36%; y únicamente ICC asma e insuficiencia hepática con 2.28%. En el sexo femenino (38.89%), con predominancia de HAS (25%), EPOC (13.63%); enfermedad renal (11.36%), DM2 (9.1%), EVC (6.81%); e ICC, hepatopatías (insuficiencia hepática) y neoplasias con 2.27% (Gráfica 4).

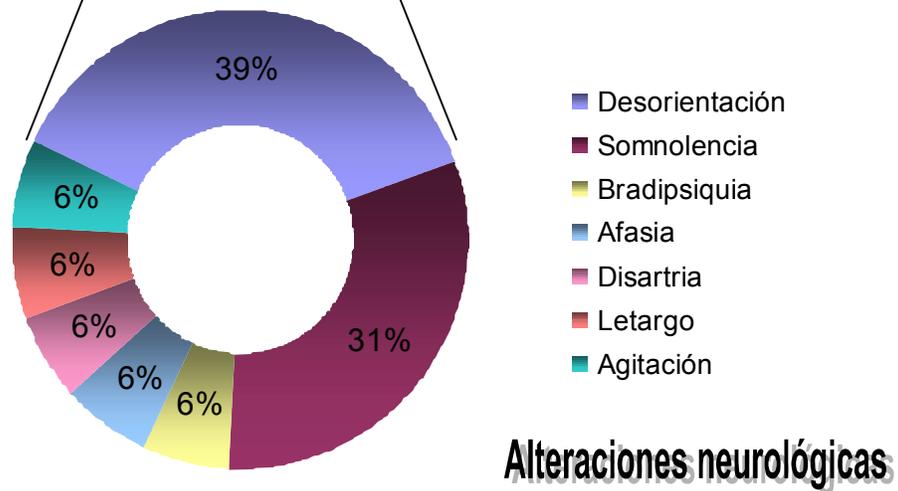
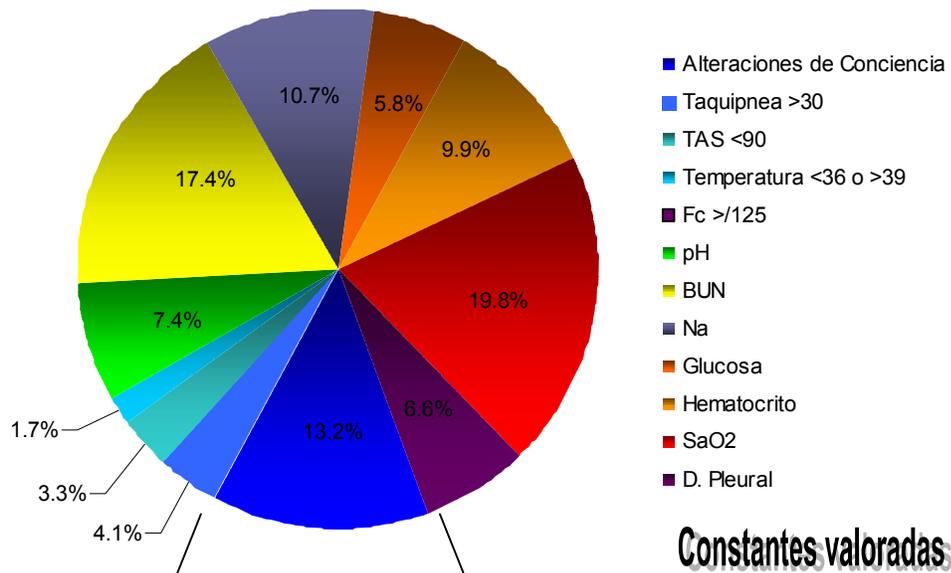
GRÁFICA 5. Distribución de morbilidad en la población de estudio de acuerdo al género.



De las alteraciones encontradas tanto a la exploración física como en laboratorios, 16 pacientes (29.6%) presentaban alteración del estado mental; 6 (37.5%) con desorientación, 5 (31.3%) con somnolencia, 1 (6.3%) con bradipsiquia, 1 (6.3%) con afasia, 1 (6.3%) con disartria, 1 (6.3%) con letargo y 1 (6.3%) con agitación (Tabla 3). Sólo 5 pacientes (9.3%) presentaron taquipnea (>30 RPM); 3 (5.6%) presentaron TAS (<90mmHg); 2 (3.7%) presentaron alteraciones de la temperatura (<36°C o >39°C). Véase Gráfica 6

Ningún paciente presentó taquicardia; 8 Pacientes (14.8%) documentaron un soplo aunque sin realización de ecocardiografía.

GRÁFICA 6. Distribución de alteraciones de laboratorio y gabinete



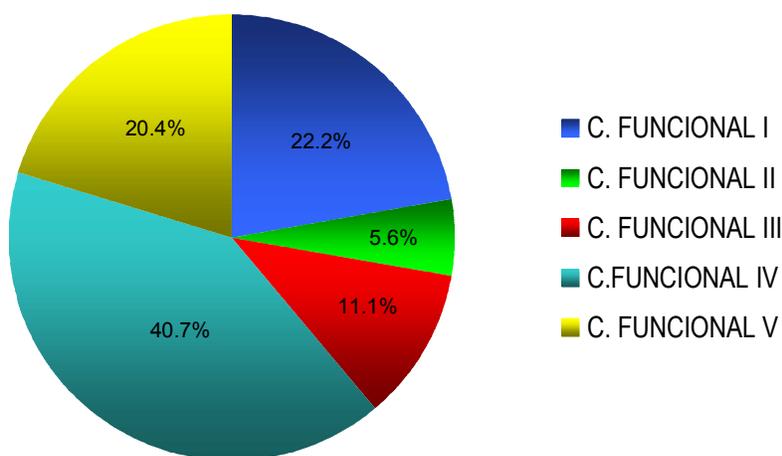
Fuente. Recolección de datos de acuerdo al Instrumento de Recolección de datos 2007

La estratificación obtenida para los 54 pacientes mediante el Índice de severidad muestra lo siguiente: Clase I, 12 pacientes (22.22%); Clase II, 3 pacientes (5.55%); Clase III, 6 pacientes (11.12%); Clase IV, 22 pacientes (40.74%) y Clase V, 11 pacientes (20.37%) (Tabla 5 y Gráfica 7). 22 pacientes (40.74%) se catalogaron en una clase de riesgo baja (de la I a la III con un ISN ≤ 90) de estos pacientes la razón de la hospitalización fue: 9 (40.91%) por VIH de reciente diagnóstico sin tratamiento antirretroviral, 5 pacientes (22.73%) presentaban descontrol metabólico sin cumplir criterios de crisis hiperglucémica; 1 paciente (4.55%) por exacerbación asmática, 3 (13.63%) por edad

TABLA 5. Frecuencia de Presentación de las Clases del ISN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores	I	12	22.22	22.22	22.22
	II	3	5.55	5.55	27.77
	III	6	11.12	11.12	38.89
	IV	22	40.74	40.74	79.63
	V	11	20.37	20.37	100.0
	Total	54	100.0	100.0	

GRÁFICA 7. Distribución de estratificación por clases del ISN



N= 54

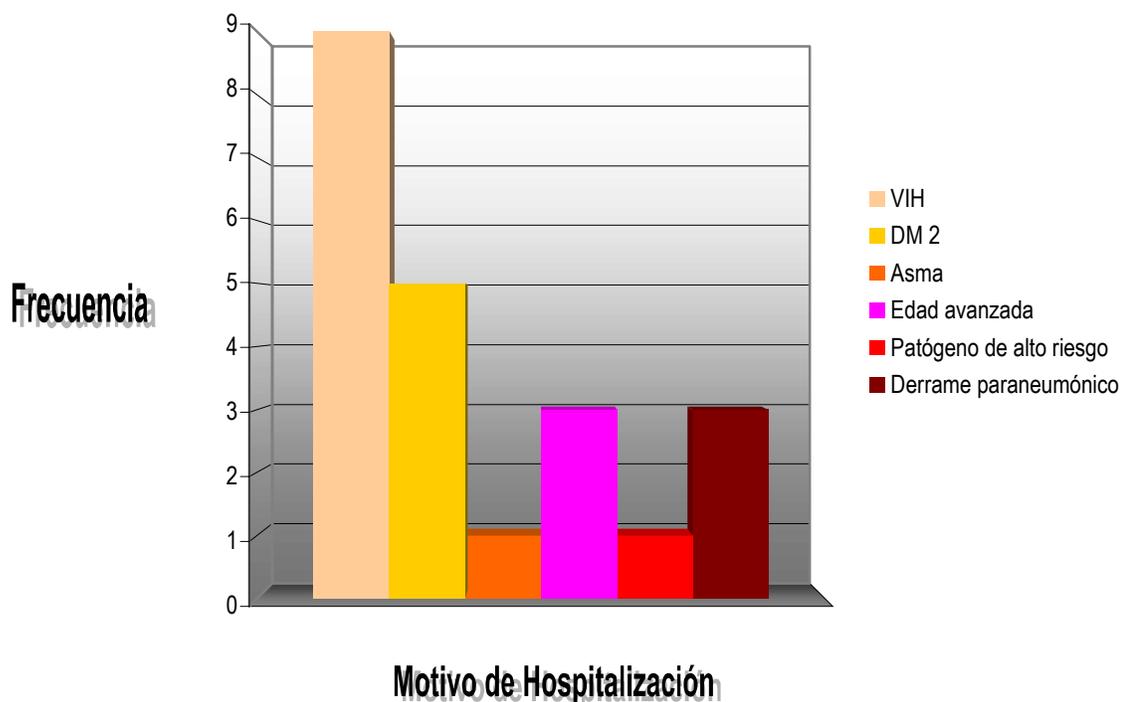
Fuente. Recolección de datos de acuerdo al Instrumento de Recolección de datos 2007

mayor de 70 años, 1 por sospecha de patógeno de alto riesgo (4,55%) 3 (13.63%) por derrame paraneumónico (Tabla 6 y Gráfica 8).

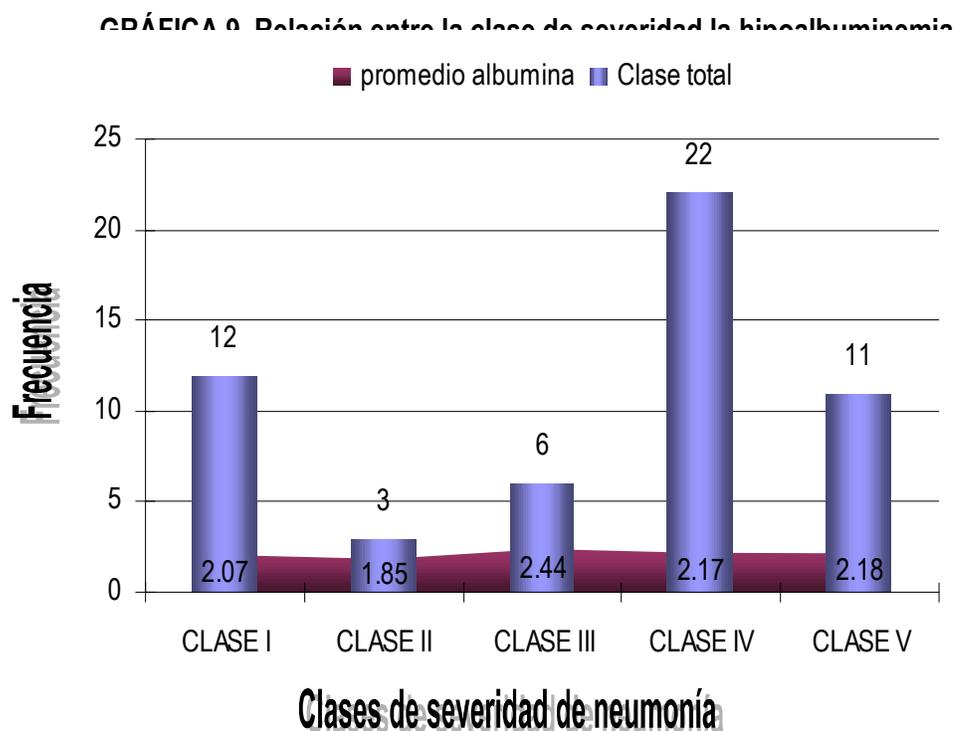
TABLA 6. Motivo de hospitalización en Pacientes con Categoría de Bajo Riesgo (I a III).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores	VIH	9	40.91	40.91	40.91
	DM 2	5	22.73	22.73	63.64
	Asma	1	4.55	4.55	68.19
	Edad avanzada	3	13.63	13.63	81.82
	Patógeno de alto riesgo	1	4.55	4.55	86.37
	Derrame paraneumónico	3	13.63	13.63	100.0
	Total	22	100.0	100.0	

GRÁFICA 8. Distribución de la población con clases I a III según motivo de hospitalización



El promedio de la albúmina sérica con respecto a la clase de severidad se observa que el promedio para las 5 clases se encontró en 2.142 mg/dl; siendo la clase II la que se encontró con menores concentraciones séricas de albúmina (1.85mg/dl). Véase gráfica 9

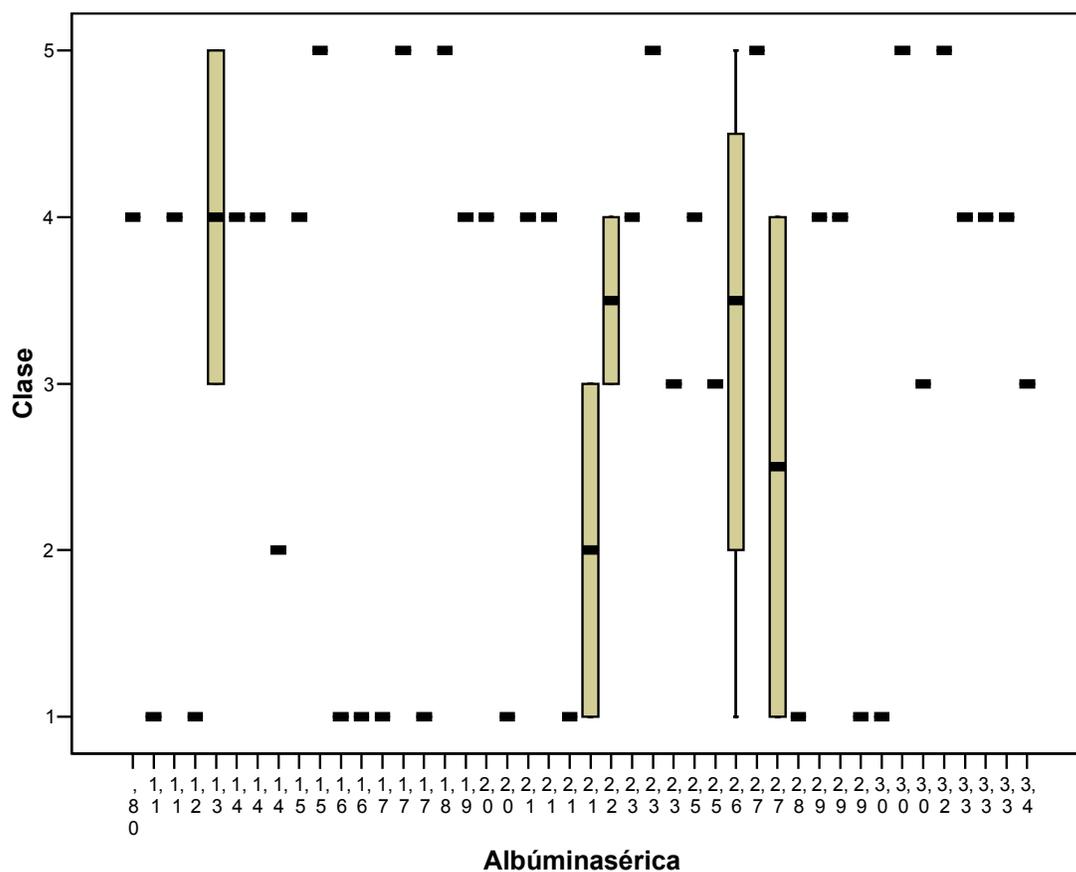


Al relacionar los niveles de albúmina con respecto a la estratificación del Índice de severidad de la Neumonía se determinó una correlación de Spearman de $r=0.037$ con un coeficiente de determinación de $r^2=.0013$ (Tabla 7 y Gráfica 10).

TABLA 7. Correlación de Spearman para Albúmina y Clase de ISN.

			Albúmina	Clase
Rho de Spearman	Albúmina	Coefficiente de correlación	1.000	.037
		Sig. (bilateral)	.	.791
		N	54	54
	Clase	Coefficiente de correlación	.037	1.000
		Sig. (bilateral)	.791	.
		N	54	54

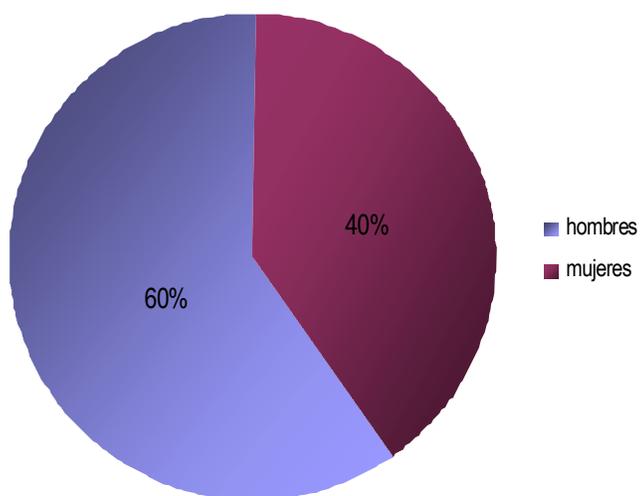
GRÁFICA 10. Correlación de Albúmina Sérica con la Clase de ISN.



Durante los 14 días de observación, fallecieron 20 pacientes (mortalidad de 37.04%); 12 de ellos del sexo masculino (60%) y el resto (40%) del sexo femenino; los grupos de edad observados con mayor mortalidad fueron de 81 a 90 años con 7 casos (35%), 4 casos de 41 a 50 años (20%) (Véase gráficas 11 y 12)

La mortalidad observada de acuerdo a clases presentó una distribución según lo reportado durante mucho tiempo en la literatura con predominio de aquellos grupos etéreos ubicados en los extremos de la vida; siendo en estos casos a las clases IV y V las más afectadas (50% y 35%) respectivamente; del grupo de pacientes fallecidos, 6 (30%) presentaron sepsis; siendo las clases IV y V las que presentaron más casos (2 y 4 respectivamente). La sepsis se presentó sin predilección alguna con respecto al género con 3 defunciones cada uno, se presentaron más casos acumulados en el grupo e las mujeres de 81 a 90 años. Véase Tabla 8 y Gráficas 13 y 14

GRÁFICA 11. Distribución de la mortalidad de acuerdo al género



N= 20

Fuente. Recolección de datos de acuerdo al Instrumento de Recolección de datos 2007

GRÁFICA 12. Frecuencia de la mortalidad por grupos de edad

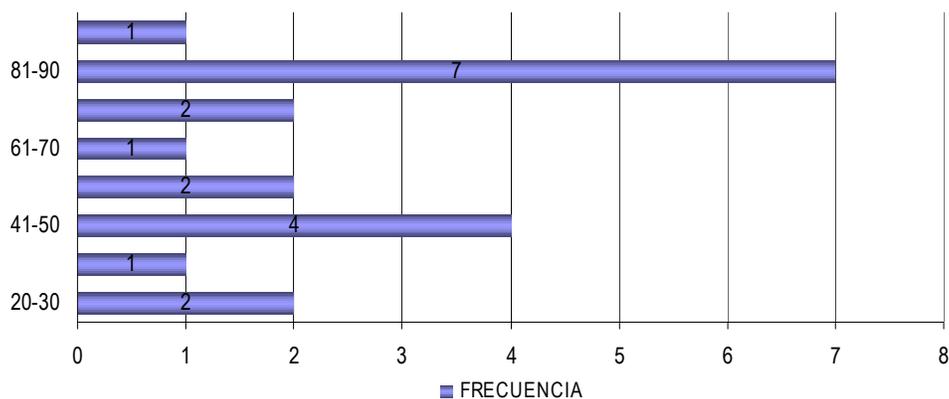
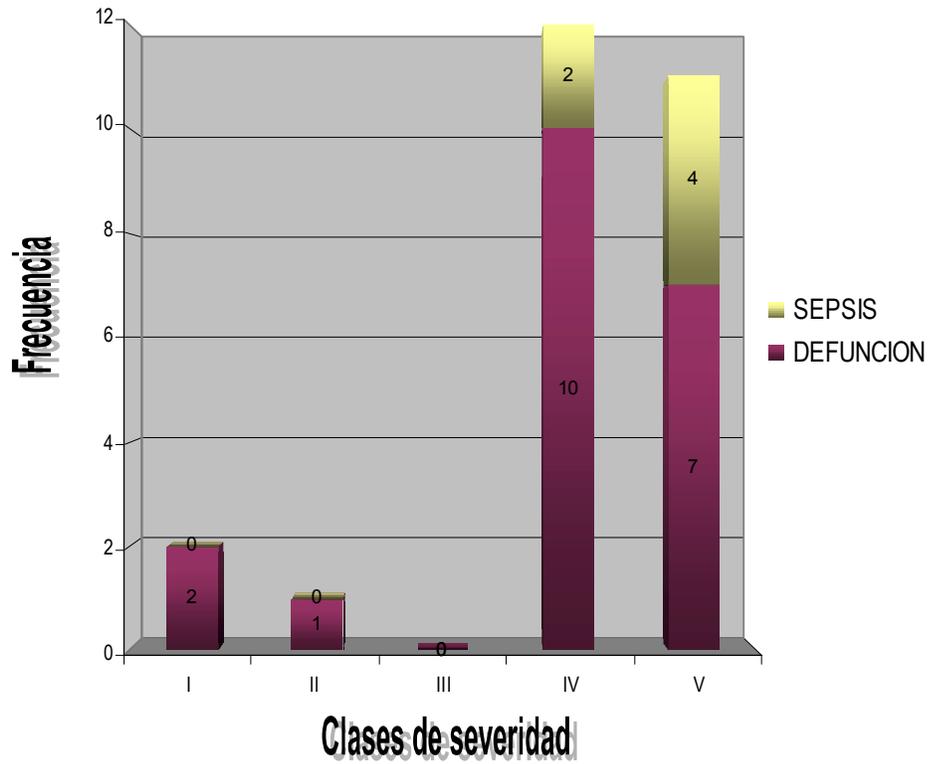


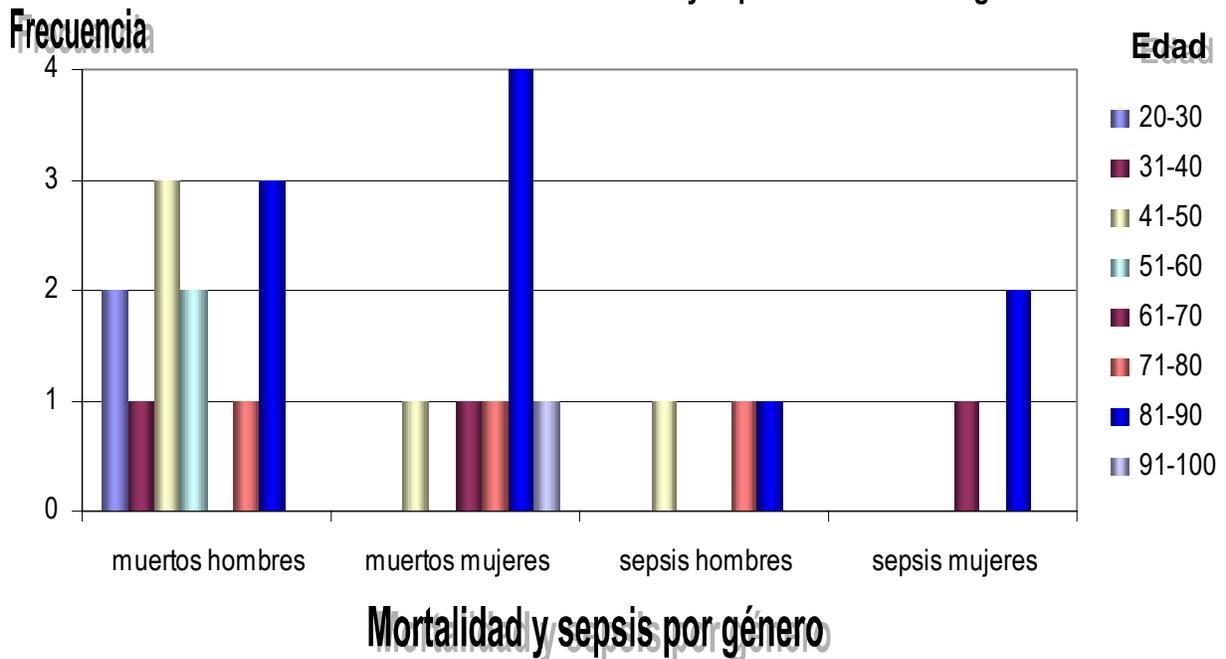
TABLA 8. Distribución de mortalidad de acuerdo a la clase de severidad.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valores	CLASE I	2	10	10	10
	CLASE II	1	5	5	15
	CLASE III	0	0	0	15
	CLASE IV	10	50	50	65
	CLASE V	7	35	35	100.0
Total		20	100.0	100.0	

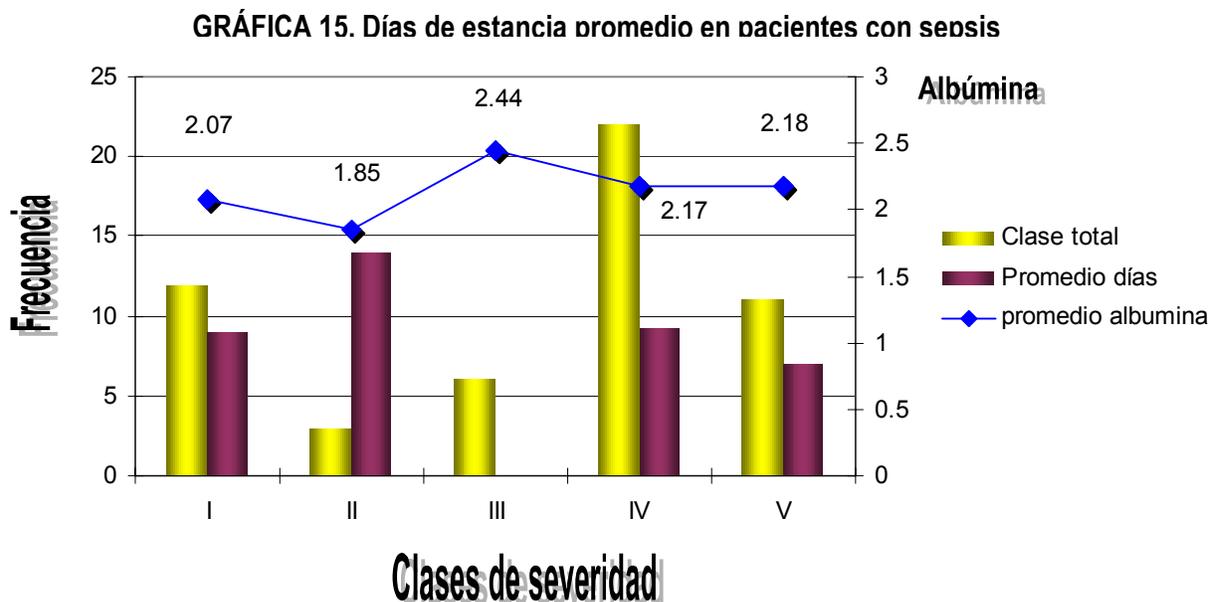
GRÁFICA 13. Relación de la mortalidad entre clase de severidad y sepsis.



GRÁFICA 14. Distribución de mortalidad y sepsis de acuerdo al género



El promedio día de estancia en los pacientes que desarrollaron sepsis fue de 8.65 días; en donde la clase II tuvo un promedio de 14 días; seguida de las clases IV y I con 9.3 y 9 días respectivamente; los niveles de albúmina promedio de acuerdo a las cinco clases fue de 2.142 (véase gráfica 15)



Al relacionar los niveles de albúmina con respecto a la estratificación del Índice de severidad de la Neumonía se determinó una correlación de Spearman de $r=0.257$ con un coeficiente de determinación de $r^2=.0660$ (Tabla 9).

TABLA 9. Correlación de Spearman para albúmina sérica con respecto a la clase de severidad y días de estancia

			ALBÚMINA SERICA	CLASE SEVERIDAD	DIAS PROMEDIO
Rho de Spearman	Albúmina Sérica	Coefficiente de correlación	1.000	-.414	.257
		Sig. (bilateral)	.	.414	.623
		N	6	6	6
	Clase severidad	Coefficiente de correlación	-.414	1.000	-.828*
		Sig. (bilateral)	.414	.	.042
		N	6	6	6
	Dias promedio	Coefficiente de correlación	.257	-.828*	1.000
		Sig. (bilateral)	.623	.042	.
		N	6	6	6

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 10. Correlación de Albúmina Sérica con los pacientes que desarrollaron Sepsis

			Albúmina Sérica	SEPSIS
Rho de Spearman	Albúmina Sérica	Coefficiente de correlación	1.000	.030
		Sig. (bilateral)	.	.828
		N	54	54
	SEPSIS	Coefficiente de correlación	.030	1.000
		Sig. (bilateral)	.828	.
		N	54	54

La determinación mediante la Rho de Spearman para la albúmina sérica de los pacientes que desarrollaron sepsis se determinó una correlación de Spearman de $r=0.030$ con un coeficiente de determinación de $r^2= 0.0009$ (Tabla 10).



CONCLUSIONES

El presente estudio realizó un énfasis especial en la clase del ISN, los motivos de hospitalización incluyendo la prescripción antimicrobiana ambulatoria previa además de la presencia o no de complicaciones. Sin excluir a los pacientes con reciente inmunocompromiso (VIH).

El punto de mayor relevancia del estudio fue la correlación de la hipoalbuminemia y los pacientes ingresados con Neumonía Adquirida de la Comunidad que desarrollaron Sepsis fue reportada en $r= 0.0009$, lo cual puede interpretarse como una correlación escasa o bien como una falta de correlación. Esto es sumamente interesante por que al realizar el ejercicio del cálculo de la correlación debe sugerir que son otras las variables implicadas y quizás de ellas la presencia de edad avanzada o bien la presencia de comorbilidades crónicas se debería replantear. Debido a esto, no es posible deducir si efectivamente la hipoalbuminemia en adultos con neumonía adquirida de la comunidad es un factor desencadenante de procesos infecciosos sistémicos graves en el paciente hospitalizado.

Los padecimientos que se observaron con mayor frecuencia durante el estudio que pueden llegar a desarrollar tanto neumonía como hipoalbuminemia son la presencia de Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica con sus complicaciones crónicas consecuentes, que en la mayoría de las veces es debido a la presencia de Insuficiencia renal crónica. Los grupos de edad más afectados continúan siendo aquellos localizados en los extremos de la vida a partir de la séptima década de la vida hasta la novena década; seguido del grupo comprendido entre los 40 y 50 años. Los hombres continúan siendo el grupo predominante en las hospitalizaciones por neumonía adquirida de la comunidad; donde la Diabetes mellitus 2 y el virus de la inmunodeficiencia humana fueron las causas más relevantes; pero para el desarrollo de sepsis no se observó hacia una tendencia específica por el sexo.

También es importante mencionar que los factores de admisión hospitalaria fueron muy similares a lo que reportan en otras series de la literatura, sin embargo es importante resaltar que el número de pacientes con puntaje bajo <90 (22), fue considerable y no necesariamente la decisión de la hospitalización se basó en los lineamientos convencionales, lo cual sugiere una discordancia con las recomendaciones de los expertos, sugiriendo un impacto en los costos de salud. A pesar de esto, no son desdeñable los factores socioculturales que si bien no implican un puntaje al ISN, si pudieran estar implicados dentro de las razones no propiamente médicas de la hospitalización en este grupo de pacientes previamente comentado.

Finalmente no queda demostrada la utilidad del aporte intravenoso de albúmina sérica al paciente con neumonía adquirida de la comunidad con la premisa de mejorar opsonización periférica y con ello la respuesta clínica.



TABLAS y ANEXOS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Fiebre o Hipotermia: Temperatura. Mayor 38°C o menor 36°C.
Taquicardia: Frecuencia cardiaca. Mayor 90/min.
Taquipnea: Frecuencia respiratoria. Mayor 20 o PaCO ₂ menor 32.
Conteo de Leucocitos:-Leucocitos > de 12,000 o > de 4,000 o > de 10% de "bandas", en la diferencial.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun;20(6):864-74

Tabla 2. Criterios diagnósticos de sepsis

Infección,^a documentada o sospechada, y algunos de los siguientes:^b

VARIABLES GENERALES
· Fiebre (temperatura corporal >38,3°C)
· Hipotermia (temperatura corporal <36°C)
· Frecuencia cardiaca >90 /min o >2 SD sobre el valor normal para la edad
· Taquipnea
· Alteración del estado mental (conciencia)
· Edema significativo o balance positivo de fluidos (>20 mL/kg en 24 hs)
· Hiperglucemia (glucosa plasmática >120 mg/dL o 7,7 mmol/L) en ausencia de diabetes
VARIABLES INFLAMATORIAS
· Leucocitosis (Conteo de GB >12.000 /mm ³)
· Leucopenia (Conteo de GB <4000 /mm ³)
· Conteo de GB Normal con >10% de formas inmaduras
· Proteína C Reactiva (PCR) plasmática >2 SD sobre el valor normal
· Procalcitonina plasmática >2 SD sobre el valor normal
VARIABLES HEMODINÁMICAS
· Hipotensión arterial ^b (PAS <90 mm Hg, PAM <70, o una disminución de la PAS >40 mm Hg en adultos o <2 SD debajo del normal para la edad)
· SO _{2v} >70% ^b
· Índice cardíaco (IC) >3.5 L.min ⁻¹ .M ^{-2.3}
VARIABLES DE DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS
· Hipoxemia arterial (PaO ₂ /FIO ₂ <300)
· Oliguria aguda (flujo urinario <0.5 mL.kg ⁻¹ .hr ⁻¹ o 45 mmol/L en 2 hrs)
· Incremento de creatinina >0.5 mg/dL
· Alteraciones de la coagulación (RIN >1.5 o TTPa >60 seg)
· Íleo (ausencia de ruidos hidroaéreos)
· Trombocitopenia (conteo plaquetario <100,000 /mm ³)
· Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total >4 mg/dL o 70 mmol/L)
VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR
· Hiperlactatemia (>1 mmol/L)
· Disminución del relleno capilar

GB, glóbulos blancos; PAS, presión arterial sistólica; PAM, presión arterial media; SO_{2v}, saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; INR, rango internacional normalizado; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada.

^a Infección es definida como un proceso patológico inducido por un microorganismo.

^b SO_{2v} sat >70% es normal en niños (normalmente, 75–80%), y IC 3,5–5,5 es normal en niños; por lo tanto, NINGUNO de los dos debería ser usado como signo de sepsis en recién nacidos o niños.

^c Los criterios diagnóstico para sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación más infección con hiper- o hipotermia (temperatura rectal >38,5 o < 35°C), taquicardia (puede estar ausente en pacientes con hipotermia), y al menos una de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: alteración del estado mental, hipoxemia, incremento de los niveles séricos de lactato o pulso filiforme.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de sepsis severa

1. Infección bacteriana documentada o evidencia clínica de ella
2. TA sistólica. Mayor 90mm/Hg
3. Requerimiento de drogas vasoactivas durante más de 12 hrs.
4. Fiebre (mayor de 38°C) o hipotermia (menor de 36°C).
5. Oliguria
6. Leucocitosis de mayor de 15,000 o leucopenia de menor de 4,000 .
7. Lactoacidosis. ^{20,21}
8. Presencia de Dímero D.
9. Alteraciones mentales agudas.
10. Presencia de marcadores biológicos de la infección como proteína C Reactiva (PCR) y (PCT)

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.

Tabla 4. Criterios de disfunción en el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM)

Pulmonar (Síndrome de respuesta inflamatoria del adulto [SIRA])
Hepática (Pruebas de funcionamiento hepático alteradas. Ictericia)
Renal (oliguria de 0.5ml/kg/hr por una hora; hiperazoemia);
Cardiovascular(Tensión arterial media [TAM] igual o menor de 60 mm Hg);
Hematológica (trombocitopenia. Tiempo de protrombina (TP) prolongado, coagulación intravascular diseminada [CID])
Digestiva (Ileo, hemorragias);
Neurológica (nivel de conciencia alterado);
Acidosis metabólica inexplicable (pH<7.30)

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6.

Tabla 5.- Principales factores de riesgo para el desarrollo de una Neumonía Adquirida en la comunidad.

Consumo de tabaco (>20 cigarrillos/ día)
Enfermedades crónicas (diabetes, hepatopatías, cardiopatías, enfermedad renal, neoplasias, EPOC)
Malnutrición
Demencia
Edad avanzada
Esplenectomía

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax

Tabla 6.- Los factores de riesgo de sospecha de neumonía por gérmenes no habituales.

Senilidad
Comorbilidad
Falta de respuesta a tratamiento empírico correcto a las 48-72 horas de iniciado.
Presencia de signos radiológicos indicativos de patógeno no habitual (cavitación)
Sospecha de aspiración
Presentación inicial muy grave

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax

Tabla 7.- Condiciones clínicas relacionadas con patógenos específicos que causan neumonías.

Exposición a aves	Chlamydia psittaci, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum
Exposición animales de granja, gatos	Coxiella burnetti
Exposición a roedores contaminados	Hantavirus
Exposición a murciélagos	Histoplasma capsulatum
Exposición a conejos	Franciscella tularensis
Área mediterránea	Legionella sp.
Epidemia de Influenza	Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus
Residentes en asilos y geriátricos	S. pneumoniae, Bacilos gram negativos, H. influenzae, S. aureus, anaerobios, Chlamydia pneumoniae
Alcoholismo	S. pneumoniae, anaerobios, gram negativas, Mycobacterium tuberculosis
EPOC leve. Sin antibióticos recientes o esteroides en los tres meses previos	S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Micoplasma sp., Legionella pneumophila
EPOC moderado Uso de antibióticos recientes o esteroides en los tres meses previos	Los anteriores, más bacterias gram negativas
Usuarios drogas vía parenteral	S. aureus, anaerobios
Bronquiectasias	Pseudomona aeruginosa, S. aureus
Esplenectomía	S. pneumoniae
Comorbilidad(enfermedades crónicas debilitantes)	S. pneumoniae, H. Influenzae, S. aureus, Bacilos gram negativos
Boca séptica y predisposición aspiración	Anaerobios, Bacilos aerobios gram negativos, neumonitis química
Epidemia de Legionelosis	Legionella pneumophila
Drogadicción endovenosa	S. aureus, anaerobios, M. tuberculosis, Pneumocystis carinii, S. pneumoniae
Infección HIV- temprana	S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis
Infección HIV- avanzada	Igual que el anterior más + Pneumocystis carinii, C. neoformans y sp. H. capsulatum y sp., Coccidioides immitis
VIH y CD4 \leq 200/ μ L (Guías Canadienses)	P. carinii, S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis
Obstrucción de la vía aérea	Anaerobios, S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus
Contacto con aguas estancadas, bañados	Leptospira interrogans
Enfermedad estructural del pulmón (bronquiectasias, fibrosis quística)	Pseudomonas aeruginosa, P. cepacia, S. aureus
Viajes a zona endémica de micosis	Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, H. capsulatum
Tratamiento ATB reciente	S. pneumoniae resistente, P. aeruginosa
Posibilidad de guerra bacteriológica	Bacillus anthracis, F. tularensis, Yersinia pestis

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax, Guías de la Sociedad Británica del tórax, Guías Canadienses, IDSA

Tabla 8.- Factores que aumentan el riesgo de infección por patógenos específicos

<p><u>Neumococo resistente a penicilina y a otros medicamentos</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Edad > 65 años- Tratamiento con β-lactámicos en los tres meses previos- Alcoholismo- Enfermedades inmunosupresoras (incluyendo tratamiento con esteroides)- Comorbilidad médica múltiple- Exposición en guarderías
<p><u>Bacterias entéricas gram negativas</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Residencia en asilos- Enfermedad cardiopulmonar- Comorbilidad médica múltiple- Tratamiento reciente con antimicrobianos
<p><u>Pseudomona aeruginosa</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Bronquiectasias- Tratamiento con esteroides (> 10 mg de prednisona al día)- Tratamiento antibiótico de amplio espectro > 7 días en el mes previo- Desnutrición

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax

Tabla 9.- Criterios diagnósticos de Neumonía adquirida de la comunidad

Inflamación del parénquima pulmonar causada por cualquier agente infeccioso con las siguientes condiciones:

1. Adquisición fuera del ambiente hospitalario menos de 1 año
2. Confirmada o no con la radiografía del tórax.
3. Con los siguientes parámetros de acuerdo a la presencia de 3 criterios clínicos, 2 criterios clínicos y 1 radiológico de acuerdo con la Sociedad Americana de Tórax (ATS)
4. Clínico.
 - a) Síntomas de infección respiratoria de evolución aguda:
 - Fiebre o hipotermia
 - Escalofrío y/o diaforesis
 - Tos con o sin expectoración (aumento en el tosedor crónico)
 - Dolor torácico, generalmente pleurítico
 - Disnea
 - b) Signos de consolidación o estertores (si no hay signos claros de consolidación siempre se requiere confirmación radiográfica)

2. Radiográfico. Infiltrado alveolar (consolidación) de aparición reciente o intersticiales en el caso de neumonía atípica*

* En pacientes inmunocomprometidos, leucopénicos o deshidratados la radiografía de tórax puede ser normal en la primera fase de la NAC.

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax

Tabla 10.- Criterios de hospitalización para pacientes con NAC

Edad > 60 años
Enfermedad coexistente: neoplasia, EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva venosa, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal o hepática
Hallazgos a la exploración física: alteraciones en el estado mental, pulso > 125 ppm, frecuencia respiratoria > 30 rpm, presión sistémica sistólica < 90 mmHg, temperatura < 35°C o > 40°C
Factores socioeconómicos

Tomado de Fine et al. N. Engl J. Med 1997;336:243-50

* Con sólo un criterio presente se considera como motivo de ingreso a Hospitalización con antecedentes de Comorbilidades (Diabetes Mellitus, Insuficiencia Hepática, SIDA)

Tabla 11. Criterios de gravedad

Inestabilidad hemodinámica (TAS <90, TAD <60, pulso >125).
Insuficiencia respiratoria (pO ₂ <60 mmHg / pO ₂ /FiO ₂ <250 en EPOC / ó sin EPOC pO ₂ <45 mmHg ó pCO ₂ >35mmHg
Frec. respiratoria >30/min).
Compromiso a órganos y sistemas: Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, Insuficiencia cardiaca, Diabetes descontrolada
Alteración del estado consciencia.
Bacteriemia y/o complicaciones sépticas.
Otros datos: Temperatura >40°C ó /<35 °C ó pH <7.35.
Afección Radiológica de más de dos lóbulos, empiema o cavitación.
Anemia, leucopenia, urea >60 / Na <130 / glucosa >250 / ó albúmina <3,1.

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax

Tabla 12.- Criterios de Hospitalización en la UCI para pacientes con NAC severa

Necesidad de ventilación mecánica.
Estado de choque séptico o necesidad del uso de aminas por más de cuatro horas.
Insuficiencia renal aguda manifestada por disminución del flujo urinario (menos de 20 ml/h en cuatro horas) o elevación de creatinina mayor de 2 mg/dL en ausencia de insuficiencia renal crónica.
Aumento de infiltrados en la radiografía (50%) en las primeras 48 hrs.
Frecuencia respiratoria ≥ 30 x'.
Relación PaO ₂ /FIO ₂ < 250 mmHg.
TA sistólica < 90 mmHg o TA diastólica < 60 mmHg.
Neumonía bilateral o multilobar en radiografía en tórax.

UNO DE DOS CRITERIOS MAYORES. necesidad de ventilación mecánica y/o shock séptico.

DOS DE TRES CRITERIOS MENORES. TA sistólica menor o igual a 90mmHg; Afectación multilobar; PaO₂/FiO₂ < 250.

DOS DE CUATRO CRITERIOS DE LA BTS. FR mayor o igual de 30, TA diastólica menor o igual de 60 mmHg; BUN mayor de 19.1 mgr/dl; disminución del nivel de consciencia.

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax, Guías Británicas del tórax

Tabla 13. Resumen de lineamientos de las diferentes sociedades para el tratamiento a la NAC.

GRUPO	ERS ¹	SAI ²	SCTI ³	ATS ⁴	AMIMC ⁵	ALAT ⁶
Neumonía "neumocócica" leve	Amoxicilina Penicilina G Eritromicina	*	*	*	*	*
Neumonía Atípica leve	Macrólidos	*	*	*	*	*
Neumonía severa prob. neumocócica	Penicilina G Cefalosporinas 3ra generación	*	*	*	*	*
Neumonía severa de etiología desconocida	Cefalosporina 3ra generación Amoxi/A. clav. + macrólido	*	*	*	*	*
Grupo A Tratamiento ambulatorio	*	Doxicilina, macrólido o fluoroquinolona	Macrólido o doxicilina	Macrólidos nuevos o doxicilina	Macrólido o fluoroquinolona antineumococo	Macrólido o doxicilina o fluoroquinolona antineumococo
Grupo B (Factores modificantes)	*	*	Nuevo macrólido, doxicilina, fluoroquinolona respiratoria, amoxi/Ac. Clav., o cefalosporina 2da + macrólido	β-lactámico + macrólido o doxicilina o fluoroquinolona antineumococo sola	Cefalosporina de 2da o 3ra generación β-lactámico/inhibidor β-lactamasa o nueva fluoroquinolona	Fluoroquinolona antineumococo o amoxicilina + macrólido
Grupo de pacientes hospitalizados en salas generales	*	Cefalosporina 2da o 3ra generación + macrólido o fluoroquinolona antineumococo	Cefalosporinas de 2da, 3ra o 4ta generación + macrólido	β-lactámico IV + macrólido VO o IV o fluoroquinolona antineumococo IV sola	Cefalosporina 3ra generación + macrólido o nueva fluoroquinolona o β-lactámico/inhibidor β-lactamasa	Fluoroquinolona antineumococo o Cefalosporina 3ra generación + macrólido IV o amoxi/Ac. Clav.
Grupo de pacientes en UCI	*	Cefalosporina de amplio espectro + β-lactámico/inhibidor β-lactamasa + fluoroquinolona o macrólido	Fluoroquinolona respiratoria IV + cefalosporina de 3ra generación + macrólido o β-lactámico/inhibidor β-lactamasa	β-lactámico IV + macrólido IV o fluoroquinolona sola	Cefalosporinas 3ra generación + macrólido o imipenem cilastatina o nueva fluoroquinolona IV	Cefalosporina 3ra generación + macrólido IV o ciprofloxacino o fluoroquinolona antineumococo
Broncoaspiración	*	Clindamicina, metronidazol o β-lactámico/inhibidor β-lactamasa	Amoxicilina/A. clav. + macrólido o fluoroquinolona respiratoria	*	*	Amoxicilina + ácido clavulánico o clindamicina
Por P. aeruginosa	*	Agentes antipseudomonas + fluoroquinolona	Fluoroquinolona antipseudomona o aminoglucosido o β-lactámico, imipenem, aminoglucósido	β-lactámico anti- pseudomona + fluoroquinolona anti- pseudomona + macrólido	*	Ciprofloxacino + piperacilina / tazobactam o imipenem o cefepime o aminoglucosido + macrólido

- 1) Sociedad Europea de Medicina Respiratoria
- 2) Sociedad Americana de Infectología
- 3) Sociedades Canadienses del Tórax e Infectología
- 4) Sociedad Americana del Tórax
- 5) Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica
- 6) Asociación Americana del Tórax.

Tabla 14.- Índice de Severidad de Neumonía

I. Factores Demográficos

a. Edad	
Hombres	edad (años)
Mujeres	edad (años) - 10
b. Residente de Asilo	+ 10
c. Patología coexistente	
Enfermedad neoplásica	+ 30
Enfermedad Hepática	+ 20
Insuficiencia cardiaca	+ 10
Enfermedad cerebro vascular	+ 10
Enfermedad renal	+ 10

II. Hallazgos al examen físico

a. Alteración del estado mental	+ 20
b. Frecuencia respiratoria ≥ 30	+ 20
c. Presión arterial sistólica < 90	+ 20
d. Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+ 15
e. Pulso ≥ 125 lat/min	+ 10

III. Hallazgos de laboratorio y radiográficos

a. PH < 7.35	+ 30
b. BUN ≥ 30 mg /dl (11 mmol/L)	+ 20
c. Sodio < 130 mEq/ L (130mmol/L)	+ 20
d. Glucosa ≥ 250 mg/ dL (14 mmol/L)	+ 10
e. Hematocrito $< 30\%$ ó < 9 g/dl	+ 10
f. Presión parcial de Oxígeno < 60 mmHg ó saturación de oxígeno $> 90\%$ aire ambiente	+ 10
g. Derrame pleural	+ 10

ESTRATIFICACIÓN EL RIESGO

IV. RIESGO	CLASE	PUNTAJE	MORTALIDAD
Bajo	I	(*)	0.1 %
Bajo	II	≤ 70	0.6 %
Bajo	III	71 – 90	0.9 %
Moderado	IV	91 – 130	9.3 %
Alto	V	> 130	27.0 %

(*) > 50 años, sin patología neoplásica, hepática, renal, cerebrovascular o ICC. Sin hallazgos al examen físico de los citados anteriormente

- Enfermedad neoplásica: cualquier cáncer excepto carcinoma de células basales o escamosas de la piel, activo al momento del cuadro agudo, o dentro del último año.
- Enfermedad Hepática: cirrosis clínica o histológica, o hepatitis crónica activa.
- Insuficiencia Coronaria: documentada por historia clínica, examen físico, ecocardiograma, SPECT, etc.
- Enfermedad cardiovascular: diagnóstico clínico de evento vascular cerebral, o documentado por TAC/RNM
- Enfermedad Renal: crónica, o creatinina/ BUN alterado.

MANEJO DE ELECCIÓN DE ACUERDO AL PUNTAJE

- i. <70 puntos: manejo ambulatorio
- ii. 71-90 puntos: hospitalización breve, manejo ambulatorio, según juicio clínico
- iii. ≥ 90 puntos: manejo hospitalización
- iv. ≥ 130 puntos. Ingreso Unidad de cuidados intensivos

PUNTAJE DE ÍNDICE DE SEVERIDAD Y TERAPIA SUGERIDA (!)

Clase	Puntos	Mortalidad	Terapia sugerida
I	< 51	0.1 %	Antibióticos vía oral en domicilio
II	51 - 70	0.6 %	Ídem o corta estadía (en caso de vómitos u otra razón)
III	71 - 90	0.9 %	Ídem o corta estadía (en caso de vómitos u otra razón)
IV	91 - 130	9.5 %	Hospitalización + Antibióticos intravenosos
V	>130	26.7 %	Unidad Cuidados Intensivos + Antibióticos intravenosos

(!)Clinical Policy for the Management and Risk Stratification of Community-Acquired
Pneumonia in Adults in the Emergency Department {Karas S Jr & Lukens T 2001 8 /id}

Fuente: Guías de la Sociedad Americana del tórax



BIBLIOGRAFÍA

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*; 2001; 29: 1303-1310.
2. J.P. Nicholson, M.R. Wolamarans. The role of Albumin in Critical Illness. *British Journal of Anaesthesia*; 2000; 85(4); 599-610.
3. García Salcedo José Javier, Batarse-Bandak José, et al. Albúmina sérica y mortalidad en ancianos hospitalizados. *Bioquímica*; 2003; 28(1): 8-12.
4. Michelle A. Beutz, MD, Edward Abraham, MD. Community-Acquired Pneumonia and Sepsis. *Clin Chest Med*; 26 (2005): 19–28.
5. Richard S. Hotchkiss, MD, and Irene E. Karl, Ph.D. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England of Journal Medicine*; 2003 January 9; 48(2): 138-150.
6. Pierre-Yves Bochud and Thierry Calandra. Science, medicine, and the future: Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *British of Medical Journal*; 2003; 326: 262-266.
7. Greg S. Martin, MD, David M. Mannino, MD, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*; 2003 April 17; 348: 1546-1554.
8. Timothy W Evans and Mark Smithies. ABC of intensive care: Organ dysfunction. *British of Medical Journal*; 2000; 318: 1606-1609.
9. James A. Russell, MD. Management of Sepsis. *N Engl J Med*; 2006 October 19; 355: 1699-1713.
10. Guzmán Cisneros Beatriz, MD, Correa Beltrán Dolores MD, et al. Citocinas y otras moléculas involucradas en sepsis y en pacientes con sepsis y complicaciones de neutropenia. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*; Julio-septiembre 2003; Enero-Abril 2004; 13(1); 15-23.
11. Carrillo Esper Raúl, MD, González Salazar Alberto, MD. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales. *Cir Ciruj*; Noviembre-diciembre 2002; 70(6): 433-441.
12. Casas Robles Myrella Leticia, Zúñiga Rivera Alberto. Recambio proteínico en sepsis. *Revista de Endocrinología y Nutrición*; Julio-septiembre 2003; 11(3): 136-141.
13. Reyes Corcho Andrés, De la Rosa Pérez Jorge Nelson. ¿Influyen la edad y los servicios en la calidad del diagnóstico clínico de la sepsis respiratoria baja?. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*; Julio-septiembre 2003; 16(3): 136-144.
14. Gina Howell, BA, Samuel A. Tisherman, MD. Management of Sepsis. *Surg Clin N Am*; 2006; 86: 1523–1539.
15. Kristen C. Sihler MD, MS; Avery B. Nathens MD, PhD, MPH. Management of Severe Sepsis in the Surgical Patient. *Surg Clin N Am*; 2006; 86: 1457–1481.
16. Konrad Reinhart MD, Michael Meisner MD. Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful?. *Crit Care Clin*; 2006; 22: 503–519.
17. Hurtado Francisco Javier, MD, Nicolás Nin, MD. The Role of Bundles in Sepsis Care. *Crit Care Clin* 22 (2006): 521–529.
18. Antonino Gullo, MD, Nicola Bianco, MD. Management of Severe Sepsis and Septic Shock: Challenges and Recommendations. *Crit Care Clin*; 2006; 22: 489–501.

19. Michael R Filbin, MD, et al. Shock, Septic E-Medicine reviews; Last Updated: February 13, 2006. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic533.htm>
20. Sat Sharma MD, FRCPC, FCCP, and Anand Kumar MD, FRCPC, FCCP, FCCM. Septic Shock, Multiple Organ Failure, and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Curr Opin Pulm Med*; 2003; 9(3): 199-209.
21. R. Phillip Dellinger MD; Jean M. Carlet MD; *Crit Care Med*. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2004 Mar; 32(3); 858-873.
22. Thierry Calandra, MD, PhD; Jonathan Cohen, MB, FRCP; for the International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med*; 2005; 33(7): 1538-1548.
23. Carrillo Esper Raúl, MD. Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*; Mayo-junio; 2001; 15(3): 92-95.
24. Pérez Cruz Raymundo, MD. La importancia de la energía en el estado de choque y sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*; Septiembre-octubre; 2002; 16(5): 165-169.
25. Raúl Carrillo Esper, MD, Carvajal Ramos Roberto, MD. Sepsis. Conceptos actuales (Primera de tres partes). *Rev Fac Med UNAM*; Noviembre-diciembre; 2004; 47(6): 238-245.
26. Raúl Carrillo Esper, MD, Carvajal Ramos Roberto, MD. Sepsis. Conceptos actuales (Segunda de tres partes). *Rev Fac Med UNAM*; Enero-febrero; 2005; 48(1): 24-29.
27. Briceño Indira MD. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit*; 2005 Abril 14; 2(8):164-178.
28. Carrillo Esper Raúl, MD, Contreras Domínguez Vladimir, MD. Microalbuminuria como marcador de gravedad en el paciente con sepsis grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*; 2005; 19(1): 5-9.
29. Eric Wiel, MD, Benoit Vallet MD, PhD. The Endothelium in Intensive Care. *Crit Care Clin* 2005; (21): 403-416.
30. Negligan Patrick, PhD; University of Pennsylvania. Albumin Physiological Role. http://www.ccmtutorials.com/misc/albumin/page_03.htm
31. Frederick K. Beck, MD, and Thomas C. Rosenthal, MD. Prealbumin: A Marker for Nutritional Evaluation. *Am Fam Physician*; 2002 April 15; 65(8): 1575-1578.
32. Bradford Lee West, Maria M. Picken. Albuminuria in Acute Tubular Necrosis. *Nephrol Dial Transplant*; 2006; 21: 2953-2956.
33. Eddy Fan and Thomas E Stewart. Albumin in critical care: SAFE, but worth its salt?. *Critical Care*; 2004 October; 8(5): 297-299.
34. Ruben Peralta, MD, FACS , et al. Hipoalbuminemia. E-medicine; last updated. May 25 2006. <http://www.emedicine.com/med/topic1116.htm>.
35. Michael R. Uhing, MD. The albumin controversy. *Clin Perinatol*; 2004; 31: 475- 488.
36. Carroll M. Leevy, MD, Xerban A. Moroianu, MD. Nutritional Aspects of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*; 9 (2005): 67-81.
37. Consenso Nacional de Uso de Antimicrobianos en la Neumonía Adquirida en la Comunidad. *Neumología y Cirugía de Tórax*; 2004; 63(2): 67-78.
38. Kathryn Armitage and Mark Woodhead. New guidelines for the management of adult Community-Acquired Pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*; 2007; 20: 170-176.
39. Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adult suppl*; *Clinical Infectious Diseases*; 2007; 44: S27-S72.

40. BTS Guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in adults - 2004; Prepared by the BTS Pneumonia Guidelines Committee Final approval by the BTS Standards of Care Committee on 20.1.04 Published on BTS website on 30.04.04 update 1-22.
41. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults; Thorax; 2001; suppl_4.iv1 56: 1-64.
42. Mauricio Ruíz, Santiago Ewig. Severe Community-acquired Pneumonia Risk Factors and Follow-up Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*; 2000; 160: 923–929.
43. Francisco Arancibia, Santiago Ewig. Treatment Failures in Patients with Community-Acquired Pneumonia Causes and Prognostic Implications. *Am J Respir Crit Care Med*; 2000; 162: 154–160.
44. Carlos M. Luna, Angela Famiglietti, et al. Community-Acquired Pneumonia : Etiology, Epidemiology, and Outcome at a Teaching Hospital in Argentina. *Chest*; 2000; 118; 1344-1354.
45. Carlos M. Luna, Anibal Calmaggi, et al. Neumonía Adquirida de la Comunidad. Guía práctica Elaborada por un Comité Intersociedades. *Medicina*; 2003; 63(4): 319-343.
46. Ali A. El-Solh, Pawan Sikka. Etiology of Severe Pneumonia in the Very Elderly. *Am J Respir Crit Care Med*; 2001; 163: 645–651.
47. Neumonía nosocomial; *Neumología y Cirugía de Tórax*; 2005; 64(2): 79-83.
48. Community-Adquired Pneumonia. Guías Diagnósticas de Neumología del Hospital General de México: 1-6. http://hgm.salud.gob.mx/pdf/servicios/guias_neumo/lx.pdf
49. Zara Hoare and Wei Shen Lim. Pneumonia: update on diagnosis and management. *British Medical Journal*; 2006 May 6; 332; 1077-1079.
50. Donald W. Alves; Matthew T. Kennedy. Community-Acquired Pneumonia in Casualty: Etiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management (or a Look at the New in Pneumonia Since 2002). *Curr Opin Pulm Med*; 2004; 10(3): 166-170.
51. Bogdan Grigoriu; Frédéric Jacobs, et al. Bronchoalveolar Lavage Cytological Alveolar Damage in Patients with Severe Pneumonia. *Crit Care*; 2005; 10(1). <http://www.medscape.com/viewarticle/518399>
52. Thomas J. Marrie, MD; LieLing Wu, MSc. Factors Influencing In-Hospital Mortality in Community-Acquired Pneumonia. *CHEST*; 2005; 127(4): 1260-1270.
53. Charles Feldman. Prognostic scoring systems: which one is best? *Current Opinion in Infectious Diseases*; 2007, 20: 65–169.
54. Grant W. Waterer PhD, Richard G. Wunderink, MD. Genetic Susceptibility to Pneumonia. *Clin Chest Med*; 2005; 26: 29–38.
55. Didier Dreyfuss MD, Jean-Damien Ricard MD, PhD. Acute Lung Injury and Bacterial Infection. *Clin Chest Med*; 2005; 26: 105–112.
56. T. Franquet. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*; 2001; 18: 196–208.
57. Recommendations ALAT about the Community-acquired pneumonia; *Arch Bronconeumol*; 2001; 37(8): 340-348.
58. Paul D R Johnson, Lou B Irving, John D Turnidge. Community-acquired pneumonia. *MJA Practice Essentials*; 2002 April 1; 176; 341-347.
59. Paul E. Marik and Danielle Kaplan. Aspiration Pneumonia and Dysphagia in the Elderly. *Chest* 2003; 124: 328-336.
60. A. Díaz, M. Álvarez. Clinical Picture and Prognostic Factors for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults Admitted to the Intensive Care Unit. *Arch Bronconeumol*; 2005; 41(1): 20-26.
61. F. Blasi. Atypical pathogens and respiratory tract infections; *Eur Respir J*; 2004; 24: 171–181.

62. Nigel Stocks MD, John Turnidge MASM. Lower respiratory tract infections and Community-Acquired pneumonia in adults. *Australian Family Physician*; 2004 May; 33(5): 297-301.
63. Thomas M. File, Jr, Javier Garau, et al. Guidelines for Empiric Antimicrobial Pneumonia Prescribing in Community-Acquired. *Chest* 2004; 125: 1888-1901.
64. Kristopher P. Thibodeau, LCDR, MC, USN, Antohony J. Viera, LCDR, MC, USNR. Atypical Pathogens and Challenges in Community-Acquired Pneumonia. *American Family Physician*; 2004 April 1; 69(7); 1699-1706.
65. Karl Weiss and Glenn S. Tillotson. The Controversy of Combination vs Monotherapy in the Treatment of Pneumonia Hospitalized Community-Acquired. *Chest*; 2005; 128; 940-946.
66. Fernando Saldías P, Carlos Pérez C. Summary of the Consensus for management of Community-Acquired Pneumonia in adults. *Rev Med Chile*; 2005; 133: 953-967.
67. J.A. Schouten, J.M. Prins, Schouten, et al. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy of Community-Acquired Pneumonia. *The Netherlands Journal of Medicine*; 2005 September; 63(8): 323-335.
68. Duncan Keeley. Guidelines for managing Community-Acquired Pneumonia in adults. *British Medical Journal*; 2002 February 23; 324; 436-437.
69. Derek C. Angus, Thomas J. Marrie. Severe Community-acquired Pneumonia. Use of Intensive Care Services and Evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med*; 2002 May; 166: 717-723.
70. Lionel A. Mandell, John G. Bartlett; CID. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults (Guidelines for CAP in Adults); 2003 December 1: 1405-1433.
71. MS Niederman. Community-acquired pneumonia: a North American perspective. *Chest*; 2000 March; 113(3): 179-182.
72. Meyer Balter, MD, FRCPC. Management of community-acquired pneumonia Evidence-based update. *Canadian Family Physician*; 2002 November; 1773-1775.
73. Ethan A. Halm, M.D., M.P.H., Alvin S. Teirstein, M.D. Management of Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*; 2002 December 19; 347(25): 2039-2045.
74. M. Nawal Lutfiyya, PH.D., Eric Henley, M.D., et al. Diagnosis and Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *Am Fam Physician*; 2006; 73: 442-450.
75. J. Almirall, I. Bolívar; et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*; 2000; 15: 757-763.
76. Burke A Cunha, MD, MACP, et al. Pneumonia, Community-Acquired. E-medicine; last updated. February 14 2007. <http://www.emedicine.com/MED/topic3162.htm>
77. Singapore: Singapore Ministry of Health. Use of antibiotics in adults. 2006 Feb. 180 p.
78. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Community-acquired pneumonia in adults; 2006 May. 36 p.
79. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Community management of lower respiratory tract infections in adults. A national clinical guideline; 2002 Jun: 27-32.
80. Tablan OC, Anderson LJ; et al. Guidelines for preventing health care associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Recomm Rep*; 2004 Mar 26: 531-536.
81. Mandell LA, Bartlett JG, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis*; 2003 Dec 1;37(11): 1405-33.
82. Thomas M. File Jr, MD, Michael S. Niederman, MDc. Antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am*; 2004; 18: 993-1016.

83. Anucha Apisarnthanarak, MDa, Linda M. Mundy, MDb. Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med*; 2005; 26: 47–55.
84. Richard G. Wunderink, MDa, Grant W. Waterer, MBBS, PhD. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin N Am*; 2004; 18: 743–759.
85. Mark Woodhead, DM. Community-acquired pneumonia: severity of illness evaluation. *Infect Dis Clin N Am*; 2004; 18: 791–807.
86. Lionel A. Mandell, MD. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am*; 2004; 18: 761–776.
87. M. Nawal Lutfiyya, PHD, Eric Henley, MD, MPH., et al. Diagnosis and Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *American Family Physician*; 2006 February 1; 73(3): 442-450.
88. Andrés de Roux, MD, PhD; Manuela Cavalcanti, MD., et al. Impact of Alcohol Abuse in the Etiology and Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest*; 2006 May; 129(5): 1219-1225.
89. Ramsdell J MD. Management of Community-Acquired Pneumonia in the Home an American College of Chest Physicians Clinical Position Statement. *Chest*; 2005 May 01; 127(5): 1752-1763.
90. Stephen Karas, Jr., MD, Chair Thomas W. Lukens, MD, y cols. Clinical policy for the management and risk stratification of community-acquired pneumonia in adults in the emergency department; *Annals of Emergency Medicine*; 2001 July; 38(1): 107-113.
91. Michael S. Niederman, MD, Lionel A. Mandell, M.D, y cols. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention; *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*; 2001 June; 163(7): 1730–1754.
92. Jason R. Leong, DO y cols. Ventilator-Associated Pneumonia. *Surg Clin N Am*; 2006; 86: 1409–1429.
93. Robert D. Tarver, MD, FACR., et al. Radiology of Community-Acquired Pneumonia. *Radiol Clin N Am*; 2005; 43: 497–512.
94. Grant W. Waterer, Michael W. Quasney. Septic Shock and Respiratory Failure in Community-acquired Pneumonia have different TNF Polymorphism Associations. *Am J Respir Crit Care Med*; 2001; 163: 1599–1604.
95. Jane C. Deng, MD, Theodore J. Standiford, MD. The Systemic Response to Lung Infection. *Clin Chest Med* 2005; 26: 1–9.
96. Jaime F. Avecillas, MD, Amado X. Freire MD, MPH. Clinical Epidemiology of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Incidence, Diagnosis, and Outcomes. *Clin Chest Med*; 2006; 27: 549–557.
97. Todd W. Rice MD, MSc, Gordon R. Bernard MD. Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome: Challenges in Clinical Trial Design. *Clin Chest Med* 2006; 27: 733–754.
98. Oscar Peñuelas MD, José Antonio Aramburu MD, et al. Pathology of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical–Pathological Correlation. *Clin Chest Med* 2006; 27: 571–578.
99. Pierre-Francois Laterre MD; Gary Garber MD. Severe Community-Acquired Pneumonia as a Cause of Severe Sepsis: Data from the PROWESS Study. *Crit Care Med* 2005; 33(5): 952-961.