

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Medicina Interna



**“INFLUENCIA DEL USO DE CORTICOIDES EN LA
EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA GRAVE EN PACIENTES
ADULTOS. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL REGIONAL GUILLERMO DÍAZ DE LA VEGA,
ABANCAY, JULIO 2018-JUNIO 2019”**

**Trabajo Académico presentado por Medico:
Cerna Blanco, Katherine Vanessa**
Para optar el Título de Segunda especialidad en
Medicina Interna

**Asesor:
Dra. Montesinos Valencia, Lily**

Arequipa – Perú

2019

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "INFLUENCIA DEL USO DE CORTICOIDES EN LA EVOLUCIÓN DE LA NEUMONÍA GRAVE EN PACIENTES ADULTOS. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL GUILLERMO DÍAZ DE LA VEGA, ABANCAY, JULIO 2018 – JUNIO 2019", presentado por el(la) Residente:

M.C. KATHERINE VANESSA CERNA BLANCO

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en MEDICINA INTERNA.


De acuerdo a Decreto No. 028-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

Dicacho (18)

OBSERVACIONES:

APROBADO

Arequipa, 2019 19 de Julio

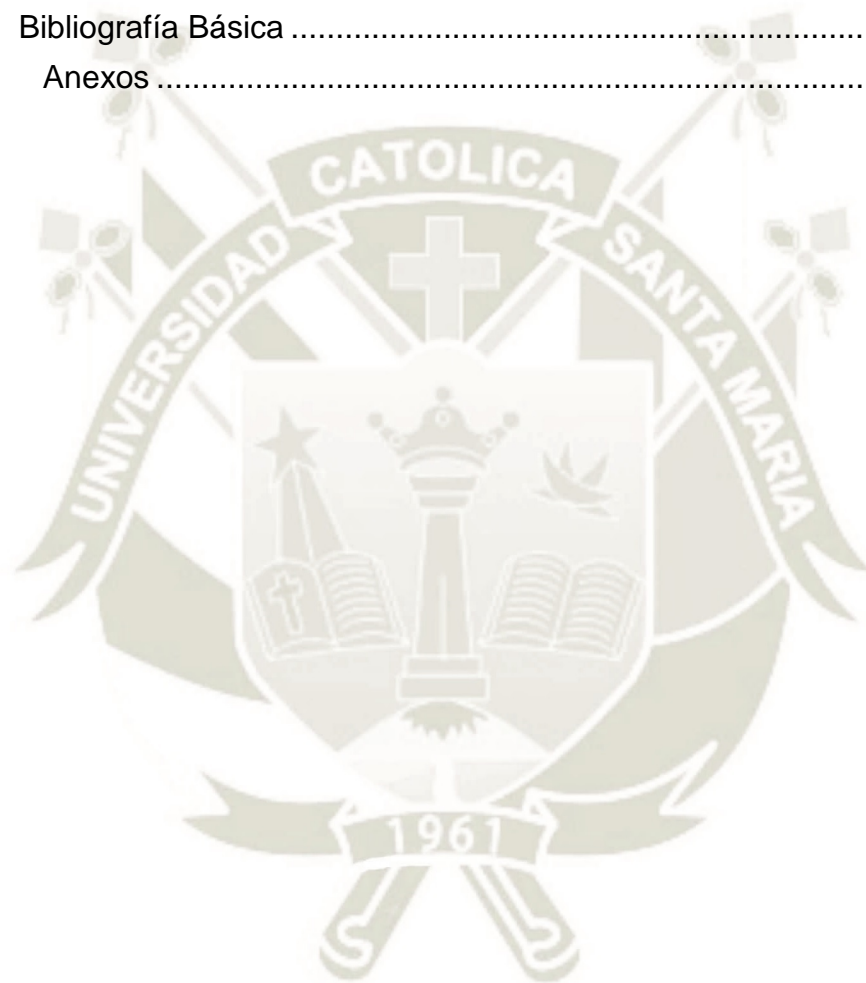


Dra. LILY MONTESINOS VALENCIA

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
INTRODUCCIÓN	iii
I. PREÁMBULO	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	1
1.1. Enunciado del Problema.....	1
1.2. Descripción del Problema.....	2
1.3. Justificación del problema.....	4
2. MARCO CONCEPTUAL	6
2.1. Neumonía comunitaria.....	6
2.1.1. Concepto.....	6
2.1.2. Epidemiología.....	6
2.1.3. Etiología	7
2.1.4. Patogenia	10
2.1.5. Patología	11
2.1.6. Fisiopatología	12
2.1.7. Manifestaciones clínicas.....	12
2.1.8. Exploraciones complementarias.....	13
2.1.9. Diagnóstico.....	14
2.1.10. Pronóstico	17
2.1.11. Tratamiento	17
2.1.12. Evolución.....	21
2.2. Neumonía comunitaria grave.....	22
2.2.1. Definición de neumonía comunitaria grave	23
2.3. Uso de corticosteroides en la neumonía comunitaria grave	26
2.3.1. Respuesta inflamatoria asociada a la neumonía	26
2.3.2. Glucocorticoides y respuesta inflamatoria.....	28
2.3.3. Papel de los glucocorticoides en la neumonía	29
2.3.4. Efectos secundarios	31
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	34
4. Objetivos.	39
4.1. General.....	39
4.2. Específicos	39

5. HIPÓTESIS.....	40
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	41
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	41
2. Campo de verificación.....	41
3. Estrategia de Recolección de datos.....	43
IV. Cronograma de Trabajo	45
V. Bibliografía Básica	46
VI. Anexos	50



RESUMEN

El presente estudio busca establecer la influencia del uso de corticoides en la evolución de la neumonía grave en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019.

Se revisarán los casos egresados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad grave, para verificar que cumplan los criterios de selección, y se conformarán dos grupos de estudio: aquellos pacientes que recibieron corticoides como parte del tratamiento (grupo de estudio), y los que no recibieron corticoides (grupo control). Los objetivos de interés serán: estancia hospitalaria, presencia de complicaciones, y condición de egreso.

Se realizará análisis de datos con pruebas de comparación entre grupos independientes, con prueba t de Student y prueba chi cuadrado de Pearson. La asociación del uso de corticoides con la evolución se evaluará con el cálculo del odds ratio.

Los resultados del presente estudio contribuirán a establecer la utilidad del uso de corticoides en el manejo de cuadros de neumonía para mejorar la evolución clínica, sobre todo en contextos de gravedad.

PALABRAS CLAVE: neumonía comunitaria, neumonía grave, corticoides.

ABSTRACT

The present study seeks to establish the influence of the use of corticosteroids on the evolution of severe pneumonia in adult patients treated at the Internal Medicine Service of the Guillermo Díaz de la Vega Regional Hospital, Abancay, July 2018-June 2019.

Graduated cases with a diagnosis of pneumonia acquired in the serious community will be reviewed to verify that they meet the selection criteria, and two study groups will be formed: those patients who received corticosteroids as part of the treatment (study group), and those who they did not receive corticosteroids (control group). The objectives of interest will be: hospital stay, presence of complications, and discharge condition.

Data analysis will be performed with comparison tests between independent groups, with Student's t-test and Pearson's chi-square test. The association of the use of corticosteroids with the evolution will be evaluated with the calculation of the odds ratio.

The results of the present study will contribute to establish the usefulness of the use of corticosteroids in the management of pneumonia tables to improve the clinical evolution, especially in contexts of severity.

KEYWORDS: community pneumonia, severe pneumonia, corticosteroids.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias son un problema frecuente en pacientes adultos, y dentro de ellas, la neumonía comunitaria constituye un problema de salud relevante. La neumonía comunitaria es la enfermedad infecciosa que conlleva una mayor mortalidad en los países desarrollados. Afecta a 2-3 personas por cada 1000 habitantes al año, y puede aumentar hasta 50-60 casos en personas de más de 65 años o en pacientes con enfermedades crónicas respiratorias, cardíacas o hepáticas. La mortalidad de la neumonía es de 10%, pero aumenta hasta 31% en pacientes hospitalizados graves (1). El uso de corticoides es un aspecto controvertido en el manejo de infecciones graves, sobre todo en la fase de sepsis; la sepsis respiratoria por neumonías graves no es la excepción. Algunos estudios reportan que la administración de corticoides junto con antibióticos reduce el fallo en el tratamiento en casos graves de neumonía, y en otras investigaciones los corticoides solo redujeron la morbimortalidad en adultos con neumonía comunitaria grave, mientras que en neumonías no graves los corticoides solo redujeron la morbilidad, pero no la mortalidad; en su lugar, el tratamiento con corticoides se asoció con más eventos adversos, en especial hiperglucemia; aunque los efectos perjudiciales no parecían superar los beneficios (2).

Por tal motivo se plantea realizar el presente estudio para establecer la utilidad del uso de corticoides en neumonías, en especial en neumonías graves en adultos, para intentar acortar el curso clínico y mejorar la tasa de complicaciones derivadas de la neumonía.

PREÁMBULO

La neumonía adquirida de la comunidad (NAC) es una de las principales causas de hospitalización en el mundo, con una alta mortalidad que se incrementa con condiciones comórbidas en el paciente, cuando los gérmenes son virulentos, o cuando falla el tratamiento. Altos valores de respuesta inflamatoria en la NAC, se asocian con peor pronóstico, falla en el tratamiento, ingresos a unidades de cuidados intensivos y con mayor mortalidad.

El uso de corticoides en pacientes con NAC todavía es controversial, pero podría presentar algún beneficio inhibiendo la acción de algunas citoquinas inflamatorias durante la evolución de la enfermedad.

Es por eso que resulta importante analizar si el uso de los corticoides en las neumonías en adultos influye en su evolución clínica y pueden ser recomendadas en las neumonías, en especial en los casos graves.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la influencia del uso de corticoides en la evolución de la neumonía grave en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019?

1.2. Descripción del Problema

- **Área del conocimiento**

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Medicina Interna
- Línea: Corticoterapia, neumonías

- **Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Subindicador
Variable independiente		
Uso de corticoides	Indicación en la historia clínica	Con corticoides / Sin corticoides
Variable dependiente		
Evolución clínica	Resultado del tratamiento	Favorable / Desfavorable
Complicaciones	Evolución adversa	Hemorragia digestiva, hiperglicemia, otras
Estancia hospitalaria	Fecha de ingreso y egreso	Días
Condición de alta	Estado del paciente al alta	Mejorado, fallecido
Variables intervinientes		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino
Tipo de neumonía	Patrón radiográfico	Lobar, cavitaria, etc

Germen identificado	Resultado de cultivo	<u>Gram positivo:</u> estreptococo, estafilococo, otro <u>Gram negativo:</u> Pseudomonas, Klebsiella, Acinetobacter, otro.
Comorbilidad	Patología concomitante	Diabetes, insuficiencia renal, desnutrición, otra
Antibiótico empleado	Tipo de antimicrobiano	Cefalosporinas, meropenem, imipenem, vancomicina, etc
Tipo de corticoide	Corticoide empleado	Dexametasona, hidrocortisona, otro
Momento de indicación del corticoide	Fecha de administración	Día posterior a diagnóstico

- **Interrogantes básicas**

1. ¿Cuál es la frecuencia de uso de corticoides en el tratamiento de neumonías en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019?
2. ¿Cuáles son las características de la neumonía que requirió del uso de corticoides en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019?
3. ¿Cuál es la evolución clínica (estancia hospitalaria,

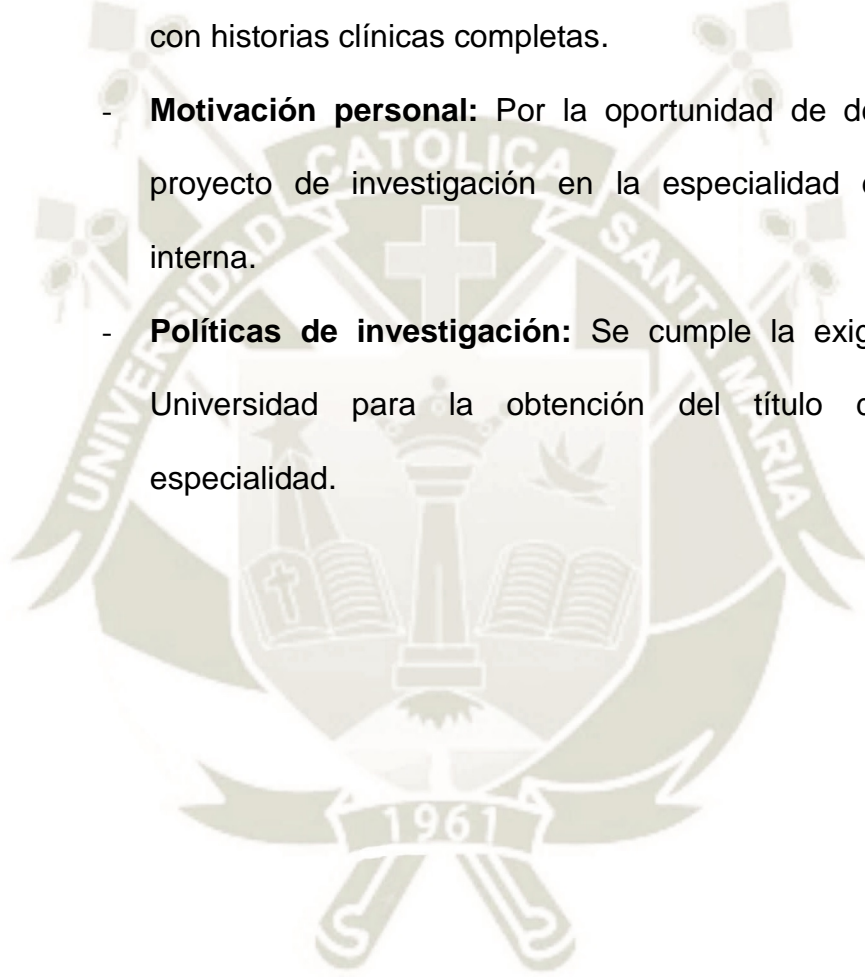
complicaciones, condición de alta) de pacientes adultos con neumonía grave tratados y no tratados con corticoides en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019?

- **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.
- **Nivel de investigación:** es un estudio observacional, retrospectivo y transversal.

1.3. Justificación del problema

- **Originalidad:** No se han realizado estudios recientes en nuestro medio que evalúen la eficacia del uso de corticoides en el manejo de la neumonía en adultos.
- **Relevancia científica:** Se establecerá el efecto fisiológico de los corticoides en la reacción inflamatoria de la sepsis ocasionada por cuadros neumónicos.
- **Relevancia práctica:** Permitirá identificar la utilidad del uso de los corticoides en el manejo de la neumonía grave en adultos en nuestro hospital y recomendar o proscribir su uso de acuerdo a los resultados.
- **Relevancia social:** Se beneficiará con el tratamiento más adecuado a un grupo de pacientes con riesgo especial de complicaciones o muerte como es en la neumonía grave.

- **Contemporaneidad:** Las neumonías son una causa permanente de morbilidad en todos los grupos de edad, y el uso de corticoides, aunque controvertido, sigue siendo un aspecto relevante del tratamiento.
- **Factibilidad:** Por su diseño retrospectivo en el que se cuenta con historias clínicas completas.
- **Motivación personal:** Por la oportunidad de desarrollar un proyecto de investigación en la especialidad de medicina interna.
- **Políticas de investigación:** Se cumple la exigencia de la Universidad para la obtención del título de segunda especialidad.



2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Neumonía comunitaria

2.1.1. Concepto.

La neumonía es una inflamación del parénquima pulmonar debida a un agente infeccioso. Cuando afecta a la población no ingresada en un hospital se denomina *neumonía adquirida en la comunidad* (NAC), o *extrahospitalaria*, para diferenciarla de la que aparece en pacientes ingresados en un hospital, que tiene un espectro etiológico distinto y, en general, un peor pronóstico.

La NAC no es un proceso único, sino un grupo de infecciones causadas por diferentes microorganismos y que afecta a diferentes tipos de personas, lo que condiciona una epidemiología, una fisiopatología, un cuadro clínico y un pronóstico específicos (3).

2.1.2. Epidemiología.

La incidencia real es difícil de establecer “porque una gran parte de los casos no llegan a ser diagnosticados con certeza. La mayoría de estudios publicados solo proporcionan información sobre pacientes hospitalizados, lo que probablemente suponga menos de la mitad del total de casos de neumonía extrahospitalaria. En estudios poblacionales, la incidencia anual en adultos oscila entre 1,6 y 13,4 casos por cada 1000 habitantes, con tasas significativamente superiores en las edades extremas de la vida, en varones y durante el invierno. La incidencia también aumenta en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, pacientes con HIV y pacientes con hepatopatía crónica o diabetes (3, 4).

La neumonía extrahospitalaria es la infección que con mayor frecuencia justifica el ingreso de un paciente en el hospital y la causa más frecuente de muerte de origen infeccioso, con tasas inferiores al 2% entre pacientes tratados ambulatoriamente y del 10% entre los enfermos ingresados en el hospital. En general, los diferentes estudios sugieren que se hospitaliza al 40%-60% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria. Alrededor del 5% de los pacientes ingresados requieren ingreso en una UCI (5).

2.1.3. Etiología

La etiología depende de la población y de la zona geográfica considerada, de la aparición de posibles epidemias, de la utilización de determinadas técnicas diagnósticas y de su calidad, y de la administración previa o no de antibióticos. En la mayoría de estudios no se puede demostrar una etiología específica en alrededor del 50% de los casos, a pesar del carácter prospectivo de la mayoría de ellos y del empleo exhaustivo de diversos métodos diagnósticos. Más de un centenar de microorganismos pueden causar una neumonía extrahospitalaria, aunque solo un reducido número de ellos está implicado en la mayor parte de los casos. Se considera que *S. pneumoniae* es el agente etiológico de casi la mitad de los casos. El neumococo es el primer microorganismo causal, independientemente de la gravedad de la neumonía. *M. pneumoniae* es el microorganismo que se identifica con mayor frecuencia en adultos jóvenes sin comorbilidades significativas que forman parte de poblaciones cerradas y por un microorganismo frecuente en los casos leves. Globalmente es responsable

del 1% al 37% del total de los casos, aunque su incidencia varía según las ondas epidémicas de lenta instauración que ocurren cada 3-4 años. Fuera de estos periodos, solo se observan casos esporádicos. *C. pneumoniae* se considera responsable del 4%-19% del total de casos y, como el resto de los patógenos llamados atípicos, tiene un carácter endémico y epidémico. Su importancia como patógeno no está del todo aclarada debido a las dificultades para establecer un diagnóstico de certeza y al hallazgo de otros microorganismos acompañantes hasta en el 40% de los casos (6).

La incidencia de neumonía extrahospitalaria debida a *L. pneumophila* varía ampliamente de unas zonas a otras. Estudios en Alemania y en el área mediterránea de Europa muestran que *L. pneumophila* es igual de frecuente, independientemente de la gravedad (6%-8%). Pueden aparecer brotes epidémicos, casi siempre en relación con la contaminación de sistemas de refrigeración y depósitos de agua, y, más frecuentemente, casos esporádicos que suelen afectar a fumadores, a ancianos y a enfermos crónicos o en tratamiento con glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores. La infección por *C. burnetii*, también conocida por fiebre Q, es una etiología frecuente de infección respiratoria en muchos países europeos, y el contacto directo o indirecto con animales es clave en su epidemiología (7).

Las infecciones virales por influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y VRS son responsables del 1%-18% de los casos. Son más frecuentes en niños y casi siempre aparecen en forma de epidemias invernales. Las infecciones virales recientes, especialmente por virus influenza, pueden facilitar la infección bacteriana secundaria por *S.*

pneumoniae, *S. aureus* o *H. influenzae*, casi siempre en sujetos con enfermedades crónicas. Otras infecciones virales, como la reciente epidemia de virus de la gripe H1N1, pueden causar neumonía durante la fase epidémica (6).

La incidencia de neumonía por *H. influenzae* varía entre el 2% y el 11%, y clásicamente se ha asociado a pacientes ancianos o con otra enfermedad de base, como la EPOC. En torno al 10% de los pacientes con neumonía extrahospitalaria ingresados en el hospital, los microorganismos implicados son enterobacterias, que afectan sobre todo a enfermos crónicos, a ancianos (particularmente los que residen en asilos) o a pacientes con cuadros mas graves. *P. aeruginosa* se identifica en el 4%-5% de los casos de neumonía extrahospitalaria con etiología definida. También es más frecuente en situaciones graves y en individuos con defectos estructurales del pulmón. En definitiva, ante el diagnóstico de neumonía extrahospitalaria, siempre se debe pensar en el neumococo como microorganismo responsable y tener en cuenta además la situación epidemiológica local. En alrededor del 15% de los casos puede aislarse más de un patógeno; la asociación de un virus con una bacteria es la más frecuente. La relativamente baja frecuencia de neumonía extrahospitalaria por enterobacterias, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, hace que solo se consideren como potenciales patógenos causales en circunstancias especiales (6).

2.1.4. Patogenia

La mayoría de neumonías están producidas por microorganismos que llegan hasta los alveolos y bronquiolos terminales a través de las vías aéreas, bien como parte de aerosoles inhalados o, más frecuentemente, de contenidos en las secreciones orofaríngeas aspiradas. La inhalación es la forma más frecuente de alcanzar el tracto respiratorio inferior para los virus, organismos atípicos, hongos y micobacterias. Para el resto de los microorganismos, el mecanismo habitual es la colonización de las vías aéreas superiores y posterior aspiración de secreciones contaminadas (5).

La flora orofaríngea de una persona sana contiene diversas especies de microorganismos aerobios y anaerobios que, en conjunto, permanece bastante estable a lo largo del tiempo. En un porcentaje de la población muy variable, y generalmente de forma transitoria, se pueden encontrar otros microorganismos potencialmente patógenos, como *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*. En condiciones normales, la mucosa faríngea es resistente a la colonización por bacilos gramnegativos (BGN) y solo se aíslan en recuentos y porcentajes muy bajos. En enfermos crónicos, este porcentaje se incrementa notablemente, debido a los cambios que se producen en la superficie epitelial y en el contenido enzimático de la saliva y de las secreciones respiratorias, que facilitan la adherencia de estas bacterias y dificultan su eliminación. A pesar de la constante inhalación de microorganismos y de la frecuente microaspiración de secreciones orofaríngeas contaminadas por gérmenes potencialmente patógenos, en condiciones normales, las vías aéreas situadas por debajo de la glotis se

mantienen relativamente estériles gracias a la acción conjunta de varios mecanismos de defensa, fundamentalmente las barreras anatómicas y los péptidos antimicrobianos. La eliminación de los microorganismos que alcanzan el alveolo depende básicamente de los macrófagos alveolares. En condiciones normales, estas células fagocitan y destruyen los patógenos que ocasionalmente alcanzan las regiones distales del pulmón, sin provocar una infección clínicamente evidente. Si, por el contrario, el inóculo bacteriano al que se enfrenta es mayor o particularmente virulento, el macrófago inicia una respuesta inflamatoria con atracción de polimorfonucleares circulantes al espacio alveolar, que prestarán una ayuda fundamental en la fagocitosis y en la destrucción de los patógenos (6).

2.1.5. Patología

La respuesta inflamatoria aguda que se desarrolla para asegurar la completa eliminación de los patógenos es la manifestación histológica de la neumonía. Consiste en una infiltración neutrofílica y en la exudación de proteínas plasmáticas que afecta preferentemente a los alveolos y que puede extenderse a unidades respiratorias adyacentes (4, 5).

Algunos microorganismos, especialmente anaerobios, *S. aureus* o *K. pneumoniae*, pueden producir necrosis con formación de abscesos. Normalmente, la recuperación estructural del pulmón es total, aunque en algunos casos se puede originar una fibrosis local residual (4, 5).

2.1.6. Fisiopatología

La ocupación alveolar por el exudado inflamatorio provoca la aparición de alveolos perfundidos pero no ventilados que condicionan la aparición de hipoxemia (efecto *shunt*). En respuesta a esta hipoxemia se produce una hiperventilación secundaria y una alcalosis respiratoria (4).

2.1.7. Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por la presencia de fiebre, afección del estado general y cualquier combinación de síntomas atribuibles al aparato respiratorio, tales como tos (90%), expectoración (66%), disnea (66%), dolor torácico pleurítico (50%) y hemoptisis (15%). La forma de presentación varía considerablemente de unos pacientes a otros. En los ancianos, los síntomas iniciales son a menudo un cuadro confusional, disminución del nivel de conciencia o la descompensación de una enfermedad crónica preexistente. En general, suelen tener un cuadro clínico menos evidente que en los pacientes más jóvenes, lo que no debe interpretarse como expresión de una menor gravedad de la neumonía (3).

En la exploración física, los signos más frecuentes son taquipnea, taquicardia e hipertermia. La auscultación pulmonar suele ser anómala, aunque los signos específicos de consolidación pulmonar (matidez a la percusión, soplo tubárico o egofonía) están presentes solo en un tercio de los casos que precisan ingreso hospitalario, y casi nunca se observan en los cuadros más leves. No hay una combinación de datos de la anamnesis o

hallazgos semiológicos que permita confirmar o descartar la presencia de neumonía con suficiente fiabilidad (3).

2.1.8. Exploraciones complementarias

Alrededor de la mitad de los pacientes con infección respiratoria del tracto respiratorio inferior se diagnostican y tratan en la comunidad sin necesidad de investigaciones adicionales (4).

a) Estudios analíticos

Aunque la presencia de leucocitosis suele asociarse a una infección bacteriana, no es un dato suficientemente sensible o específico. La PCR está elevada. La determinación de procalcitonina en sangre puede ser útil para distinguir la neumonía bacteriana de otros cuadros respiratorios agudos y también en la estrategia terapéutica. Los estudios bioquímicos y hematológicos, así como la pulsioximetría o la gasometría arterial, suponen una ayuda para establecer la gravedad y la necesidad de hospitalización, pero no son útiles para determinar el agente causal” (4).

b) Estudio radiológico

Para establecer inicialmente el diagnóstico de neumonía se requiere la existencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Aunque los hallazgos radiológicos son inespecíficos para la mayoría de los microorganismos, pueden sugerir la implicación de determinados agentes, como *M. tuberculosis*, identificar la existencia de derrame pleural, detectar la

presencia de cavitación, evaluar la extensión de la afectación y, a veces, establecer otros diagnósticos alternativos o asociados a la neumonía (4).

2.1.9. Diagnóstico

En la práctica, toda condensación radiológica de reciente aparición y no atribuible a otra causa, acompañada de fiebre de menos de 1 semana de evolución, debe considerarse y tratarse como una neumonía mientras no se demuestre lo contrario. Sin embargo, el diagnóstico de neumonía no siempre es fácil. Existen otras enfermedades respiratorias que cursan con fiebre e infiltrados pulmonares y que deben descartarse, especialmente si el cuadro clínico es de más de 1 semana (4, 5).

Identificar el patógeno responsable permite el tratamiento antimicrobiano dirigido. Algunos datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos pueden ayudar a diferenciar pacientes con una mayor probabilidad de infección por ciertos microorganismos, pero ningún patrón clínico o radiológico es lo suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico, sobre todo en pacientes ancianos o con alguna enfermedad de base. La forma habitual de detección del agente responsable supone el empleo de distintos métodos microbiológicos. Su utilización dependerá fundamentalmente de la gravedad de la neumonía, de su evolución y de la respuesta al tratamiento (5).

En general, se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más graves son las neumonías, y pocas o ninguna en las leves. No hay ninguna prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos

potencialmente implicados en la etiología y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones.

El rendimiento diagnóstico de la tinción de Gram del esputo depende en gran medida de la calidad de la muestra y de la rapidez en su procesamiento, del criterio usado para definir un resultado positivo, de la experiencia del observador y de si el paciente ha recibido o no tratamiento antimicrobiano previo. Alrededor del 40% de los pacientes, especialmente los ancianos, o no tiene tos productiva o es incapaz de expectorar. Además, solo un tercio de las muestras de esputo recogidas puede considerarse aceptable. En esas circunstancias, la visualización de una bacteria predominante, especialmente si se trata de *S. pneumoniae*, puede ser útil para establecer la etiología. La tinción de Gram no puede detectar ciertos patógenos frecuentes, como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. o virus respiratorios, y algunos morfotipos, como *H. influenzae*, son difíciles de identificar. Por todo ello, la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la tinción de Gram de esputo es muy variable (5, 6).

El cultivo del esputo “plantea problemas parecidos. Se puede mejorar la información que proporciona si en el análisis se consideran los resultados obtenidos en la tinción de Gram. Es posible aislar patógenos atípicos y virus en secreciones respiratorias, pero se precisan técnicas especiales no disponibles de forma generalizada. El cultivo de algunos microorganismos, como *Legionella* spp. o *M. tuberculosis*, es específico al 100%, pero requiere varios días y medios especiales (6).

Debe realizarse hemocultivo en todos los pacientes hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, sobre todo en los casos graves. Solo proporciona el diagnóstico etiológico en el 5%-14% de los casos, pero tiene alta especificidad y valor pronóstico (6).

La detección en suero de una respuesta de anticuerpos específica tiene interés porque permite el diagnóstico de infección por patógenos que son difíciles de aislar en cultivos, como virus, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii* y *L. pneumophila*. Un título aislado elevado de anticuerpos específicos en presencia de enfermedad neumónica aguda puede tener utilidad diagnóstica en algunos casos. Sin embargo, en la práctica clínica, alrededor del 70% de los casos positivos se basa en la demostración de una seroconversión a las 4-9 semanas. Por tanto, en el mejor de los casos, la serología proporciona una información tardía de interés fundamentalmente epidemiológico. Además, en más del 20% de los casos no se produce la seroconversión y, aunque la especificidad se considera aceptable, se han descrito algunos falsos positivos (6).

La toracocentesis es la técnica invasiva más frecuente y la que está indicada en todos los pacientes con neumonía y derrame pleural significativo, ya que la presencia de empiema pleural es uno de los principales factores asociados a fallo terapéutico en los primeros días del ingreso hospitalario. El cultivo de esta muestra tiene una sensibilidad muy baja, pero un resultado positivo tiene un gran impacto en la evaluación del paciente (6).

También se pueden emplear técnicas inmunológicas para la detección de antígenos bacterianos, especialmente del neumococo. Otras determinaciones

en el líquido pleural, en concreto glucosa, LDH, proteínas totales y pH, permitirán descubrir la presencia de complicaciones. La punción aspirativa transtorácica, los cultivos cuantitativos de muestras obtenidas mediante catéter telescópico o lavado broncoalveolar, e incluso la biopsia pulmonar abierta o por videotoracoscopia, pueden ser útiles en casos muy seleccionados (5).

2.1.10. Pronóstico

Aunque la mayor parte de los pacientes recuperan su actividad normal en 1 semana, la mortalidad global de los pacientes con neumonía extrahospitalaria que requieren ingreso en el hospital se estima en torno al 10%-15%. En general, la mortalidad aumenta con la edad. También se relaciona con determinadas enfermedades acompañantes, como la diabetes mellitus o las neoplasias, y el deterioro del estado mental. Ciertos patógenos, la bacteriemia, una leucocitosis superior a $30 \times 10^9/L$ o una leucopenia inferior a $4 \times 10^9/L$ y la afección radiológica de más de un lóbulo se asocian con mayor mortalidad. Una relación PaO_2/FiO_2 inferior a 250 o una hipercapnia también reflejan una enfermedad más grave y un peor pronóstico (5).

2.1.11. Tratamiento

Dadas las limitaciones de las pruebas microbiológicas para identificar el microorganismo causal en un número significativo de casos, la selección inicial del tratamiento antimicrobiano se basa, en general, en la presunción de los patógenos que más probablemente son los causantes de la infección, si

se atiende fundamentalmente a los patrones epidemiológicos específicos de cada área geográfica, a la gravedad del cuadro clínico y a la existencia o no de factores que sugieran la implicación de microorganismos menos frecuentes o con mayor probabilidad de resistencia antimicrobiana (6, 8).

Una de las primeras decisiones consiste en determinar donde se va a tratar al paciente. Esta decisión está condicionada por la evolución del cuadro clínico en las primeras horas, el riesgo de muerte o complicaciones, la presencia de morbilidades asociadas y su estabilidad, por las características psicosociales del enfermo y por la disponibilidad de recursos para la atención domiciliaria (8).

En la actualidad se utilizan dos escalas pronósticas que han sido ampliamente validadas: el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y la escala CRB65. En la escala PSI, las clases de riesgo IV y V son las que requieren ingreso hospitalario. Si se utiliza la escala CRB65 se recomienda ingreso si la puntuación es igual o superior a 2 (8).

La elección del antibiótico se puede dividir según el lugar de tratamiento (9):

Pacientes tratados ambulatoriamente: El tratamiento debe dirigirse fundamentalmente a cubrir el neumococo, lo que se consigue con amoxicilina vía oral, 1 g/8 h. Estas dosis son efectivas en neumonías causadas por neumococos con CIM igual o inferior a 2 mg/mL que, por el momento, constituyen la mayoría de cepas. Los macrólidos (claritromicina p.o., 500 mg/12 h, o azitromicina p.o., 500 mg/día) son activos frente a *M. pneumoniae*,

C. pneumoniae, *L. pneumophila* y otros microorganismos atípicos relevantes en la neumonía extrahospitalaria y no cubiertos por los betalactámicos. Es preciso tener en cuenta que alrededor de un tercio de las cepas de neumococo presentan tasas elevadas de resistencias frente a los macrólidos, por lo que la monoterapia con estos antimicrobianos no es aconsejable. Existe un subgrupo de pacientes que puede ser tratado de forma ambulatoria, pero que tiene enfermedades crónicas u otros factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de neumococo resistente a antimicrobianos, *H. influenzae* o BGN entéricos. En estos casos, el tratamiento de elección es una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino p.o., 500 mg/12 h, o moxifloxacino p.o., 400 mg/día), que también son buenas opciones si se quieren cubrir los microorganismos atípicos (pacientes más jóvenes, en determinadas circunstancias epidemiológicas, o con una presentación clínica altamente sugestiva). Como alternativa podría emplearse amoxicilina-ácido clavulánico p.o., 875/125 mg/8 h, sin olvidar su falta de actividad frente a microorganismos atípicos (8).

Pacientes tratados en el hospital: Cuando se ha decidido la hospitalización del paciente por motivos clínicos, *S. pneumoniae* es aún el patógeno causal más frecuente, pero la probabilidad de que el paciente tenga factores asociados a un mayor riesgo de neumococo resistente a antimicrobianos o gramnegativos entéricos es más alta. Además, los patógenos atípicos, incluida *Legionella* spp., pueden estar implicados en aproximadamente el 20% de las neumonías con etiología definida. Por tanto, en estas circunstancias, el tratamiento empírico inicial debe incluir cualquiera

de los siguientes regímenes: cefalosporina de tercera generación (cefotaxima i.v., 1 g/6 h, o ceftriaxona i.v., 1-2 g/24 h), o amoxicilina-acido clavulánico i.v., 1000/200 mg/8 h, asociados a un macrólido (claritromicina i.v., 500 mg/12 h, azitromicina i.v., 500 mg/día) (9). En muchos pacientes se podrá utilizar la vía oral con combinaciones que incluyan un macrólido y amoxicilina-acido clavulánico a las dosis mencionadas. Una alternativa a la terapia combinada podría ser una fluoroquinolona antineumocócica en monoterapia como moxifloxacino i.v., 500 mg/24 h, o levofloxacino i.v., 500 mg/12 h (10).

Los pacientes que presentan un cuadro inicial muy grave constituyen un subgrupo más seleccionado y homogéneo que se debe tratar con una cefalosporina de tercera generación en dosis altas (cefotaxima i.v., 2 g/6-8 h; ceftriaxona i.v., 2 g/24 h), siempre asociada a un macrólido i.v. o a una fluoroquinolona antineumocócica (levofloxacino i.v., 1000 mg/ día). Si existen factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa*, el paciente debe ser tratado con combinación de antibióticos activos frente a este patógeno, sin olvidar la cobertura frente a neumococo potencialmente resistente y *Legionella* spp. Esto se puede conseguir con una cefalosporina de cuarta generación (cefepima i.v., 1-2 g/12 h), piperacilina-tazobactam i.v. (4000/500 mg/8 h), imipenem o meropenem i.v. (0,5-1 g/6-8 h) asociado a una fluoroquinolona (ciprofloxacino i.v., 400 mg/8 h; o, levofloxacino i.v., 750-1000 mg/día). Uno de los betalactámicos señalados, junto con un aminoglucósido (preferiblemente tobramicina o amikacina) y azitromicina, podría ser otra alternativa (10, 12).

La utilización de la vía intravenosa viene determinada por la gravedad del cuadro, la dificultad para la deglución o si se sospecha malabsorción. En la mayor parte de los casos, el paso a la vía oral se puede realizar al tercer día del tratamiento, cuando el paciente mejora clínicamente, se mantiene hemodinámicamente estable, permanece afebril durante 24 h y no hay confusión mental u otras infecciones activas. Como pauta general, 1 semana de tratamiento antimicrobiano suele ser suficiente. Sin embargo, con un cuadro clínico inicial más grave, cuando los microorganismos implicados son *L. pneumophila*, *P. aeruginosa* o *S. aureus*; si aparecen complicaciones como meningitis o endocarditis, o se observan cavidades u otros signos de necrosis, se deben administrar tratamientos más prolongados. Cuando se utilizan quinolonas, pasados los primeros 3 días se puede pasar a tratamiento p.o. con la misma dosis, dada su buena absorción. Con las mismas dosis p.o. se alcanzan idénticas concentraciones en sangre por la vía i.v. (9).

2.1.12. Evolución

En general, el cuadro clínico suele mejorar en 2-3 días y, por tanto, la pauta antibiótica seleccionada no debería modificarse antes de las primeras 72 h, a no ser que se produzca un deterioro clínico significativo o se obtenga nueva información clínica o microbiológica. Según la causa de la neumonía y las características del huésped, la fiebre persiste entre 3 y 6 días y la tos, alrededor de 1 semana. Los estertores crepitantes se pueden auscultar durante más de 1 semana en un tercio de los pacientes y, cuando la evolución es favorable, la leucocitosis desaparece al cuarto día. Los signos radiológicos

regresan mucho más lentamente, e incluso pueden empeorar durante los primeros días (6).

Solo en la mitad de los pacientes se observa la resolución radiológica completa a las 2 semanas. El término fallo de tratamiento o falta de respuesta se emplea para definir una situación en la que se produce una respuesta clínica inadecuada a pesar del tratamiento antibiótico. En pacientes hospitalizados se observan dos patrones: progresión y deterioro clínico, que habitualmente ocurre en las primeras 72 h; y ausencia o retraso en la consecución de criterios de estabilidad clínica. En este sentido, conviene recordar que una cuarta parte de los pacientes tarda más de 6 días en alcanzar estos criterios. La neumonía de lenta resolución hace referencia a la persistencia de los infiltrados radiológicos a los 30 días del inicio del cuadro, y alrededor del 20% de estos pacientes tienen una enfermedad distinta de la neumonía (6).

Cuando “no se observa una respuesta adecuada al tratamiento, se debe sospechar que este sea incorrecto, que hayan aparecido complicaciones o que el cuadro clínico se deba a una enfermedad pulmonar no infecciosa. En estas situaciones, casi siempre están indicados estudios complementarios adicionales, como fibrobroncoscopia, TC torácica o nuevas investigaciones microbiológicas (5, 6).

2.2. Neumonía comunitaria grave

Las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) que requieren tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) representan entre el

10 y el 30% de los pacientes hospitalizados por NAC. En pacientes con NAC grave la tasa de complicaciones, estadía en el hospital y mortalidad son elevadas, variando esta última entre 21 y 54% según distintas series. Por lo tanto, parece particularmente importante identificar a aquellos pacientes que tienen alto riesgo de complicaciones y muerte (13).

La evaluación de la gravedad de la neumonía no sólo es crucial para la decisión de hospitalización y admisión en la UCI en forma precoz, sino también, para la solicitud de exámenes complementarios y la selección del tratamiento antibiótico empírico inicial (1).

2.2.1. Definición de neumonía comunitaria grave

A pesar de la importancia que tiene determinar la gravedad del paciente con neumonía, no existe hasta ahora una definición exacta y universalmente aceptada de NAC grave. En la mayoría de estudios, se ha definido como NAC grave a la población de pacientes que fueron admitidos a la UCI, una definición operacional retrospectiva. Sin embargo, los criterios empleados para admitir a estos pacientes en la UCI aún no han sido claramente definidos, y estos pueden variar, dependiendo de la experiencia del médico y normativas del hospital. En general, los médicos tienden a subestimar la gravedad de estos pacientes” (1).

En un intento por lograr una mejor definición de NAC grave, se han desarrollado varios sistemas de puntaje y modelos predictores para ayudar al médico clínico a identificar precozmente a estos pacientes. Sin embargo,

ninguno de ellos ha logrado una segura categorización del riesgo particular de cada paciente (11):

“En 1987, la Sociedad Británica de Tórax (British Thoracic Society-BTS) desarrolló una regla predictora que intenta pronosticar el riesgo de muerte del paciente con neumonía basado en la medición de tres parámetros clínicos o criterios pronósticos: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, presión arterial diastólica < 60 mmHg y nitrógeno ureico > 20 mg/dl en la admisión al hospital. Los pacientes que cumplían dos de estos tres criterios presentaban 21 veces mayor riesgo de muerte. Esta regla predictora que ha sido validada en otras poblaciones, presenta una sensibilidad de 88% y especificidad de 79%, pero ha mostrado un bajo valor predictor positivo de 19% (13, 14).

Posteriormente, a los tres criterios originales se adicionó la presencia de confusión mental de reciente comienzo. Para recordar mejor estos criterios pronósticos, se adoptó la regla nemotécnica inglesa **CURB**: *confusion, urea, respiratory rate, and blood pressure*. La presencia de dos o más de estos cuatro criterios clínicos predice un mayor riesgo de muerte y debe ser considerado como un episodio de NAC grave. Así, en los pacientes que no tienen criterios de riesgo (CURB: 0) la mortalidad es cercana al 1%, cuando tienen 1-2 criterios de riesgo la mortalidad es de 8% y cuando tienen 3-4 criterios la mortalidad asciende a 34%¹⁰. En los estudios de validación, esta regla predictora tiene una sensibilidad de 83%, especificidad de 70%, y valor predictor positivo de sólo 26%. Por otro lado, recientemente se ha comunicado que los criterios de la BTS serían menos sensibles en predecir la mortalidad de los pacientes mayores de 65 años (15).

Tabla 1. Definición de neumonía comunitaria grave según la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Británica de Tórax

<p>Criterios originales de la Sociedad Americana de Tórax</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min (en la admisión) • PaO₂ / FiO₂ < 250 mmHg (en la admisión) • Necesidad de ventilación mecánica • Compromiso radiográfico bilateral o multilobar • Aumento ≥ 50% infiltrados pulmonares en 48 horas • Shock (PAS < 90 ó PAD < 60 mmHg) • Necesidad de Fármacos vasoactivos > 4 horas • Diuresis < 20 ml/h o < 80 ml en 4 horas
<p>Criterios modificados de la Sociedad Americana de Tórax</p> <p><i>Criterios mayores</i> (presencia de 1 criterio)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de ventilación mecánica • Presencia de shock séptico <p><i>Criterios menores</i> (presencia de ≥ 2 criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presión sistólica < 90 mmHg • Compromiso radiográfico multilobar • PaO₂ / FiO₂ < 250 mmHg
<p>Criterios de la Sociedad Británica de Tórax</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min • Presión diastólica < 60 mmHg • Nitrógeno ureico > 20 mg/dl • Confusión mental de reciente aparición

PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica

Tomado de: Arancibia F, Díaz O. Neumonía grave del adulto adquirida en la comunidad. Rev Chil Enf Respir 2005; 21: 111-116

En 1993, la Sociedad Americana de Tórax (American Thoracic Society-ATS) publicó las guías clínicas para el manejo de la NAC. En ellas, se propone nueve criterios de gravedad para orientar la decisión de hospitalización en la UCI (Tabla 1). Cuando estos criterios fueron validados, en una población de pacientes hospitalizados con NAC, se encontró que la sensibilidad fue de 98% pero la especificidad de sólo 32%. Es decir, los criterios son sensibles pero su bajo valor predictor positivo no permite discriminar qué pacientes requieren ser manejados en la UCI. Por este motivo,

Ewig y cols proponen una nueva regla (criterios ATS modificados) que si bien disminuye la sensibilidad a 74%, logra mejorar la especificidad a un 94% y el valor predictor positivo sube a 74%. Los criterios ATS modificados han sido validados recientemente en otro estudio (1).

El año 2001, la ATS ha actualizado las Guías Clínicas de NAC del adulto, y ha definido la NAC grave cuando el paciente presenta los criterios de la ATS modificados o dos de los cuatro criterios de la BTS modificados. Ninguna de estas definiciones es absolutamente sensible o específica (1, 13).

2.3. Uso de corticosteroides en la neumonía comunitaria grave

A pesar de los avances en las medidas de soporte vital y en la terapia antimicrobiana, con nuevos antibióticos cada vez más eficaces y de más amplia cobertura, la mortalidad en la neumonía grave no ha variado mayormente en los últimos años, sugiriendo que otros factores son muy importantes en la evolución de estas infecciones respiratorias.

Uno de los principales factores que determinan la evolución de la neumonía es la respuesta inflamatoria del huésped, aumentada de forma excesiva tanto en las NAC graves como en las neumonías asociadas a ventilación mecánica que no responden al tratamiento (16).

2.3.1. Respuesta inflamatoria asociada a la neumonía

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 se producen diferentes mediadores inflamatorios y proteínas de fase aguda. Esta reacción inflamatoria está dirigida a limitar la progresión de la infección y a destruir el microorganismo y está compuesta por diferentes citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1beta, IL6 e IL-8) y anti-inflamatorias (IL-10, IL-1RA, sTNFrp55 o sTNFrp75). Estas citoquinas facilitan la llegada, desde el torrente circulatorio, de células que intervienen en la defensa directa contra el microorganismo como son los neutrófilos, los linfocitos, y las plaquetas (17).

Todo este proceso será beneficioso 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.

Diversos estudios han demostrado que la respuesta inflamatoria se puede evaluar de forma fidedigna, y que la determinación de mediadores inflamatorios en suero y lavado broncoalveolar (LBA) tienen utilidad diagnóstica y pronóstica. Diferentes estudios han demostrado una asociación entre el aumento de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF-alfa y un mal pronóstico en la sepsis. En estudios realizados en neumonía grave, a pesar de que la respuesta inflamatoria local es inicialmente compartimentalizada, se ha detectado también un aumento tanto de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF-alfa) como antiinflamatorias (IL-10) en suero y en LBA (14, 16).

Estos hallazgos se han relacionado también con un peor pronóstico de la enfermedad. Además, se ha demostrado que los pacientes con niveles altos

de estas citoquinas circulantes en fase de estabilidad clínica (previa a la infección) tienen más riesgo de padecer una neumonía adquirida en la comunidad, lo que sugiere un papel crucial de la intensidad de la respuesta inflamatoria en toda la patogenia de la infección (14).

2.3.2. Glucocorticoides y respuesta inflamatoria

Debido a la crucial importancia de la respuesta inflamatoria en la evolución de la neumonía, distintos tratamientos antiinflamatorios se han utilizado en sepsis y neumonía grave, entre ellos los glucocorticoides (GC) (18).

Los GC realizan su acción a través de su unión a un receptor intracitoplasmático específico, el RG. Una vez unidos, el RG se activa, se transloca al núcleo celular y se une al ADN, produciendo un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor por dos mecanismos de acción moleculares: Transrepresión (o disminución de la transcripción genética de moléculas con acción pro-inflamatoria) y Transactivación (o incremento de la transcripción genética de moléculas con acción antiinflamatoria) (18).

Además, los GC también provocan un efecto antiinflamatorio por un tercer mecanismo de acción, no genómico, como es la activación de la enzima eNOS (endotelial nitric oxide synthetase) cuyo efecto provoca una potente disminución de la inflamación vascular (19).

En la práctica clínica, su utilidad parece demostrada en diversas infecciones, como la meningitis bacteriana y la neumonía por *P. jirovecci*. Y en el campo de la sepsis, se ha demostrado que dosis bajas de hidrocortisona

consiguen la estabilización hemodinámica más rápida de los pacientes en shock séptico (20).

2.3.3. Papel de los glucocorticoides en la neumonía

“Un primer trabajo piloto realizado en pacientes con neumonía grave que requerían ventilación mecánica, detectó el posible efecto inmunosupresor de los GC en la neumonía, al observarse una disminución de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF-alfa tanto en suero como en LBA en aquellos pacientes que recibieron tratamiento GC coadyuvante, en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador asociado al tratamiento antibiótico. Además, en el grupo de pacientes con tratamiento GC, se apreció una tendencia a disminuir la mortalidad, a pesar de que la población del estudio era muy limitada (21).

La relación entre la intensidad de la respuesta inflamatoria en la neumonía severa, las dosis de GC y el pronóstico de la enfermedad, se evaluó en lavado broncoalveolar y en suero en pacientes con neumonía grave que había recibido tratamiento con GC por largos periodos (> 30 días). Los resultados fueron comparados con un grupo de pacientes con neumonía grave sin tratamiento GC y otro grupo de pacientes con neumonía y tratamiento GC por un período corto de tiempo (9±7 días, en la mayoría de casos como tratamiento broncodilatador). La respuesta inflamatoria local (en LBA) y sistémica (en suero), medida por citoquinas tan relevantes como la IL-6 o el TNF-alfa, estaba marcadamente disminuida en aquellos pacientes que habían recibido GC durante largos períodos de tiempo comparado con los

pacientes que no los habían recibido. Además, la administración aguda de GC tenía un efecto intermedio en la supresión de la respuesta inflamatoria. La mortalidad en el grupo de pacientes con neumonía grave y tratamiento corticoideo prolongado fue similar a la mortalidad de los que no recibieron tratamiento con GC. Por el contrario, y de forma interesante, aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con GC por cortos períodos de tiempo, y que manifestaban una respuesta inflamatoria atenuada, mostraron una tendencia a tener una 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 la atenuación “moderada” por un tratamiento corticoideo “corto” puede ser beneficiosa para la modulación de la respuesta inflamatoria y para el pronóstico de la enfermedad (22).

En un reciente estudio retrospectivo en 308 pacientes con neumonía grave en el que se analiza la mortalidad a los 30 días, se ha detectado que la mortalidad es menor en los pacientes que han recibido terapia corticoidea (por distintas indicaciones) al compararlos con los pacientes que no la han recibido (OR 0.28%, IC 95% 0.113- 0.732). Todos estos hallazgos parecen orientar hacia el efecto beneficioso que puede tener el tratamiento esteroideo en la neumonía grave, pero antes de poder generalizar su indicación es necesaria la confirmación de estos potenciales beneficios en estudios clínicos aleatorizados y controlados (23).

En otro estudio se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de una infusión continua de hidrocortisona en un estudio doble-ciego,

randomizado y controlado por placebo que incluyó 46 pacientes con NAC severa que requerían ingreso en una UCI. Veintitrés pacientes recibieron un bolo de hidrocortisona de 200 mg intravenosos seguidos de una perfusión de 10 mg/h por 7 días. Se demostró una reducción en la mortalidad en el grupo tratado con hidrocortisona (0% vs 30%), así como una mejor modulación de la respuesta inflamatoria sistémica (determinada por la proteína C reactiva sérica) y una mejoría significativa en los principales “endpoints” clínicos como la radiografía de tórax, la escala de gravedad MODS, el cociente PaO_2/FiO_2 y la estancia en UCI y hospitalaria. Las principales limitaciones de este estudio son el bajo número de pacientes incluidos y la diferencia observada entre los grupos de comparación, ya que el grupo que recibió GC presenta al inicio del estudio un nivel de inflamación sistémica (medida por la proteína C reactiva sanguínea) significativamente mayor que el grupo que no recibió tratamiento esteroideo (24).

2.3.4. Efectos secundarios

A pesar de que los hallazgos previamente mencionados sugieren un efecto beneficioso del tratamiento con GC en la neumonía grave, es importante tener en cuenta los estudios realizados con GC en sepsis y en distrés respiratorio del adulto (ARDS), en los que los hallazgos son mucho más contradictorios (25).

“Los primeros estudios realizados en pacientes con sepsis y neumonía, sugerían una mejoría más rápida de los síntomas en aquellos pacientes que recibían GC, aunque no se evidenciaban efectos en la mortalidad y en algunos

casos se asociaba a un mayor número de efectos secundarios y a un peor pronóstico una vez se suspendía el tratamiento esteroideo.

Los efectos secundarios de los corticoides son el principal punto de debate sobre si su utilización puede ser beneficiosa o perjudicial. El uso prolongado de GC puede alterar la función fagocítica de los macrófagos y granulocitos alveolares, lo que puede facilitar la adquisición de nuevas infecciones bacterianas graves e infecciones por gérmenes oportunistas (22).

Diversos estudios en pacientes con sepsis y ARDS han encontrado que las altas dosis de GC incrementan el riesgo de adquirir una nueva infección, aunque un reciente estudio americano multicéntrico aleatorizado y controlado en pacientes con ARDS no ha detectado un aumento de infecciones en el grupo tratado con metilprednisolona y sí un aumento de neumonía nosocomial, shock séptico y hemocultivo positivo en el grupo tratado con placebo (23, 24).

Otro aspecto muy importante a considerar es la duración del tratamiento y su supresión. Es bien conocido que la rápida retirada del tratamiento corticoideo puede inducir un rebote hemodinámico e inmunológico debido al incremento de citoquinas pro-inflamatorias mientras sus receptores específicos continúan suprimidos.

Estudios realizados en pacientes con shock séptico han demostrado que la administración de hidrocortisona produce una disminución de proteínas circulantes dependientes de la transcripción del factor nuclear kappa-B (NF-kB) como la fosfolipasa A2, IL-6, IL-8 y la selectina E soluble. La supresión del tratamiento provoca un rebote en la mayoría de estos mediadores, lo que

remarca el corto efecto anti-inflamatorio de la hidrocortisona y la necesidad de prolongar su tratamiento con el fin de mantener efectos antiinflamatorios duraderos, con el riesgo de aumentar sus efectos secundarios” (25).

Finalmente, el último aspecto a tener en cuenta ante la administración de GC es su influencia en la función muscular. Estudios en pacientes que reciben ventilación mecánica han demostrado una fuerte asociación entre el tratamiento esteroideo y la debilidad y disfunción muscular. Así, en el reciente ensayo clínico multicéntrico en pacientes con ARDS, el grado global de neuromiopatía clínicamente sospechada fue similar en los grupos con placebo y GC, pero todos los casos graves de efectos secundarios debidos a neuropatía o miopatía, fueron detectados en el grupo de pacientes tratados con metilprednisolona (25).

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local y nacional

No hemos encontrado estudios acerca del uso de corticoides en neumonías en adultos en los últimos 10 años.

A nivel internacional

3.1. **Autores:** Solis M, Heres M 2016 (26).

Título: Efecto del uso de corticoides sistémicos en paciente con neumonía grave adquirida de la comunidad con respuesta inflamatoria elevada en falla en el tratamiento.

Fuente: Respirar, 2016;8(1):5-6

Resumen: En un estudio multicéntrico, aleatorizado, retrospectivo, doble ciego, placebo-control, en pacientes con NAC y alta respuesta inflamatoria. Los pacientes fueron enrolados entre junio 2004 y febrero 2012. Uno de los criterios de inclusión que determinaba la actividad inflamatoria era el valor de proteína C reactiva (PCR) mayor a 150 mg/dl. Se definió como falla de tratamiento precoz al deterioro clínico expresado por shock, requerimientos de asistencia mecánica ventilatoria, o muerte dentro de las primeras 72 horas y tardío a los síntomas previos más la progresión de infiltrados radiológicos ($\geq 50\%$ comparados con la radiografía inicial) y persistencia de síntomas respiratorios (PAFi ≤ 200 mmHg, frecuencia respiratoria ≥ 30 /min) posterior a las 72 hasta las 120 horas luego de la internación. Se aleatorizaron los pacientes 1 a 1, para recibir el tratamiento con corticoides sistémicos en dosis de 0.5 mg/kg

cada 12 horas o placebo por 5 días continuos dentro de las primeras 36 horas de internación. Todos los pacientes recibían tratamiento antibiótico según guías. Resultados: De un total de 519 pacientes, aleatorizaron 120 pacientes de los cuales el 93% (112 pacientes) completaron el estudio. Ambos grupos presentaban características iniciales similares excepto en los valores de procalcitonina, IL-10 y menor proporción de pacientes con shock en el primer día en el grupo tratado con metilprednisolona. Finalmente, se obtuvo que el grupo tratado con metilprednisolona (13%) comparado con el grupo placebo (31%) presentó menor falla en el tratamiento para NAC ($P=0.02$). La diferencia entre ambos grupos fue del 18% (95% CI, 3% – 32%) debido a menores casos de falla de tratamiento tardío. Esta diferencia también se logró observar en el análisis post hoc y en la población con intención de tratar ($P=0.04$), pero no así en la población por protocolo ($P=0.05$). El uso de corticoides redujo el riesgo de falla de tratamiento (odds ratio 0.34, IC 95%, 0.14 a 0.87 $P= 0.02$), pero no se evidenciaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos ($P=0.37$). Se evidenció un descenso en los valores de PCR, procalcitonina, IL – 6 e IL – 10 en el grupo tratado con metilprednisolona. No se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los efectos colaterales como hiperglucemia, falla renal o sobreinfección.

3.2. **Autores:** Tirapegui F, Díaz O, Saldías F 2018 (27).

Título: Uso de corticoides sistémicos en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad.

Fuente: Rev. chil. enferm. respir. 2018;34(4):236-248.

Resumen: Se buscó evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con corticosteroides sistémicos en pacientes con NAC grave. Se buscó la información actualizada en cinco bases de datos: PubMed, Scielo, Epistemonikos, Lilacs y Cochrane Library. Se evaluaron los ensayos clínicos controlados aleatorizados que examinaron la eficacia y seguridad de los corticosteroides en adultos hospitalizados con NAC grave. Se incluyeron diez revisiones sistemáticas y quince estudios primarios que reclutaron pacientes hospitalizados con NAC grave. La terapia con corticosteroides redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (cociente de riesgo [RR]: 0,58; IC95%: 0,40 a 0,84), fracaso clínico precoz (RR: 0,32; IC95%: 0,15 a 0,7), riesgo de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (RR: 0,23; IC95%: 0,07 a 0,80), necesidad de ventilación mecánica (RR: 0,40; IC95%: 0,20 a 0,77) y se acortó la estancia hospitalaria (diferencia media: -2.91 días; IC95%: - 4,92 a -0,89). La terapia esteroidal aumentó el riesgo de hiperglicemia (RR: 1,72; IC95%: 1,38 a 2,14) pero no la frecuencia de hemorragia gastrointestinal (RR: 0,91; IC95%: 0,40 a 2,05). Se concluye que la terapia con corticosteroides sistémicos disminuye significativamente la mortalidad, riesgo de complicaciones y acorta la estancia hospitalaria en pacientes

con NAC grave. Estos resultados deben ser confirmados por estudios controlados aleatorizados de mayor potencia.

3.3. **Autores:** Ambroggio L, Test M, Metlay JP, Graf TR, Blosky MA, Macaluso M and Shah SS 2015 (28).

Título: Adjunct Systemic Corticosteroid Therapy in Children With Community-Acquired Pneumonia in the Outpatient Setting.

Fuente: J Ped Infect Dis. 2015;4:21-27

Resumen: El objetivo de este trabajo era analizar la eficacia del tratamiento sistémico con corticoides en la neumonía tratada de forma ambulatoria. Se reclutaron de forma retrospectiva pacientes pediátricos diagnosticados en Atención Primaria de neumonía en Pensilvania. No se incluyeron pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas. Se excluyeron niños menores de 12 meses y se identificaron aquellos que padecían asma. Dentro de la cohorte, se seleccionaron 2244 pacientes (1727 sin historia previa de asma). En estos pacientes sin asma previo, un total de 86 (5%) recibieron corticoterapia sistémica (metilprednisolona, dexametasona, prednisona o prednisolona) desde el inicio del tratamiento. De los pacientes con asma (517), en un 40% se administraron corticoides (207). Tras el diagnóstico de neumonía y 14 días de seguimiento, un 5% (105) presentó fracaso del tratamiento. Tan solo un 1,9% requirió ingreso (2 pacientes), ambos en el grupo que no presentaba asma. Entre los pacientes sin asma, los que fueron tratados con corticoides tuvieron un riesgo relativo 2 veces superior de fracaso de

tratamiento. De forma global, el grupo que recibió corticoterapia no presentaba un aumento de riesgo de fracaso. Por lo tanto, los autores concluyen que en la neumonía adquirida en la comunidad el tratamiento coadyuvante de antibiótico y corticoides se asocia con mayor riesgo de fracaso del mismo en aquellos pacientes sin historia previa de asma.



4. Objetivos.

4.1. General

Establecer la influencia del uso de corticoides en la evolución de la neumonía grave en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019.

4.2. Específicos

- 1) Conocer la frecuencia de uso de corticoides en el tratamiento de neumonías en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019.
- 2) Describir las características de la neumonía que requirió del uso de corticoides en pacientes adultos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019.
- 3) Establecer la evolución clínica (estancia hospitalaria, complicaciones, condición de alta) de pacientes adultos con neumonía grave tratados y no tratados con corticoides en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega, Abancay, periodo julio 2018-junio 2019.

5. HIPÓTESIS.

Dado que los corticoides tienen potente acción antiinflamatoria a través de la inhibición de la proliferación de linfocitos y de sus citoquinas, es probable que la evolución clínica de pacientes adultos con neumonía grave sea mejor cuando se emplean corticoides que en los que no son tratados de esta manera.



II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: La presente investigación se realizará en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega (MINSA), Abancay, Apurímac.

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizará en forma histórica en el periodo comprendido entre los meses de julio 2018 a junio 2019.

2.3. Unidades de estudio: Historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de neumonía atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega.

2.4. Población: Todas las historias clínicas de pacientes adultos con

diagnóstico de neumonía atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Guillermo Díaz de la Vega en el periodo de estudio.

Muestra: No se realizará el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población. Se dividirán en dos grupos: aquellos pacientes que recibieron corticoides como parte del tratamiento (grupo de estudio), y los que no recibieron corticoides (grupo control). Además, deberán cumplir los criterios de selección.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**

- Pacientes de 15 a más años
- De ambos sexos
- Diagnóstico de ingreso de neumonía.
- Con criterios de neumonía grave según la ATS modificados: un criterio mayor o dos menores.

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes referidos de otro servicio u hospital con tratamiento establecido para neumonía.
- Grupo de estudio: menos de 3 días de uso de corticoides.
- Historias clínicas incompletas o extraviadas.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la Dirección del Hospital y la Jefatura del Servicio de Medicina Interna para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se revisarán los casos egresados con diagnóstico de neumonía, para verificar que cumplan los criterios de selección, y se conformarán dos grupos de estudio: aquellos pacientes que recibieron corticoides como parte del tratamiento (grupo de estudio), y los que no recibieron corticoides (grupo control). Se revisarán las historias clínicas teniendo como objetivos de interés: la estancia hospitalaria, la presencia de complicaciones, y la condición de egreso.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigadora, asesor.

b) Materiales

- Fichas de investigación
- Material de escritorio

- Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.
- c) Financieros
- Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2016).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias (absolutas y relativas). La comparación de variables numéricas entre grupos se realizará con la prueba t de Student; la comparación de variables categóricas se realizará con la prueba chi cuadrado. La asociación del uso de corticoides con la evolución se evaluará con el cálculo del odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95%. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2016 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.22.0

III. Cronograma de Trabajo

Actividades	Junio 19				Julio 19				Agosto 19			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema	■	■										
2. Revisión bibliográfica			■	■								
3. Aprobación del proyecto					■	■						
4. Ejecución							■	■	■	■		
5. Análisis e interpretación											■	
6. Informe final												■

Fecha de inicio: 01 de junio 2019

Fecha probable de término: 31 de Agosto 2019

IV. Bibliografía Básica

- 1) Arancibia F, Díaz O. Neumonía grave del adulto adquirida en la comunidad. Rev Chil Enf Respir 2005; 21: 111-116
- 2) Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroides para la neumonía. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 Issue 12. Art. No.: CD007720. DOI: 10.1002/14651858.CD007720
- 3) Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014 Feb 6. 370 (6):543-51.
- 4) Kaysin A, Viera AJ. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2016; 94(9):698-706.
- 5) Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014; 371 (17):1619-28.
- 6) Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. BMC Infect Dis. 2015; 15:64.
- 7) Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. Lancet. 2016; 387 (10016):376-85.
- 8) Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015; 372 (14):1312-23.

- 9) Aliberti S, Blasi F, Zanaboni AM, Peyrani P, Tarsia P, Gaito S, et al. Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2010; 36(1):128-34.
- 10) An MM, Zou Z, Shen H, Gao PH, Cao YB, Jiang YY. Moxifloxacin monotherapy versus beta-lactam-based standard therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 36(1):58-65.
- 11) Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA;* 311(21):2199-208.
- 12) Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 May. 8(5):505-14.
- 13) Alvarez-Lerma F, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10(5):369-74.
- 14) Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2009; 37(12):3010-6.
- 15) Liu JL, Xu F, Hui Zhou, Wu XJ, Shi LX, Lu RQ, et al. Expanded CURB-65: a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Sci Rep.* 2016; 6:22911.

- 16) Sibila O. Corticosteroides y neumonía; ¿amigos o enemigos? Medicina respiratoria 2009;2(2):7-14
- 17) Giulia B, Luisa A, Concetta S, Bruna LS, Chiara B, Marcello C. Procalcitonin and community-acquired pneumonia (CAP) in children. Clin Chim Acta. 2015; 451 (Pt B):215-8.
- 18) Sibila O. Corticoides en la neumonía: argumentos a favor. Arch Bronconeumología 2011; 47(5): 222-223.
- 19) Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, et al. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2007; 30: 951-956
- 20) Wu WF, Fang Q, He GJ. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. Am J Emerg Med. 2018; 36(2):179-184.
- 21) Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, Torres A, Fernandez-Serrano S, Meduri GU, Gabarrús A, Blum CA, Confalonieri M, Kasenda B, Siemieniuk RAC, Boersma W, Bos WJW, Christ-Crain M; Ovidius Study Group; Capisce Study Group; STEP Study Group. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. Clin Infect Dis. 2018; 66(3):346-354.
- 22) Restrepo MI, Anzueto A, Torres A. Corticosteroids for Severe Community-Acquired Pneumonia: Time to Change Clinical Practice. Ann Intern Med. 2015; 163 (7):560-1.

- 23) Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181 (9):975-82.
- 24) Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 63 (7):519-28.
- 25) Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313 (7):677-86.
- 26) Solis M, Heres M. Efecto del uso de corticoides sistémicos en paciente con neumonía grave adquirida de la comunidad con respuesta inflamatoria elevada en falla en el tratamiento. *Respirar,* 2016;8(1):5-6
- 27) Tirapegui F, Díaz O, Saldías F. Uso de corticoides sistémicos en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev. chil. enferm. respir.* 2018;34(4):236-248.
- 28) Ambroggio L, Test M, Metlay JP, Graf TR, Blosky MA, Macaluso M and Shah SS. Adjunct Systemic Corticosteroid Therapy in Children With Community-Acquired Pneumonia in the Outpatient Setting. *J Ped Infect Dis.* 2015;4:21-27

V. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

Edad : _____ Años Sexo: Varón Mujer
Comorbilidad: Diabetes insuficiencia renal desnutrición EPOC
IRC Otra _____

Tipo de neumonía: Lobar Multifocal Cavitada Intersticial

Etiología: No identificada Gram (+) _____

Gram (-) _____

Tipo de antibiótico Empleado: _____

Duración días _____

Uso de corticoides: Con Corticoide Sin corticoide

Tipo de corticoide empleado: _____ Dosis: _____

Momento de inicio de corticoide: _____ días luego de Dx de neumonía

Duración del tratamiento: _____ días

Evolución clínica: Favorable Desfavorable

Complicaciones: Hemorragia digestiva hiperglicemia

otras _____

Estancia hospitalaria: _____ Días

Condición de alta: Mejorado fallecido

Observaciones:

.....

.....