



Facultad de Medicina

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



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON DATOS DE SEPSIS
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO”**

“T E S I S”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

MAYRA ARTEAGA MORENO

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. MAYTE MARTÍNEZ VELÁZQUEZ

Número de Registro de Protocolo HJM 0117/16-R

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. JULIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

DRA. MAYTE MARTÍNEZ VELÁZQUEZ
DIRECTORA DE TESIS

DEDICATORIA

A mis padres por brindarme su apoyo, dedicación y cariño, porque creyeron en mí y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Va por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

AGRADECIMIENTOS

Gracias, a mi tutora, la Dra. Mayte Martínez Velázquez. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Ha hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Gracias a mis compañeros de generación, Grissell, Ivonne, Daniel, Rogelio, Mayra, Lorena, Félix. Por el apoyo, cariño las palabras de aliento brindados durante estos 4 años.

CONTENIDO

RESUMEN.....	6
INTRODUCCION.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACION.....	21
OBJETIVOS.....	22
METODOLOGIA.....	23
ANALISIS ESTADISTICO.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	37
CONCLUSIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
ANEXOS.....	45

RESUMEN

INTRODUCCION: La organización mundial de la salud define como una infección en el parénquima pulmonar provocada por una gran variedad de microorganismos adquirido fuera del ámbito hospitalario y que determinan la inflamación del parénquima pulmonar y de los espacio alveolares. La neumonía adquirida en la comunidad es aquella patología que adquiere la población general y se desarrolla en una persona no hospitalizada o en los pacientes que presentan la infección aguda en las primeras 24 a 48 horas a su hospitalización. La Organización Mundial de la Salud estima que la infección del tracto respiratorio inferior es la causa más común de muerte por infección en el mundo (la tercera causa más común en general), con casi 3,5 millones de muertes anuales. Juntos, neumonía e influenza constituyen la novena causa de muerte en los Estados Unidos, resultando en 50.000 muertes estimadas en 2010. La neumonía adquirida en la comunidad que es lo suficientemente grave como para requerir hospitalización se asocia con el exceso de mortalidad durante los años posteriores entre los supervivientes, incluso entre los jóvenes sin enfermedad concomitante.

METODOLOGIA: Se incluyeron 34 pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad con datos de sepsis se aleatorizaron uno a uno un grupo a recibir metilprednisolona 0.5 mg/kg cada 12 horas por 5 días un grupo de no intervención, en los objetivos generales, se midió falla a tratamiento y estabilidad clínica a las 120 horas y 72 horas respectivamente, en los objetivos específicos, días de estancia intrahospitalaria y necesidad de ventilación mecánica invasiva.

ANALISIS ESTADISTICO Y RESULTADOS: se realizó el análisis estadístico con el programa IBM SPSS para la variable estabilidad clínica para el grupo de metilprednisolona (M=1.2 SD=0.43) para el grupo de no intervención (M=1.4 SD=0.51); t-2.0 (P=0.16) referente a falla al tratamiento para el grupo de metilprednisolona con (M=1.1 SD= 0.33) para el grupo de no intervención (M=1.4 SD 0.50); t-1.43 (P=0.05) (IC 90%). Para los objetivos específicos, días de estancia intrahospitalaria para el grupo de metilprednisolona (M=7.5 SD=2.0) para el

grupo de no intervención (M=9 SD=3); t-1.6 (P=0.10) Para la variable ventilación mecánica para el grupo de metilprednisolona con (M=1.8 SD= 0.39) para el grupo de no intervención (M=1.7 SD 0.43); t0.41 (P=0.68) (IC 90%).

CONCLUSIONES: Se vio disminución de la tasa de falla al tratamiento en comparación con el grupo de estudio de no intervención. Sin embargo aunque la evidencia científica aún es escasa no se ha mostrado beneficio en la mortalidad, hacen falta amplios ensayos clínicos aleatorizados y controlados para llegar a conclusiones sólidas.

INTRODUCCION

DEFINICION DE NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La organización mundial de la salud define como una infección en el parénquima pulmonar provocada por una gran variedad de microorganismos adquirido fuera del ámbito hospitalario y que determinan la inflamación del parénquima pulmonar y de los espacio alveolares. La neumonía adquirida en la comunidad es aquella patología que adquiere la población general y se desarrolla en una persona no hospitalizada o en los pacientes que presentan la infección aguda en las primeras 24 a 48 horas a su hospitalización.¹

La neumonía adquirida en la comunidad se pues definir de varias formas, una de ellas es l infección aguda del parénquima pulmonar producida por microorganismos adquirida fuera del hospital, en algunos textos, con énfasis en aspectos anatómicos distinguen la neumonía intersticial, en la que predomina el compromiso del intersticio pulmonar y la bronco neumonía en la que el foco inflamatorio se inician en las vías áreas hasta los alvéolos.

La Sociedad Británica de Tórax (BTS) define a la neumonía adquirida en la comunidad como una enfermedad aguda con opacidades radiográficas al menos segmentarias o presentes en más de un lóbulo, y de las que no se conocían previamente presentes o que sean debidas a otra causa.²

EPIDEMIOLOGIA

A pesar de que actualmente se disponen de las herramientas suficientes para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía así como la prevención, esta patología constituye un problema de salud pública en México y en el mundo y es una de las principales causas de morbimortalidad, así lo muestran las estadísticas a nivel mundial, en donde las infecciones de vías respiratorias bajas entre las que se incluye la neumonía adquirida en la comunidad, constituye una de las principales enfermedades en la lista de las primeras 30 causas de mortalidad a nivel mundial.

La Organización Mundial de la Salud estima que la infección del tracto respiratorio inferior es la causa más común de muerte por infección en el mundo (la tercera causa más común en general), con casi 3,5 millones de muertes anuales. Juntos, neumonía e influenza constituyen la novena causa de muerte en los Estados Unidos, resultando en 50.000 muertes estimadas en 2010. La neumonía adquirida en la comunidad que es lo suficientemente grave como para requerir hospitalización se asocia con el exceso de mortalidad durante los años posteriores entre los supervivientes, incluso entre los jóvenes sin enfermedad concomitante.

3-4

La proporción de adultos que requiere hospitalización esta entre 22% y 42% con una mortalidad entre 5% y 12 %, en términos generales la mortalidad debida a neumonía no ha mostrado disminución significativa desde la utilización de la penicilina y particularmente en los pacientes de 65 años o más las mortalidad tiende a incrementarse.³

En México en el año 2015 se reportaron 156, 530 casos de neumonía y bronconeumonía, con una tasa de morbilidad de 129.36 por 100 000 habitantes es una de las primeras 20 causas de morbilidad a nivel nacional, ocupando el lugar 16, es discretamente más frecuente en hombres, con 79,041 casos que corresponden al 50.49 % del total de los casos. Afecta cualquier grupo de edad su incidencia es más frecuente en los grupos extremos de la vida, así lo muestran los casos de neumonía para el mismo año donde se reportaron 322.25 casos por 100,000 mientras que en la población de 5 a 49 años fue de 50.14 casos por 100 000 habitantes, y a partir de los 50 años de edad en adelante la incidencia es 5 veces más comparada con el grupo anterior, se registraron 114.58 casos por 100 000 habitantes, por otra parte conforma aumenta la edad a partir de los 50 años, la incidencia de la neumonía aumenta de forma paralela, mostrando una incidencia de casi 7 veces más comparados con los sujetos de 50 años, hasta llegar a una morbilidad de 524.50 por cada 100.000 habitantes para sujetos mayores de 65 años.^{4,5}

Con respecto a la mortalidad para el año 2011 en México, se registraron 15.034 defunciones por neumonía lo que corresponde a 2.5 % del total de defunciones con una tasa de 13.8 casos por 100 000 habitantes en los de 1 a 4 años de edad la tasa fue de 5.2 y en el grupo de mayores a 65 años con una tasa de 149.0 para este grupo.⁴

MECANISMOS DE DEFENSA Y PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD

El pulmón es el órgano que con mayor intensidad está en contacto con el medio ambiente. Un sujeto inhala aproximadamente 10 mil litros de aire al día, lo cual constituye un reto constante por la exposición de la gran área de superficie epitelial pulmonar, a una gran cantidad de partículas contaminantes, entre las que se incluyen también agentes infecciosos. Por ello el pulmón ha desarrollado los mecanismos de defensa necesarios tanto inespecíficos (inmunidad innata) como específicos (inmunidad adaptativa) para llevar a cabo el aclaramiento y eliminación de todo agente nocivo, y de esta manera mantener en estado estéril las vías aéreas a partir de la laringe hasta el parénquima pulmonar. El desarrollo de una infección respiratoria ya sea de vías aéreas altas o bajas, indica por una parte la falla de dichos mecanismos de defensa inmunológicos y por otra la capacidad del microorganismo de evadirlos. La participación de la inmunidad innata es fundamental debido a que es la primera línea de defensa en contra de la infección.^{9, 10}

A continuación se describen los mecanismos de la respuesta inmune que operan desde las vías aéreas superiores hasta las inferiores. Cuando el aire entra en la nasofaringe es filtrado mediante los pasajes epiteliales tortuosos, las partículas ≥ 10 micras de diámetro son removidas eficientemente en esta área. Las vibrizas ayudan a atrapar este tipo de partículas y el estornudo constituye el mecanismo efectivo para su eliminación. En el caso de que algún microorganismo intente colonizar la nasofaringe tendrá que competir también contra la flora normal o flora residente en dicho sitio.¹¹

El epitelio de la nasofaringe posterior, mediante el movimiento de los cilios, lleva las partículas y microorganismo atrapados en la capa mucosa hacia la faringe para ser deglutidos o expectorados. La saliva, que constituye el fluido predominante de orofaringe, contiene sustancias inespecíficas con actividad antimicrobiana, entre las que se incluyen péptidos pequeños con actividad bacteriostática y citotóxica como peroxidasas, histatinas, defensinas, lisozima y lactoferrina. Adicionalmente la IgA secretoria también constituye un excelente mecanismo de defensa de la mucosa oral. Así mismo, la colonización de patógenos es

inhibida por la flora normal de orofaringe. La epiglotis y cuerdas vocales funcionan como barreras anatómicas, ya que impiden la aspiración de secreciones hacia la tráquea a través del reflejo de la tos, que constituye uno de los mecanismos más efectivos de aclaramiento de las vías aéreas. Debido a que este mecanismo requiere de la integridad en la función del sistema nervioso central, la presencia de alteraciones a nivel del estado de conciencia ocasionada por sedación farmacológica, trauma de cráneo o intoxicación por alcohol entre otros, constituyen factores de riesgo de aspiración y el subsecuente desarrollo de neumonía bacteriana. Las partículas de entre 2-10 micras de diámetro pasan hacia el tracto respiratorio inferior y son atrapadas y removidas del árbol traqueobronquial, mediante la actividad mucociliar hacia la faringe para ser deglutidos o expectorados. Además de este transporte mecánico, el epitelio está cubierto de una capa de moco que entre otras moléculas con actividad bactericida, contiene péptidos antibacterianos inespecíficos e inmunoglobulinas específicas como IgG e IgA. Así mismo, el líquido que cubre el epitelio alveolar está cubierto de una capa de surfactante, fibronectina, IgG, complemento, ácidos grasos, lisozima y proteínas que fijan hierro, todas estas moléculas tienen actividad microbicida.^{12, 13}

Se han descrito una serie de situaciones que predisponen a la neumonía, como alteraciones del nivel de conciencia de cualquier causa, aspiración de la flora orofaríngea por alteraciones en el cierre de la glotis, tabaquismo, que produce alteraciones de la función mucociliar y fagocítica; los virus causantes de infecciones de vías aéreas superiores, pueden también alterar los mecanismos de defensa inespecíficos, debido a que causan daño directo del epitelio respiratorio y alteración de la función mucociliar y fagocítica, esta última por la actividad de neutrófilos y macrófagos. El alcohol afecta distintos niveles de la respuesta inmune desde la disminución del reflejo de la tos y epiglótico, ocasionando con esto mayor riesgo de aspiración, hasta disminución de la quimiotaxis y actividad microbiana del neutrófilo por defectos en el metabolismo oxidativo. La presencia de cuerpos extraños en la vía aérea, como tubos endotraqueales o sondas nasogástricas, también son factores que afectan principalmente la inmunidad inespecífica e igualmente predisponen a la infección.¹³ *Streptococcus pneumoniae* es uno de los microorganismos patógenos más importantes en el humano, y la enfermedad neumocócica es endémica en todo el mundo. Es la causa más

común de otitis media aguda, sinusitis y por supuesto de neumonía en todas sus formas. Es un comensal frecuente del epitelio respiratorio de niños y adultos sanos. En países en vías de desarrollo, la prevalencia de los portadores es del 95% en los niños sanos menores de tres años y del 40% en adultos.¹⁴

Esta prevalencia es generalmente dos o tres veces mayor a la observada en los países industrializados. El hacinamiento, el contacto directo entre hermanos y las infecciones frecuentes de la vía respiratoria alta, probablemente, son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad; sin embargo no está claro si éstos tienen participación para ser portador sano de *S. pneumoniae*. A pesar de la elevada frecuencia con la que el neumococo coloniza la nasofaringe, la enfermedad ocurre sólo en un pequeño porcentaje de los colonizados.¹³

El mecanismo de transmisión de los microorganismos causantes de neumonía es a través del contacto con el medio ambiente que rodea al paciente, como es su casa, sitio de trabajo o escuela y en muchos aspectos es diferente a la neumonía adquirida en el hospital. En contraste, el mecanismo de la infección la mayoría de los casos de neumonía bacteriana resultan de la microaspiración de microorganismos infectantes contenidos en las secreciones de orofaringe hacia el árbol traqueobronquial. Otro mecanismo mediante el cual los microorganismos pueden alcanzar el árbol traqueobronquial es mediante la inhalación de las partículas infectantes aerolizadas y los menos frecuentes son por diseminación hematogena o por contigüidad. Los microorganismos poseen mecanismos específicos que les permiten salvar los mecanismos de defensa para desarrollar la infección, estos mecanismos se denominan como factores de virulencia.¹⁵ Con respecto a las bacterias, mencionaremos algunos ejemplos: *Chlamydomphila pneumoniae* produce un factor ciliostático, *Mycoplasma pneumoniae* posee la capacidad de cortar los cilios, el virus de la influenza reduce marcadamente la velocidad del movimiento del moco traqueobronquial desde las primeras horas del inicio de la infección y hasta por 12 semanas después de la misma. *Streptococcus pneumoniae* produce proteasas que degradan la inmunoglobulina A (IgA) secretoria, su cápsula inhibe la fagocitosis, produce la neumolisina, que es una toxina bacteriana que daña

la célula del hospedero al interactuar con el colesterol de la membrana plasmática, también produce otras enzimas con actividad proteolítica como la neuraminidasa y la hialuronidasa.¹⁶

Diagnostico

La presentación clínica de la NAC es muy variable, desde formas leves que pueden tratarse en el domicilio hasta cuadros de mayor gravedad que requieren hospitalización e incluso a otros de evolución fulminante que necesitan el traslado a una UCI. Su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas y signos clínicos: tos con expectoración purulenta, dolor torácico, disnea, fiebre o hipotermia, junto con una auscultación pulmonar anormal, acompañado de la presencia de infiltrados en la radiología anteroposterior y/o lateral torácica, aunque en ancianos la única sintomatología puede consistir en episodios de caídas, cuadros confusionales, empeoramiento de su enfermedad de base o alteraciones metabólicas, que conllevan un retraso diagnóstico hasta en el 30 % de estos pacientes. En resumen, se recomienda en todo paciente con sospecha de neumonía que acuda a los servicios de urgencias médicas determinar de forma temprana por pulsioximetría la saturación de oxígeno, así como realizar una radiografía torácica para confirmar el diagnóstico de neumonía y descartar la posible afectación bilateral, así como la presencia de derrame pleural. Asimismo, se debe realizar un hemograma junto con determinaciones bioquímicas (glucosa, urea, creatinina y electrolitos), que permiten estratificar mejor niveles de gravedad.

1, 2

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Tras el diagnóstico sintromático de NAC es necesario valorar la gravedad del cuadro, así como la posible evolución ulterior del proceso, para analizar dónde debe recibir tratamiento el paciente, así como los medios diagnósticos y terapéuticos recomendables en cada caso. Para alcanzar estos objetivos se considera muy útil el uso de escalas pronósticas, que permiten estimar la probabilidad de defunción de un paciente con NAC, y así valorar la decisión de ingreso hospitalario, sobre todo si se complementan con el juicio clínico individualizado para cada caso. Las dos escalas pronósticas que aportan mejores resultados

en su aplicación en urgencias hospitalarias son: la PSI (Pneumonia Severity Index) o escala de Fine, (tabla 1.). Para aplicar cualquier escala se recomienda previamente valorar la existencia de factores que hagan peligrosa la asistencia domiciliar de la NAC e indiquen su ingreso hospitalario, como la presencia de insuficiencia respiratoria, problemas sociales o psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol e incapacidad de tratamiento oral, que dificulten el cumplimiento terapéutico.¹⁷

Tabla 1. Estratificación de riesgo para neumonía adquirida en la comunidad.

Pneumonia Severity Index		Clase de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
Edad				
Masculino	Años			
Femenino	Años-10			
Asilo/residencia	+ 10			
Comorbilidades				
Neoplasia	+ 30			
Hepatopatía	+ 20			
Insuficiencia cardíaca congestiva	+ 10			
Accidente cerebrovascular	+ 10			
Nefropatía	+ 10			
Signos clínicos				
Alteración estado mental	+ 10	I	Si < 50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, hepática o renal	0,1
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	+ 20			
Temperatura < 35,8°C o > 40,8°C	+ 20			
PAS sistólica < 90 mmHg	+ 15			
Pulso > 125 lpm	+ 10			
Alteraciones laboratorio				
BUN > 30 mg/dl	+ 20			
Na < 130 nmol/l	+ 20			
Glucosa > 250 mg/dl	+ 10	II	< 70	0,6
Hematocrito < 30 %	+ 10			
Alteraciones radiológicas		III	71-90	0,9-2,8
Derrame pleural	+ 10	IV	91-130	8,2-9,3
Oxigenación				
H arterial < 7,35	+ 30	V	> 130	27-29,2
PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10			

CORTICOIDES EN LA NEUMONÍA: ARGUMENTOS A FAVOR.

La relación entre la neumonía y los corticoides es uno de los grandes interrogantes que queda por resolver en el campo de las infecciones respiratorias. Han pasado más de 50 años desde que se publicara el primer estudio sobre el efecto de los corticoides en la neumonía neumocócica.¹⁸

Un reciente estudio de Snijders et al ¹⁹, consistente en el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 213 pacientes con neumonía adquirida en la

comunidad (NAC) que requerían de hospitalización, no ha encontrado beneficios clínicos en administrar prednisolona de forma adyuvante al tratamiento antibiótico, y sí un aumento en la falta de respuesta al tratamiento de forma tardía, lo que ha sugerido que su uso rutinario en NAC no aporta beneficios e incluso puede ser perjudicial.

A pesar de estos hallazgos, son muchos los interrogantes que quedan aún por resolver, y tenemos suficiente evidencia para pensar que su uso en casos seleccionados puede llegar a ser beneficioso. En primer lugar, no podemos olvidar que la mortalidad por neumonía, particularmente en el caso de la neumonía grave, no ha variado en los últimos años a pesar de los avances que se han realizado en terapia antibiótica. Este importante hecho sugiere que hay factores independientes al germen que marcan el pronóstico de la enfermedad, como puede ser la respuesta inflamatoria del huésped. Es bien conocido que la llegada del germen al espacio alveolar ocasiona una respuesta inflamatoria compleja en la que intervienen diversos mecanismos de defensa y mediadores inflamatorios.²⁰ Esta reacción está dirigida a limitar la progresión de la infección y a destruir el microorganismo y es absolutamente imprescindible para la correcta lucha del huésped contra el germen, pero su acción es beneficiosa siempre y cuando se limite al control de la infección local. Cuando esta reacción es desproporcionada, existe una traducción sistémica que influye desfavorablemente en la evolución de la infección. Recientes estudios han relacionado el exceso de esta respuesta inflamatoria, medida por reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6 o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), como marcadores de falta de respuesta al tratamiento y de mortalidad por NAC.²⁰⁻²³

Los corticoides, gracias a su mecanismo de acción antiinflamatorio a nivel genómico²⁴ han demostrado ser potenciales moduladores de esta respuesta inflamatoria. Un primer trabajo realizado por Montón et al en pacientes con neumonía grave que requerían de ventilación mecánica²⁵, detectó una disminución de citocinas inflamatorias tanto en suero como en lavado broncoalveolar (LBA) en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento corticoideo coadyuvante (en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador asociado al tratamiento antibiótico), sugiriendo un efecto inmunosupresor del mismo. La

relación entre la intensidad de la respuesta inflamatoria, las dosis de corticoides y el pronóstico de la neumonía fue estudiada posteriormente por Agustí et al ²⁶. En este estudio, los autores evaluaron los niveles de citocinas inflamatorias en pacientes con neumonía grave que habían recibido tratamiento corticoideo por largos períodos de tiempo (> 30 días) y los compararon con un grupo de pacientes con neumonía grave sin tratamiento corticoideo y otro grupo de pacientes con neumonía grave y tratamiento corticoideo por un período corto de tiempo (9±7 días, en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador), y observaron que la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica, estaba muy aumentada en los pacientes sin tratamiento corticoideo, muy disminuida en los pacientes con tratamiento corticoideo prolongado y con niveles intermedios en los pacientes que habían recibido un tratamiento corticoideo corto. Además, la mortalidad en el grupo de pacientes con tratamiento corticoideo prolongado fue similar a la mortalidad de los que no recibieron tratamiento con esteroides. Por el contrario, y de forma muy interesante, aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con esteroides por cortos períodos de tiempo y que mostraban una respuesta inflamatoria disminuida y menor mortalidad. Estos resultados sugirieron que la atenuación profunda de la respuesta inflamatoria por un tratamiento corticoideo prolongado puede ser tan perjudicial como la propia respuesta inflamatoria exagerada, pero su atenuación «moderada» por un tratamiento corticoideo «corto» puede ser beneficiosa para el pronóstico de la enfermedad. En otro trabajo experimental, a partir de un modelo de sepsis inducida por neumonía por *Escherichia coli* en ratones, los autores observaron que los ratones que recibían hidrocortisona junto con ceftriaxona tenían mayor supervivencia que los animales que recibían sólo tratamiento antibiótico, hecho que refuerza el efecto beneficioso de los corticoides en los modelos animales de neumonía grave.²⁷

En un estudio prospectivo, las tasas de mortalidad hospitalaria osciló de 5% a 18% y la duración de la estancia desde 9 a 23 días dependiendo de la ubicación del paciente (de cuidados intensivos unidad [UCI] y la gravedad de la enfermedad).²⁸

Sin embargo, debido a equívocos, y a veces datos contradictorios, ensayos clínicos en humanos sobre el impacto de la terapia con esteroides en la NAC, las guías de consenso de 2007 (publicado conjuntamente por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de LA

American Thoracic Society) no proporcionan recomendaciones a favor o en contra del uso de esteroides en el NAC, excepto en el entorno de la hipotensión secundaria a insuficiencia suprarrenal.²

El cortisol es un regulador importante de la inflamación. En general existe aumento de la producción de cortisol durante la infección. El aumento nivel de cortisol tiene varios efectos importantes sobre el metabolismo, el sistema cardiovascular, antiinflamatorio y efectos inmunosupresores.

Finalmente, cabe destacar dos estudios con observaciones paralelas que también orientan al posible efecto beneficioso de los corticoides en la neumonía. El primero es el trabajo de Fine MJ et al¹⁸, dónde se analizan los factores que se asocian a mortalidad en más de 15.000 neumonías con el fin de crear una escala predictiva, y dónde sorprende que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no sume ningún punto a la escala del PSI (Pronostic Score Index), de amplio uso en la actualidad. La interpretación que se ha hecho de este hallazgo es que los corticoides, utilizados de forma habitual en las exacerbaciones de la EPOC, pueden ser los responsables de que esta patología no empeore el pronóstico de la NAC. Y el segundo, y en esta misma línea, hace referencia al estudio multicéntrico español Neumofail,²⁹ dónde se buscan factores relacionados a la falta de respuesta al tratamiento en la NAC. En dicho estudio se detectó a la EPOC, junto a la vacuna antigripal y al tratamiento antibiótico, como únicos factores protectores. De nuevo, se ha hipotetizado de que el uso de corticoides de forma rutinaria en la EPOC sea el hecho que justifique éste hallazgo³⁰.

MARCADORES HUMORALES y SEPSIS

La sepsis es la causa principal de muerte en unidades no coronarias y una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados. Decenas de moléculas bioactivas circulantes o asociadas a las células han sido propuestas como marcadores útiles de la presencia, severidad o curso clínico de la sepsis basados en su prevalencia en pacientes con este síndrome clínico o su asociación con un pronóstico clínico adverso.

PROTEINA C REACTIVA (PCR)

La PCR es una proteína de fase aguda producida por el hígado aunque otras células incluyendo los macrófagos alveolares pueden sintetizarla. Las concentraciones plasmáticas son normales con valores menores de 10 mg/l aumentando sus niveles después de trauma, inflamación y otros estímulos que se relacionan con daño tisular. Las infecciones bacterianas son un estímulo potente que produce una rápida elevación de los niveles de PCR en unas pocas horas.³¹

La IL-6 se piensa sea el principal mediador que estimula la producción de PCR pero otras citocinas como la IL-1 y el TNF-alfa también lo producen. Los cambios en los niveles plasmáticos de PCR pueden ser útiles en el diagnóstico de la infección y en el pronóstico, indicando la caída de sus niveles plasmáticos la resolución de la infección.^{32,33} La vida media corta de aproximadamente 19 horas la hacen una herramienta útil en la monitorización del seguimiento de la respuesta inflamatoria, la infección y la terapéutica antibiótica. Además las pruebas de laboratorio para PCR son menos costosas que las mediciones de citocinas y están más disponibles.

Niveles de PCR >50 mg/l son altamente sugestivos de sepsis, nosotros debemos precisar que no está bien claro cuál es el punto de corte en una población en nuestro medio no contamos con una cifra estandarizada para valorar si existe inflamación severa.³³

Algunos trabajos han relacionado el número de órganos en fallo de los pacientes sépticos con la severidad de la condición clínica y con la intensidad del estímulo inflamatorio encontrando una relación moderada entre los niveles de PCR y el número de órganos en fallo. La concentración plasmática de PCR parece reflejar la magnitud del estímulo inflamatorio y la severidad de la sepsis.³⁴

INTERLEUCINA-6 (IL-6) / INTERLEUCINA-8 (IL-8)

La IL-6 puede ser inducida por el TNF-alfa y la IL-1. Este mediador induce la síntesis de reactantes de fase aguda y estimula el crecimiento de células T activadas, además conjuntamente con la IL-10 y la IL-1 constituyen potentes inhibidores de la producción de TNF-alfa por las células mononucleares periféricas.³⁵ Al ser una citocina dual pero con efectos antiinflamatorios sus niveles estarán incrementados en un estado de respuesta compensadora antiinflamatoria (CARS).³⁶ La IL-6 es producida por una gran variedad de tipos celulares y se ha relacionado con diversas funciones incluyendo la respuesta inmune, la producción hepática de reactantes de fase aguda, mediación de la fiebre y proliferación de progenitores hematopoiéticos.³⁷

El Geneva Sepsis Network encontró que la IL-6 y la IL-8 no mostraron un patrón típico en pacientes sépticos. Obtuvieron valores elevados de estos mediadores durante los primeros 8 días del comienzo de la sepsis, así como estos se mantuvieron en los sobrevivientes siendo el mejor predictor de mortalidad relacionada con sepsis al ingreso la IL-6.³⁸ Los niveles persistentemente elevados de IL-6 en plasma y no los valores picos son considerados predictores de mal pronóstico en los pacientes con choque séptico.

La IL-6 parece ser el mejor parámetro para evaluar la severidad de la sepsis, se produce tan precoz como 2-4 horas después del inicio de la respuesta inflamatoria. La IL-6 ha sido objeto de numerosas investigaciones en el último tiempo en parte debido a la disponibilidad de kits comerciales, pero sobre todo debido a que es más fácilmente detectable que las otras citoquinas y persiste elevada por períodos más largos de tiempo. En el trabajo de Dougnac y cols. los niveles séricos de IL-6 fueron significativamente más altos en el grupo de no sobrevivientes permaneciendo elevados durante todo el período estudiado, constatando además el hallazgo de una estrecha y significativa correlación entre niveles séricos de IL-6 y número de órganos en disfunción así como la severidad de la misma.³⁹ Reinhart y cols demostraron que los pacientes sépticos con IL-6 >1000 pg/ml tuvieron una mortalidad de un 56% comparado con el 40% de aquellos por debajo de ese nivel.⁴⁰

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-alfa)

El TNF-alfa es el principal mediador en la sepsis, particularmente en el shock séptico y en la sepsis letal desempeñando un papel central en el inicio de la respuesta inflamatoria. Producido fundamentalmente por macrófagos, el TNF-alfa ejerce efectos estimulantes sobre la función de los polimorfonucleares tales como fagocitosis, adhesión, degranulación y producción de especies reactivas del oxígeno.⁴¹

El TNF-alfa y el TNF-beta (linfotoxina-alfa) se encuentran relacionados con la inflamación y la respuesta celular inmune. El TNF-alfa es una citocina pleiotrópica que afecta la proliferación, diferenciación y funciones de virtualmente cada tipo celular relacionado con la respuesta inmune. Muchas de las bioactividades del TNF-alfa son compartidas con otras citocinas particularmente con la IL-1. El TNF-alfa y otros miembros de la superfamilia son los mediadores inflamatorios que se disparan más rápido en la producción de especies reactivas del oxígeno mitocondrial y en la iniciación de la necrosis y la apoptosis.⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía adquirida en la comunidad continua siendo un problema de salud pública con una alta morbilidad así como mortalidad se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad por padecimientos infecciosos aun en países desarrollados. A pesar de los avances en el tratamiento con antibióticos, la mortalidad entre los hospitalizados los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad sigue siendo alta, especialmente en aquellas aquejadas de neumonía grave y en aquellos que experimentan fracaso del tratamiento (observado en 10% -20% de pacientes).⁴³

JUSTIFICACIÓN

Existen múltiples estudios en los cuales se ha observado una disminución en la falla al tratamiento agregando dosis bajas de esteroide sistémico al tratamiento estándar para pacientes con NAC, en paciente con respuesta inflamatoria medida con niveles séricos de Proteína C reactiva, interleucinas entre otras. Estos marcadores humorales proinflamatorios se ven aumentados durante el proceso séptico demostrado en múltiples estudios.

En nuestro medio no contamos con la posibilidad de medir rutinariamente estas citosinas, excepto la proteína c reactiva sin embargo no se encuentran estandarizados los niveles séricos para nuestra población con este padecimiento, por lo que se pretende con datos clínicos de inflamación, traducidos por un proceso séptico, realizar la comparación en la evolución clínica y falla al tratamiento en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con datos de sepsis, agregando dosis bajas sistémicas de corticoide, al tratamiento estándar para NAC

Hipótesis:

El uso de corticoesteroides sistémicos en dosis bajas agregado al tratamiento estándar de neumonía adquirida en la comunidad con datos de sepsis, mejora la evolución clínica de pacientes hospitalizados, y disminuye la falla al tratamiento.

Objetivo primario:

Evaluar el efecto del uso de esteroides sistémicos aunado al tratamiento estándar, en la evolución clínica en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con datos de sepsis. Evaluado con 2 mediciones de estabilidad clínica a las 72 horas y a las 120 horas.

Objetivos específicos:

Evaluar el efecto del uso de esteroides sistémicos aunado al tratamiento estándar en la necesidad de soporte con ventilación mecánica.

Evaluar el efecto del uso de esteroides sistémicos aunado al tratamiento estándar en los días de estancia intrahospitalaria.

METODOLOGIA

Tipo de Estudio

Experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, controlado.

Espacio y tiempo

Servicio de Urgencias y Medicina Interna de marzo a julio 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Criterios de Inclusión:

- Firma de consentimiento informado (paciente o familiar).
- Edad de 18 años a 70 años.
- Diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad de acuerdo con los criterios establecidos por la American Thoracic Society en su consenso 2007.(definida como enfermedad aguda con opacidades radiográficas al menos segmentarias o presentes en más de un lóbulo, y de las que no se sabía que previamente estaban presentes o que sean debidas a otra causa, éstas deberán asociarse al menos a uno de los siguientes signos o síntomas: tos de reciente inicio, fiebre o hipotermia, leucocitosis, desviación a la izquierda o leucopenia. Se considerará neumonía adquirida en la comunidad si el paciente no tiene historia de hospitalización durante las dos semanas previas a la admisión.²
- Riesgo Alto grado III-V de acuerdo al Pneumonia Severity Index (PSI). tabla 1
- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) igual o mayor a 2.²

Criterios de no Inclusión:

- Diagnostico conocido insuficiencia suprarrenal.
- Una condición que requiera más de 1 mg / kg por día de Metilprednisolona o su equivalente por 2 semanas
- Uso de algún inmunosupresor (no esteroideos)
- Embarazo o la lactancia.

- Infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Alta sospecha de neumonía por Influenza.
- Choque séptico al ingreso. Definido de acuerdo a The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock.³⁹

Criterios de Exclusión:

- Rechazar participación en el estudio por parte de paciente o familiar.
- Desarrollo de choque séptico durante las primeras 24 horas de inicio de estudio.
- Muerte en las primeras 24 horas de ingreso.
- Estancia en otra unidad con neumonía en los 7 días previos
- Evidencia de otro foco séptico aunado al pulmonar.

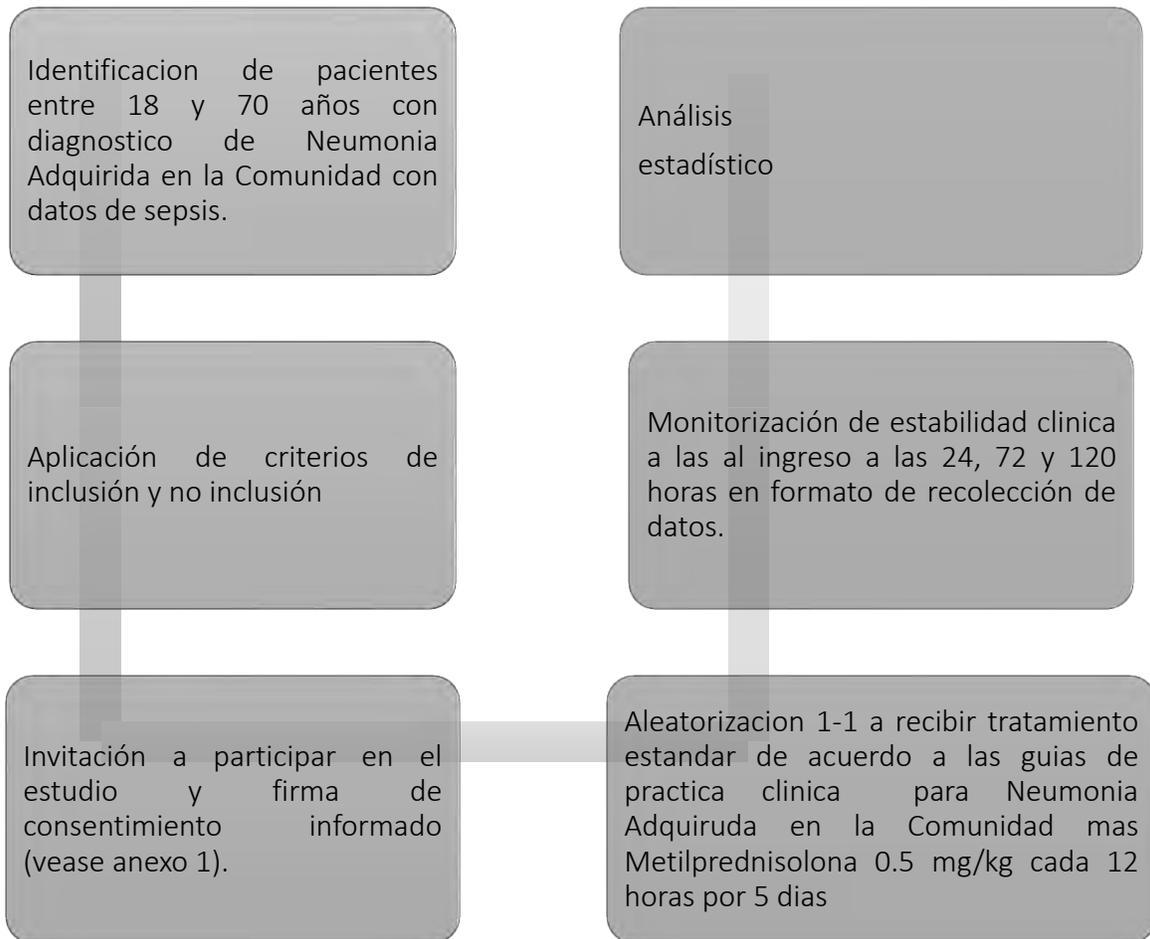
Condiciones éticas

De riesgo mínimo se llevó a cabo la firma de consentimiento informado en cada uno de los pacientes participantes en el estudio. Efectuada por paciente o familiar directo responsable.

Intervención

Los pacientes serán aleatorizados para recibir un bolo intravenoso de 0,5 mg / kg cada 12 horas de metilprednisolona durante 5 días, iniciado dentro de las primeras 24 horas de ingreso al hospital. Todos los pacientes fueron tratados con antibióticos y seguimiento estándar de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales.

PROCEDIMIENTO



DEFINICION DE VARIABLES

Independiente

Metilprednisolona: Cualitativa nominal; Medición: Presente o ausente.

Dependientes

Estabilidad clínica a las 72 horas y 120 horas: Cualitativa dicotómica nominal; medición: presente o ausente

Definida como.

- Temperatura de 37,2 ° C o menos.
- Frecuencia cardíaca de 100 latidos / min o menor.

- Presión arterial sistólica de 90 mm Hg o mayor sin uso de vasopresor.
- Tensión arterial de oxígeno de 60 mmHg o mayor en pacientes sin antecedentes de uso de oxígeno suplementario.
- En los pacientes que reciben terapia de oxígeno en el hogar, la estabilidad se considerará cuando sus necesidades de oxígeno sean las mismas que antes de la admisión.
- Se realizarán 3 mediciones. A las 24 horas del inicio a las 72 horas y 120 horas. Con seguimiento hasta el egreso hospitalario.

Falla al tratamiento: Cualitativa dicotómica nominal; medición: presente o ausente

- Desarrollo de estado de choque dentro de las primeras 24-120 horas de tratamiento.
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva no presente al inicio del estudio dentro de las primeras 120 horas de tratamiento.
- Muerte dentro de las primeras 24-120 horas de tratamiento.
- Progresión radiográfica (incremento de $\geq 50\%$ de opacidades pulmonares en comparación con radiografía de ingreso).
- Persistencia de la insuficiencia respiratoria grave (cociente de PaO₂ a la fracción de oxígeno inspirado < 200 mm Hg, con frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones / minuto en los pacientes no intubados).

Días de estancia intrahospitalaria: Cuantitativa, continua; medición: días.

- Días totales de estancia intrahospitalaria.

Exámenes microbiológicos

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

- Hemocultivos de acuerdo a las guías de práctica clínica
- Cultivo de esputo de acuerdo a las guías de práctica clínica
- El cultivo de líquido pleural o lavado broncoalveolar siempre y cuando sea posible.

Criterios para el diagnóstico etiológico

La etiología se consideró definitiva, si se cumple una de los siguientes criterios:

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

La evaluación estándar de laboratorio y de gabinete

- Función renal (Creatinina, BUN, Urea)
- Función hepática (Bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, TGO, TGP)
- Electrolitos sericos (Na⁺,K⁺,Cl⁻)
- Glucosa serica
- Biometria hematica
- Los gases arteriales se realizaran al ingreso
- Radiografía de Tórax al ingreso y a las 120 horas

Eventos adversos

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

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

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico en el programa IBM SPSS versión 22.0, se calculó la estadística descriptiva de las variables sexo, tabaquismo y comorbilidades en la población general, especificando también las características de la población de ambos grupos de estudio, se determinó la correlación entre la variable independiente y las variables dependientes mediante comparación de medias con t de Student para muestras independientes todo de acuerdo a la distribución de las variables, el número de muestra de 20 pacientes para cada grupo. La justificación viene de un estudio prospectivo, multicéntrico, experimental diseñado para evaluar las tasas de fracaso del tratamiento en una población general de pacientes con Neumonía adquirida en la comunidad con datos de respuesta inflamatoria sistémica medida con niveles de proteína C reactiva sérica e IL 6, dirigido en Servei de Pneumologia, Hospital Clinic, Barcelona.²¹

RESULTADOS

La estadística descriptiva de los 34 pacientes incluidos en el estudio se presenta en las tablas 2, 3 y 4.

Tabla 2. Estadística descriptiva de la variable sexo de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido femenino	19	55.9	55.9	55.9
masculino	15	44.1	44.1	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Tabla 3. Estadística descriptiva de la variable tabaquismo del número total pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido si	12	35.3	35.3	35.3
no	22	64.7	64.7	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Tabla 4. Estadística descriptiva de la variable comorbilidades del número total pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Diabetes Mellitus	7	20.6	20.6	20.6
EPOC	5	14.7	14.7	35.3
Falla Cardiac	1	2.9	2.9	38.2
Cardiopatía Isquémica	1	2.9	2.9	41.2
Enfermedad Renal Crónica	2	5.9	5.9	47.1
Sx Down	1	2.9	2.9	50.0
Antecedentes Oncológicos	1	2.9	2.9	52.9
Ninguna	11	32.4	32.4	85.3
EVC	2	5.9	5.9	91.2
Insuficiencia Hepática Crónica	3	8.8	8.8	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Tabla 5. Estadística descriptiva de la variable derrame pleural en número total pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido si	5	14.7	14.7	14.7
no	29	85.3	85.3	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Tabla 6. Estadística descriptiva de las variables glucosa sérica, creatinina sérica plaquetas y leucocitos para el número total pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

		Glucosa sérica	Creatinina sérica	Plaquetas	Leucocitos
N	Válido	34	34	34	34
	Perdidos	0	0	0	0
Media		155.06	1.596	207.15	13.91
Mediana		126.00	1.400	205.00	12.00
Moda		79 ^a	.9	193	12
Percentiles	25	91.75	.900	171.00	10.00
	50	126.00	1.400	205.00	12.00
	75	191.25	1.850	258.50	16.25

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Figura 1. Diagrama de flujo de la distribución de pacientes y detalles de exclusión

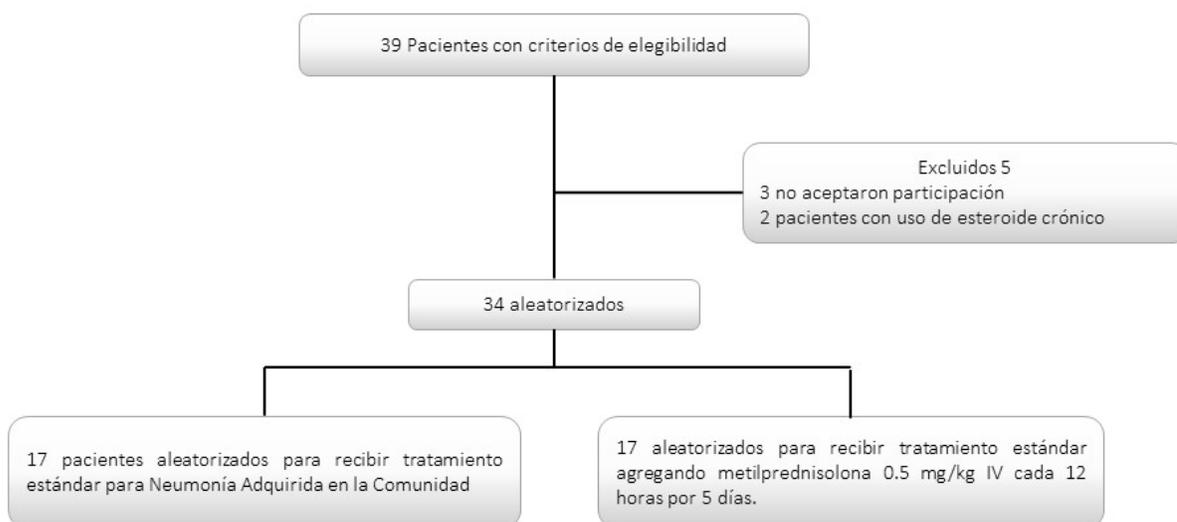


Tabla 7. Características Basales De La Población En Estudio

	Metilprednisolona n (17)	No intervención n (17)
Edad (DE)	59 (10)	62(7)
Masculino (%)	7 (40)	9 (52)
Femenino (%)	10 (60)	8 (48)
Tabaquismo (%)	5 (30)	7 (41)
Comorbilidades (%)		
Diabetes mellitus	3 (17)	4 (24)
EPOC	2 (12)	3 (17)
Insuficiencia cardíaca	0	1 (6)
Cardiopatía Isquémica	1 (6)	0
Oncológicos	1 (6)	0
Insuficiencia Hepática Crónica	1 (6)	1 (6)
EVC	1 (6)	1 (6)
Enfermedad Renal Crónica	1 (6)	1 (6)
Sx Down	1 (6)	0
Síntomas (%)		
Fiebre	12 (70)	11 (64)
Estado mental alterado	3 (17)	4 (23)
Disnea	7(41)	6 (35)
Tos	9 (52)	11 (64)
Sibilancias	5 (30)	8 (46)
Dolor torácico	3 (17)	5 (29)
Niveles séricos (M)		
Glucosa	156 (82)	153(92)
Plaquetas x 10 ⁹ /dl	196 (104)	217(57)
Creatinina	1.8(1.5)	1.3(0.5)
Leucocitos x 10 ⁶ /dl	14(6)	13(4)
Derrame pleural (%)	2 (12)	3 (17)
PSI (DE)	97 (15)	100(12)
Clase de riesgo (%)		
I-III	5 (30)	5 (30)
IV	11 (64)	12 (70)
V	1 (6)	0
SOFA	2.9	2.7
Terapia antibiótica (%)		
Cefalosporina + macrolido	9 (52)	11 (64)
Quinolona	8 (48)	6 (36)

Abreviaturas: DE, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVC enfermedad vascular cerebral; PSI, Pneumonia Severity Index; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

De 39 pacientes seleccionados, 34 pacientes fueron asignados al azar, y 34 (100%) completaron el estudio (Figura 1). Los datos se presentan sobre una base de pacientes tratados. La comparación de las características basales de los pacientes que recibieron metilprednisolona y los que no la recibieron aparecer en la Tabla 7.

Encontrando una media para la edad en el grupo que recibió metilprednisolona de 59 años para el grupo control de 62 años, con predominio de sexo femenino para el grupo de metilprednisolona con un 60% y un 48% para en grupo de no intervención, la distribución

de comorbilidades es igual para el grupo de intervención y no intervención, en cuanto a síntomas hubo predominio de fiebre para ambos grupos, con 70% para el grupo de intervención y 64% para el grupo de no intervención. Presencia de derrame pleural para 2 pacientes en el grupo de intervención con un 12% y 18% para el grupo de no intervención. La escala de riesgo fue predominantemente IV de acuerdo al puntaje de PSI con un 64% para los pacientes de intervención y un 70 % para los pacientes de no intervención. En ambos grupos predomino el use de cefalosporina más macrolido como terapia antimicrobiana con un 52 % para el grupo de intervención y un 64% para los de no intervención.

Tabla 8. Estadística descriptiva de la variable Estabilidad clínica a las 72 horas del total de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido si	22	64.7	64.7	64.7
no	12	35.3	35.3	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Tabla 9. Estadística descriptiva de la variable Falla al Tratamiento a las 120 horas del total de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido no	25	73.5	73.5	73.5
si	9	26.5	26.5	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Tabla 10. Estadística descriptiva de la variable Ventilación mecánica a las 120 horas del total de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido si	7	20.6	20.6	20.6
no	27	79.4	79.4	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Dentro de los objetivos primarios se encontró 22 pacientes (64%) del grupo total alcanzaron estabilidad clínica a las 72 horas, 9 (26.5%) presentaron falla al tratamiento a las 120 horas, en cuanto a los objetivos específicos solo 7 (20%) pacientes del total de la población en estudio presentaron deterioro respiratorio, evaluado por clínica y Po₂/fio₂ de acuerdo a las directrices actuales, con necesidad de soporte ventilatorio, 3 de ellos con manejo por UCI.

Tabla. 11 objetivos de estudio, estadística descriptiva para cada grupo.

	Grupo metilprednisolona	Grupo no intervención	Valor P
Objetivo primario			
Estabilidad Clínica a las 72 horas No (%)	13(76)	9 (52)	0.16
Falla al Tratamiento No (%)	3 (18)	6 (36)	0.05
Objetivos específicos			
Ventilación Mecánica	3 (18)	4 (23.2)	0.68
Días de Hospitalización (días)	7.5	9	0.10

Los resultados encontrados para cada grupo de estudio estabilidad clínica a las 72 horas en 13 (76 %) en el grupo de metilprednisolona falla al tratamiento en 3 (18%) en el grupo de no intervención con estabilidad clínica a las 72 horas en 9 pacientes (52%) y falla al tratamiento

en 6 (36%). En la evaluación de las muestras para prueba t para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el uso de metilprednisolona y la falla al tratamiento así como el tiempo que se alcanza la estabilidad clínica para el grupo de metilprednisolona (M=1.2 SD=0.43) para el grupo de no intervención (M=1.4 SD=0.51); t-2.0 (P=0.16) referente a falla al tratamiento para el grupo de metilprednisolona con (M=1.1 SD=0.33) para el grupo de no intervención (M=1.4 SD 0.50); t-1.43 (P=0.05) (IC 90%).

Encontrando inferior la tasa de falla al tratamiento en pacientes en los que se utilizó metilprednisolona. Tabla 12 no así para para la variable estabilidad clínica a las 72 horas.

Tabla. 12 objetivo primario t Student.

	Metilprednisolona (DE //IC 90%)	No intervención (DE //IC 90%)	Valor P
Estabilidad Clínica a las 72 horas	1.2 (0.43)	1.4 (0.51)	0.16
Falla al Tratamiento	1.1 (0.33)	1.4 (0.50)	0.05

Objetivos específicos: Los resultados encontrados para cada grupo de estudio días de estancia intrahospitalaria fue 7.5 días en el grupo de metilprednisolona y 9 días para el grupo de no intervención, en el grupo de metilprednisolona se mantuvieron con ventilación mecánica invasiva 3 pacientes (18%) para el grupo de no intervención 4 pacientes (23.2%) En la evaluación de las muestras para prueba t para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre el uso de metilprednisolona y necesidad de ventilación mecánica y días de estancia intrahospitalaria para el grupo de metilprednisolona (M=7.5 SD=2.0) para el grupo de no intervención (M=9 SD=3); t-1.6 (P=0.10) Para la variable ventilación mecánica para el grupo de metilprednisolona con (M=1.8 SD=0.39) para el grupo de no intervención (M=1.7 SD 0.43); t0.41 (P=0.68) (IC 90%). Encontrando solo significancia estadística para la variable días de estancia hospitalaria mas no así para la variable ventilación mecánica

Tabla 13. Estadística descriptiva para efectos adversos en el total de pacientes estudiados.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	20	58.8	58.8	58.8
Hiperglucemia	8	23.5	23.5	82.4
superinfeccion	1	2.9	2.9	85.3
Lesion Renal Aguda	5	14.7	14.7	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Dentro de estos resultados cabe mencionar que el total 5 (30%) de pacientes con hiperglucemia corresponde al grupo de metilprednisolona así como el único (3%) paciente que presente supe infección, presentando hiperglucemia del grupo de no intervención solo 3 (18%). En cuanto a la lesión renal aguda 3 (18%) pacientes para el grupo de no intervención 2 (12%) pacientes para el grupo de metilprednisolona

Tabla 13. Estadística descriptiva para la variable defunción

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido si	6	17.6	17.6	17.6
no	28	82.4	82.4	100.0
Total	34	100.0	100.0	

Hubo 6 defunciones de las cuales 3 (18%) para el grupo de intervención y 3(18%) para el grupo de no intervención, 3 de las defunciones secundarias a insuficiencia respiratoria 3 a choque séptico. Se realizaron toma de cultivos de expectoración en la totalidad de los pacientes

DISCUSIÓN

En este estudio, un tratamiento de 5 días con metilprednisolona en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad llevaron a una reducción en la tasa de fallo al tratamiento así como una reducción en el tiempo de estancia intrahospitalaria de 1.4 días, a una reducción general de la duración de la estancia hospitalaria de 2 día, y Este efecto parecía ser válido en todas las clases PSI y independiente de la edad. El grupo de metilprednisolona tenía una mayor tasa de hiperglucemia hospitalaria necesidad de tratamiento con insulina que el grupo de no intervención. Los corticosteroides son el fármaco antiinflamatorio más potente, con el cual refleja efectos favorables lo cuales fueron reportados en pacientes con neumonía neumocócica desde 1956.¹⁹ Nuestros hallazgos apoyan la hipótesis que la administración de corticosteroides modula la respuesta inmune y, por tanto acorta el tiempo de disminuye la falla al tratamiento acorta en tiempo de hospitalización. Es importante destacar que los síntomas, resolución, la reducción de la duración de la estancia hospitalaria, y la reducción de la terapia con antibióticos intravenosos son relevantes objetivos clínicos en el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad ya que son puntos primordiales, de los 27 existentes, en la calidad de la atención para este padecimiento. El efecto antiinflamatorio del tratamiento con metilprednisolona tiene un beneficio significativo en estos objetivos. Esto no sólo es relevante desde punto de vista individual, sino que también es un determinante importante de los gastos de hospitalarios y eficiencia del tratamiento. Nuestros datos de resultados se asemejan de varios ensayos clínicos ^{18, 19, 44, 50, 51} En un estudio aleatorizado compararon dexametasona intravenosa con placebo en 302 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad fuera de la UCI mostrando una reducción similar en la duración de la estancia hospitalaria.

Niel et al ⁴⁶ realizaron un meta-análisis que incluye todos los ensayos aleatorios que utilizan corticosteroides en neumonía adquirida en la comunidad desde 1956 a 2011. A pesar de que la falla al tratamiento no fue valorada Mostró que el uso de los corticosteroides mejoró la supervivencia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad severa. En otro

metaanálisis que incluyó ensayos con neumonía adquirida en la comunidad severa y no severa, Confalonieri et al ⁴⁷ observaron una disminución de la mortalidad en favor de los esteroides en la población con neumonía adquirida en la comunidad severa. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue elegido basado en el fracaso del tratamiento en lugar de mortalidad.

Podemos especular que menos fracasos del tratamiento podría llevar a una disminución la mortalidad en la neumonía adquirida en la comunidad, para poder estudiar este objetivo había necesidad de realizar estudios más amplios.

Los efectos de los esteroides sobre el sistema inmune son muchas y complejo. Los corticosteroides pueden desactivar los genes que codifican citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-6, IL-8) y enciende genes que codifican citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-10). ²⁴ Sin embargo, el uso de esteroides también ejerce una influencia sobre la función inmune de diferentes defensas del huésped contra las bacterias cuando se expone a tratamiento prolongado con dosis altas lo cual no fue el caso en nuestro estudio.

En nuestro estudio, el uso de metilprednisolona no se asoció con superinfección solo a presencia de hiperglucemia intrahospitalaria. La duración del tratamiento con esteroides en nuestro ensayo fue 5 días y no fue seguido por una disminución gradual. Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, los resultados no pueden ser generalizados a todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.

En segundo lugar, no se realizó ninguna evaluación de la función adrenal y es posible que la administración de metilprednisolona pueden haber ayudado a pacientes con insuficiencia y adrenal relativa en tercer lugar, se utilizó metilprednisolona durante 5 días solamente; reciente estudios sugirieron un tratamiento con esteroide se pude ver beneficiado llevando a más de 5 días .⁴⁸

CONCLUSIONES

Entre los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con datos de sepsis esto evaluado de acuerdo a la nueva definición de sepsis (foco de infección con SOFA ≥ 2)⁴³ y uso de metilprednisolona agregado al tratamiento estándar disminuyó la tasa de falla al tratamiento en comparación con el grupo de estudio de no intervención. Sin embargo aunque la evidencia científica aún es escasa no se ha mostrado beneficio en la mortalidad, hacen falta amplios ensayos clínicos aleatorizados y controlados para llegar a conclusiones sólidas, los hallazgos expuestos pueden orientar hacia un posible efecto beneficioso del tratamiento con corticoides en la neumonía siempre bajo la premisa de tres condiciones: 1) pacientes afectados de neumonía grave; 2) con respuesta inflamatoria elevada, y 3) con tratamiento corticoideo a dosis bajas durante cortos períodos de tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: s27-s65
2. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Lim WS, Baudoni SV, George RC, Hill AT, Jaimeson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA, Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. *Torax* 2009; 64 suppl III: s1-s55.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
4. <http://www.gepi.salud.gob.mx/anuario/index.html> Dirección General de Epidemiología, Anuario de Morbilidad 1984 -2014
5. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
6. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011
7. Boletín de mortalidad Hospitalaria 2003-2007 Hospital General de México
8. Delclaux C, Azoulay E. *Inflammatory response to infectious pulmonary injury*. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl.42):10s-14s
9. Mason CM, Nelson S. *Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection*. *Clin Chest Med* 2005;26:11.
10. Tsai KS, Grayson MH. *Pulmonary defense mechanisms against pneumonia and sepsis*. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:260-265.
11. Happel KI, Bagby GJ, Nelson S. *Host defense and bacterial pneumoniae*. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:43-52.
12. Welsh DA, Mason CM. *Host defense in respiratory infections*. *Med Clin North Am* 2001;85:1329-1347.
13. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. *Risk factors for community-acquired pneumoniae in adults: A population-based case-control study*. *Eur Respir J* 1999;13:349.
14. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months

- of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-933.
16. Austrian R. Some aspects of the pneumococcal carrier state. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl A):35-45.
 17. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
 18. Wagner HN, Bennet IL, Lasagna L, Cluff LE, Rosenthal MB, Mirick GS. The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1956;98:197-215.
 19. Snijders D, Daniels JMA, de Graaff C, van der Werf T, Boersma W. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia. A Randomized doubleblinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:975-82.
 20. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2011; 39(10):2211-2217.
 21. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64(7):587-591.
 22. Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cilloniz C, Martínez A, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2010; 37:393-9.
 23. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;20:1711-23.
 24. Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999;14:218-20.
 25. Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment. Etiology, prognostic factors and associated inflammatory response. *Chest*. 2003;123:488-98.
 26. Li Y, Cui X, Li X, Solomon SB, Danner RL, Banks SM, et al. Risk of death not alter the

- efficacy of hydrocortisone therapy in a mouse *E. Coli* pneumonia model. Risk and corticoosteroids in sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34: 568–77.
27. Alm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Timeto clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA.* 1998;279(18):1452-1457.
 28. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax.* 2004;59:960–5.
 29. Torres A, Menéndez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia. Who is the third partner? *Eur Respir J.* 2006;28:262–3.
 30. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 1996; 156: 4815–4820.
 31. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, Lopes-Ferreira S, Soliman HM, Melot C, Vincent JL. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003; 123: 2043–2049.
 32. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernández A, Mealha R, Aragao A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-1056.
 33. Wand P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol* 1994; 153: 822-826.
 34. Muller KAC, Tulleken JE, Zijlstra JG, Sluiter W, Hermans J, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. Leucocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality. *Int Care Med* 2000; 26: 883-892.
 35. Hirano T, Akira S, Taga T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990; 11: 443–449.
 36. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 396-402.

37. Dougnac A, Riquelme A, Calvo M, Andresen M. Estudio de la cinética de citoquinas en sepsis grave y su relación con mortalidad y score de disfunción orgánica Rev. Méd. Chile 2001;129: 4
38. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm ZJ, Smith M, Vincent JL et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29: 765–69
39. Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nat. Med.* 1997; 3 : 272.
40. Aggarwal B, Natarajan BK. Tumor necrosis factors: developments during the last decade. *Eur. Cytokine Netw.* 1996; 7 : 93 .
41. CillónizC,EwigS,FerrerM,etal. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care.* 2011;15(5).
42. Mervyn Singer,MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; ChristopherWarren Seymour,MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc,MD, FFICM; Djillali Annane,MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R.Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche,MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA.* 2016; 315 (8):801-810).
43. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2023–30.
44. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusión for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 242–48.
45. NieW, Zhang Y, Cheng J, Xiu Q. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: ameta analysis. *PLoS One.* 2012;7(10):e47926.

46. Confalonieri M, Annane D, Antonaglia C, Santagiuliana M, Borriello EM, Meduri GU. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15 (2):158-166.
47. Fernandez-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2011;15(2):R96.
48. Majid Shafiq, MD, Muhammad S. Mansoor, MD, Adnan A. Khan, MD1, M. Rizwan Sohail, MD, Mohammad H. Murad, MD, MPH Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota. An Official Publication of the Society of Hospital Medicine *Journal of Hospital Medicine* Vol 8, No 2. February 2013 68-75.
49. Claudine Angela Blum, Nicole Nigro, Matthias Briel, Philipp Schuetz, Elke Ullmer, Isabelle Suter-Widmer, Bettina Winzeler, Roland Bingisser, Hanno Elsaesser, Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2015; 385: 15 11–18.
50. Antoni Torres, MD, PhD; Oriol Sibila, MD, PhD; Miquel Ferrer, MD, PhD; Eva Polverino, MD, PhD; Rosario Menendez, MD, PhD. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. *JAMA*. 2015;313 (7):677-686.

ANEXOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON DATOS DE SEPSIS ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO”

Investigador principal: Dra. Mayte Martínez Velázquez

Teléfono Celular 044 775 111 50 72. Dirección: avenida Instituto Politécnico Nacional numero 5160 colonia Magdalena de las Salinas Gustavo a Madero. Gustavo A. Madero

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Usar un fármaco antiinflamatorio a dosis en el tratamiento de Neumonía Adquirida en la Comunidad con datos de Sepsis para disminuir los días de hospitalización así como mejorar estabilidad clínica de los pacientes.

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

Disminuir los días de hospitalización y recuperación, así mismo disminuir las complicaciones asociadas. A su padecimiento

HJM-DIE-003-A

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

(Explicar brevemente los beneficios esperados. Si existen estudios anteriores o alternativos, aunque sean de otros investigadores, se puede hacer referencia a ellos en este capítulo con la intención de ampliar la información).

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que usando esteroides aunado al tratamiento estándar de Neumonía Adquirida en la comunidad han disminuidos los días de estancia intrahospitalaria hasta 2, y presentando estabilidad clínica temprana en comparación a los que solo tuvieron tratamiento estándar. Esto publicado en febrero de 2015 por Torres,MD. En revista médica JAMA.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido y así en algún momento establecer el uso de esteroide en dosis bajas dentro del tratamiento estándar para Neumonía Adquirida en la comunidad con datos de sepsis.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y..... *(Aquí se deberá detallar el o los procedimientos a seguir, anotando aquellos que pueden causar molestias, o que se acompañen de un riesgo igual o superior al mínimo, o bien que tienen efectos adversos en un determinado plazo. Al igual que en el apartado anterior, en un lenguaje claro para una persona sin conocimientos médicos).*

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica selección de pacientes se hará al azar para determinar a quin se le dara el tratamiento con esteroide y a quien no. Se realizaran laboratorios estándar para pacentes con Neumonía Adquirida en la Comunidad, biometría hemática química sanguínea proteína c reactiva pruebas de función hepática, tele radiografía de tórax y gasometría arterial para clasificar la severidad del padecimiento teniendo como efectos secundarios sanfrado minimo en sitio de puncion en la toma de muestras y equimosis (moretón) en el sitio de toma de muestra.

La segunda parte del estudio se le aplicará metilprednisolona a dosis de 0.5 mgrs por kilogramos de peso 2 veces al día vía intravenosa, dentro de los efectos secundarios podemos tener con mayor frecuencia hiperglucemia (aumento de la glucosa sanguínea) rara vez (Sx Cushing) menos frecuente estado de hipersensibilidad o alergia al fármaco.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

HJM-DIE-003-A

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD CON DATOS DE SEPSIS ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO”

Investigador principal: Dra. Mayte Martínez Velázquez

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)