

Proteínas glicadas, diabetes y sepsis: un estudio transversal

Trabajo final de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica - Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario

Autor: Melina Casado

Alumna de la Carrera de Especialización en Clínica Médica – FCM – UNR
Hospital Provincial de Rosario

Tutor: María Soledad Rodríguez

Especialista en Clínica Médica. Ex instructora de residentes de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario (HPR). Sub-directora HPR. Diploma de Estudios Avanzados emitido por el Tribunal Único de Programa de Doctorado de la Universidad de Vigo, Pontevedra, España. Cursado académico bienio 2008/2009 y trabajo de investigación llevado a cabo en año 2009/2010 denominado: Evaluación Cardiovascular en la EPOC.

INDICE:

1) Introducción	2
2) Objetivos	4
3) Material y Métodos	
3.1 Diseño del estudio	5
3.2 Población	5
3.3 Variables	5
3.4 Definiciones	7
3.5 Intervenciones	16
3.6 Análisis estadístico	16
4) Resultados	
5.1 Análisis descriptivo	17
5.2 Análisis comparativo	24
5) Discusión	29
6) Conclusión	35
7) Bibliografía	36

Proteínas glicadas, diabetes y sepsis: un estudio transversal

1) INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus es una enfermedad panmetabólica crónica, encuadrada dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, responsable de la pérdida de la mayor cantidad de años potenciales de vida. Es una de las patologías que genera mayor discapacidad y mortalidad, ocupando gran parte de los recursos sanitarios de todos los países.

Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2004 la mortalidad por diabetes a nivel mundial fue de 1.141.000 personas y en el continente americano de 258.000 personas; con una prevalencia mundial y en América de 220.455.000 y 46.352.000 personas, respectivamente.

En el año 2010 la diabetes afectaba a 25,8 millones de personas (8,3%) en los Estados Unidos, de los cuales solo tenían diagnóstico 18.8 millones. Existían 79 millones de habitantes con diagnóstico de prediabetes. Representaba en dicho país la séptima causa de muerte, siendo el riesgo de muerte en los pacientes diabéticos el doble con respecto a personas de edad similar sin diabetes.^{1,2}

Según ajuste de las tendencias actuales, se estimó que para el año 2030 más de 360 millones de personas presentarán diabetes. La prevalencia de los tipos I y II de diabetes aumenta a nivel mundial, pero esta última lo hace con rapidez mayor por el incremento en la frecuencia de la obesidad y el sedentarismo.³

La diabetes mellitus comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existe una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que llevan a la deficiencia de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta; con las consecuentes alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos.

La sepsis es un fenómeno muy frecuente, con una incidencia anual estimada de 51 a 690 casos por cada 100.000 habitantes.^{4,5,6} El síndrome es responsable de aproximadamente el 2% de los ingresos hospitalarios, siendo un motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias (3% de todos los pacientes adultos) y una entidad de desarrollo habitual en pacientes internados (3,2 - 10% sala general y 2,1 - 37% UTI).^{7,8,9,10,11,12}

Existe en los últimos años un incremento en la incidencia de sepsis.^{13,14,15} Algunos factores predisponentes son el envejecimiento, el aumento del número de condiciones médicas tratadas con inmunosupresores, el incremento de resistencia bacteriana a antibióticos, las comorbilidades crónicas y el aumento de procedimientos invasivos para diagnóstico y tratamiento; siendo estos dos últimos los más frecuentemente asociados.¹⁰

Martin y cols. describieron un incremento en la incidencia de algunas enfermedades crónicas en pacientes sépticos desde 1979 al 2000; entre ellas la diabetes mellitus (DM) (12.2% al 18.7%).¹³ En otros estudios realizados ésta se presenta en un 12.9 a 44.6% de los pacientes sépticos.^{4,6,9,10,16,17,18,19}

En los últimos años ha existido un creciente interés por el estudio de la influencia de la hiperglucemia y/o hiperinsulinemia sobre el sistema hemostático e inmune.^{20,21} Los pacientes con diabetes mellitus presentan un estado proinflamatorio que conlleva a alteraciones en la inmunidad innata, la inmunidad celular y la coagulación/fibrinólisis.^{22,23}

Es conocido que el control de la glicemia en pacientes críticos mejora la morbimortalidad.^{24,25,26} Sin embargo, existen pocos estudios acerca de la relación entre la glucorregulación previa a la admisión por sepsis, sepsis grave y shock séptico y cómo influye la misma en su pronóstico.

A finales de la década de los 60 del pasado siglo, Rahbar identificó una variante de la hemoglobina que se detectaba en cantidades mayores en pacientes diabéticos.²⁷ Esta variante surge de una secuencia de reacciones químicas conocidas globalmente como glicación. La principal de las hemoglobinas glicadas es la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c). Por otras rutas bioquímicas se producen los productos de glicosilación avanzada (AGE), responsables de las complicaciones diabéticas al unirse con sus receptores (RAGE) induciendo a cambios inflamatorios.

La HbA1c se acumula a lo largo de la vida del eritrocito (120 días) y se expresa como porcentaje de la hemoglobina total presente de la muestra. Recientemente fue incluido como criterio diagnóstico de diabetes con un umbral de 6,5%.²⁸ Existen ciertas condiciones en donde la HbA1c refleja incorrectamente las glicemias, principalmente en pacientes con alteración en el recambio eritrocitario, tales como el embarazo, la pérdida de sangre reciente (hemólisis, hemorragias) o transfusiones, y algunas anemias y hemoglobinopatías. Además, algunos estudios han postulado que los niveles de HbA1c varían con la edad y raza/etnia. Estas situaciones deben ser contempladas para la interpretación correcta de los resultados.

Otras proteínas séricas pueden sufrir glicación, hecho que permite sustituir la HbA1c. La fructosamina mide la glicación de las proteínas séricas representadas principalmente (90%) por la albúmina e integra la glucemia media en un período de 3 semanas. Sin embargo, no existe aún evidencia que relacione su determinación con el riesgo de complicaciones.²⁹

Existen escasos estudios que evalúen la relación entre la HbA1c y el riesgo de desarrollo de infecciones. La mayoría de la bibliografía hallada hace referencia a los pacientes postquirúrgicos. Sin embargo, existen resultados contradictorios. Algunas discrepancias pueden ser atribuibles a las diferencias en las características de los pacientes, las tasas de infección, factores de riesgo para la infección, cuidado de la diabetes por los proveedores de atención primaria, y variaciones regionales en la atención quirúrgica y perioperatoria. Otra dificultad a plantear son las pequeñas cohortes utilizadas en dichos estudios.^{30,31,32} Tras realizar una extensa búsqueda bibliográfica, se halló un estudio prospectivo observacional realizado en Croacia sobre un total de 286 pacientes diabéticos tipo II con sepsis (2003-2005) que demostró que la HbA1c es un factor pronóstico independiente de mortalidad y estadía hospitalaria.³³

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, sociales, clínicas y analíticas de los pacientes diabéticos admitidos por sepsis, sepsis severa y shock séptico de desarrollo extrahospitalario en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de Rosario, Santa Fe; y analizar la relación de las proteínas glicadas con los diversos scores de gravedad, estancia y mortalidad hospitalaria.

2) OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Describir las características demográficas, clínicas, sociales y analíticas de pacientes con diabetes mellitus admitidos consecutivamente por sepsis, sepsis severa y shock séptico de desarrollo extrahospitalario en el Hospital Provincial de Rosario durante el período del estudio.
- Analizar la asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c O(HbA1c) y mortalidad hospitalaria.
- Analizar la asociación entre los niveles de HbA1c y estancia media hospitalaria.
- Analizar la relación entre los niveles de HbA1c y glóbulos blancos, Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de eritrosedimentación (VES) y lactato en sangre al ingreso hospitalario.
- Analizar la relación entre los niveles de HbA1c y los scores fisiológicos, de disfunción multiorgánica y específicos utilizados.
- Analizar la relación entre los niveles de fructosamina y mortalidad hospitalaria, estancia hospitalaria, glóbulos blancos, VES, PCR y lactato al ingreso hospitalario, y dichos scores.

3) MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio analítico observacional de corte transversal realizado en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina. El período de reclutamiento y recogida de datos comprendió a los meses julio a diciembre de 2012 y marzo a mayo de 2013. Este estudio fue realizado tras la aprobación por los Comités de Bioética y Docencia e Investigación de dicho nosocomio.

3.2 Población

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años y con diagnóstico de diabetes mellitus que ingresaron en forma consecutiva por cuadros de sepsis, sepsis severa o shock séptico de desarrollo extrahospitalario admitidos por los Servicios de Clínica Médica o Unidad de Terapia Intensiva del hospital, tras la firma de un consentimiento de informado.

3.3 Variables

1. Edad (años)
2. Sexo (masculino/femenino)
3. Tipo de diabetes: (I/II/gestacional/otro)
4. Tiempo de diagnóstico de la diabetes (meses)
5. Tratamiento farmacológico antidiabético previo: si – no. Medidas higiénico dietéticas. Hipoglucemiantes orales. Insulina. Combinaciones.
6. Motivo de Ingreso: Médico –Quirúrgico de urgencia
7. Servicio tratante del síndrome séptico: Clínica Médica (CM) – Unidad de Terapia Intensiva (UTI)
8. Procedencia: Hogar - Institución Geriátrica – Institución carcelaria
9. Admisión al sistema de salud: Hospital Provincial de Rosario - Otro Efecto de Salud.
10. Sitio de admisión del Hospital Provincial de Rosario: Guardia externa - UTI
11. Forma de presentación de la infección: sepsis, sepsis severa o shock séptico.
12. Foco infeccioso: respiratorio, urinario, infección de piel y partes blandas, osteoarticular, endovascular, abdominal/retroperitoneal, ginecológico, piel y partes blandas asociado a compromiso óseo, desconocido, otro.
13. Pacientes con inmunodeficiencias secundarias conocidas:
 - Tratamiento inmunosupresor: corticoides, metrotexate, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, mofetilmicofenolato, 6 mercaptopurina, ciclofosfamida, clorambucilo, everolimus (si – no).
 - Tratamiento inmunomodulador: anticuerpos antilinfocito e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (si – no).
 - Infección por VIH/SIDA (si – no).
 - Tumores malignos sólidos y hematológicos (si – no).
 - Cirrosis (si – no).
 - Síndrome nefrótico (si – no).
 - Radioterapia (si – no).
 - Politraumatizados (si – no).
 - Quemado (si – no).
 - Insuficiencia renal con IFG<30ml/min (si – no).

- Tratamiento crónico con medicamentos que causan hipogammaglobulinemia: sales de oro, d-penicilamina, sulfasalazina, carbamacepina, fenitoína, levetiracetam, ácido valproico, clorpromazina, lamotrigina, oxcarbacepina, otros (si – no).
 - Embarazo (si – no).
 - Esplenectomía (si – no).
 - Otros Problemas Crónicos:
 - Disnea funcional grado IV (según New York Heart Association) (si – no).
 - EPOC Severo (Hipercapnia, oxígeno domiciliario, hipertensión pulmonar) (si – no).
 - Diálisis (si – no).
 - Colagenopatías (si – no).
14. SCORES de ingreso:
- Valor de APACHE II. Mortalidad esperada no quirúrgica. Mortalidad esperada quirúrgica de urgencia en aquellos pacientes con pie diabético y requerimiento de ectomía para control del foco infeccioso.
 - Valor de SAPS II. Mortalidad esperada acorde a motivo de ingreso, según definiciones.
 - Valor de SOFA. Mortalidad mínima y máxima esperada.
 - Valor de MEDS. Mortalidad mínima y máxima esperada. Riesgo mortalidad.
15. Variables analíticas: Glóbulos blancos, VES, PCR, glicemia, lactato (venoso, arterial o ambos), HbA1c y Fructosamina al ingreso hospitalario. Utilizados como valores absolutos y categorizados como valores normales y anormales según los valores de referencia, a excepción de los valores de glóbulos blancos (se consideraron según definición de sepsis) y los de hiperglicemia (en pacientes hospitalizados según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes - ADA).
16. Diagnóstico microbiológico: Gram. Cultivos obtenidos: Hemocultivos, y: urocultivo, esputo, minibal, lavado broncoalveolar, piel y partes blandas, líquido pleural, hueso, líquido articular, punta de catéter (según corresponda). Cultivos positivos (Sólo considerados los de ingreso hospitalario).
17. Antibióticoterapia
- Antibióticoterapia previo ingreso hospitalario: si - no
 - Plan empírico.
 - Cambio de plan terapéutico: si –no. Motivo: falta de respuesta clínica, adecuación según rescate de cultivo (dirigido).
18. Presencia de procedimientos invasivos durante la internación: si- no, ¿cuál?
- Sonda vesical (SV)
 - Acceso venoso central (AVC)
 - Sonda nasogástrica (SNG)
 - Tubo Orotraqueal (TET)
 - Traqueotomía
 - Toilete o drenaje quirúrgico
 - Drenaje percutáneo
 - Cirugía
 - Combinaciones
19. Estancia hospitalaria (días de internación)
20. Necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM): si – no
21. Complicaciones infecciosas intrahospitalarias: Neumonía intrahospitalaria asociada a ventilador, infección asociada a catéter, otras.

22. Evolución

- Muerte: si - no
- Recuperación y alta: si – no
- Derivación a otro hospital: si – no. Motivo: Diálisis, Necesidad de cuidado en unidad crítica, Obra social.
- Mortalidad a los 28 días de ingreso hospitalario: si - no

3.4 Definiciones

Diabetes^{28, 34}. Definida por historia previa de diabetes I o II y/o, requerimiento de insulina exógena o hipoglucemiantes orales para prevenir hiperglicemia/acidosis metabólica. Se considerarán los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que se exponen a continuación:

- Hemoglobina glicosilada > 6,5%. Dosaje mediante un método certificado por el Programa Nacional de Normalización de Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado por Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
- Glucosa plasmática en ayunas (GA) ≥ 126 mg/dl o $\geq 7,0$ mmol/L (ayuno definido como ausencia de ingestión calórica durante al menos ocho horas).
- Glucosa plasmática a las dos horas de la administración de una carga de glucosa anhidra de 75 gramos disuelta en agua (PTOG) ≥ 200 mg/dl o ≥ 11.1 mmol/L.
- Síntomas claros de hiperglicemia o crisis hiperglicémica (polidipsia, poliuria, pérdida de peso) asociado a una concentración de glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dl o ≥ 11.1 mmol/L.

Además se tendrán en cuenta los siguientes fenotipos:

Fenotipo de Diabetes I. Criterios clínicos: inicio de la enfermedad antes de los 30 años, hábito corporal delgado, necesidad de insulina como tratamiento inicial, propensión al desarrollo de cetoacidosis diabética, aumento del riesgo de otros trastornos autoinmunitarios (enfermedad tiroidea autoinmune, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa, vitiligo). Estudios previos (disponibles o no): autoanticuerpos contra las células de los islotes (GAD; Insulina; IA2/ICA-512); insulinemia (disminuida); péptido C disminuido o ausente.

Fenotipo de Diabetes II. Criterios clínicos: desarrollo de la diabetes después de los 30 años, antecedentes familiares positivos, Índice de Masa Corporal > 25 kg/m² (principalmente obesidad central, aunque en ancianos pueden ser delgados), inactividad física habitual, tal vez no precisen insulina al comienzo, pueden tener trastornos asociados: resistencia a la insulina, hipertensión arterial (Tensión arterial $\geq 140/90$ o tratamiento antihipertensivo), enfermedad cardiovascular, dislipemia (colesterol HDL < 35 mg/dl; triglicéridos > 250 mg/dl; o ambos), síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans. Estudios previos (disponibles o no): insulinemia (aumentada), lipidograma. Péptido C normal o levemente disminuido.

Diabetes gestacional. Criterios analíticos: mujeres embarazadas sin diagnóstico previo de diabetes, ni evidencia de factores de riesgo para resistencia a la insulina en su primer control prenatal, en donde entre las semanas 24 y 28 de gestación presenta una PTOG a la hora mayor a 180 mg/dl (10 mmol/L); PTOG a las dos horas mayor a 153 mg/dl (8.5 mmol/L); GA mayor a 92 mg/dl (5,1mmol/L).

Otras. Tipos específicos de diabetes no clasificables en los ítems anteriores. Entre ellas, enfermedades pancreáticas inducidas por drogas o químicos (Tratamiento de pacientes con VIH/SIDA, pacientes post trasplante).

Sepsis. Respuesta inflamatoria sistémica [dos o más de los siguientes: Temperatura $> 38.5^{\circ}\text{C}$ o $< 35^{\circ}\text{C}$; Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto; Frecuencia Respiratoria > 20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$; Leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$ o $< 4.000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ formas jóvenes]; causada por una infección con cultivo positivo o identificada por exploración clínica.

Sepsis severa. Sepsis y disfunción orgánica de uno o más órganos vitales, según los siguientes criterios:

Disfunción cardiovascular: Presión arterial sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg o Presión Arterial Media [(PAS + 2 x Presión arterial diastólica)/3] ≤ 60 mmHg y en pacientes hipertensos ≤ 80 mmHg, a pesar de volemia correcta, entendiendo como tal la reposición de volumen de 500 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% o 200 ml de coloides en 30 minutos o menos; o presión venosa central ≥ 11 cm de agua. Áreas de piel moteada. Tiempo de relleno capilar ≥ 3 segundos.

Disfunción respiratoria: Cociente entre presión arterial de oxígeno (PaO_2) y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) < 250 o < 200 si el origen de la sepsis es una neumopatía. Insuficiencia respiratoria. Requerimiento de Ventilación mecánica.

Disfunción renal: diuresis $< 0,5$ ml/kg/hora, duplicación de los niveles de creatinina basal (no aplicable con valores basales ≥ 2.5) o necesidad de terapia sustitutiva renal.

Disfunción hematológica: Recuento plaquetario $< 100.000/\text{mm}^3$. Reducción del número de plaquetas a la mitad. Coagulación intravascular diseminada.

Disfunción metabólica: Acidosis metabólica con pH < 7.30 . Cifras de lactato sérico por encima del valor normal del laboratorio.

Disfunción neurológica: Alteración aguda del estado mental (confusión, delirio, somnolencia, estupor, coma).

Shock séptico. Sepsis severa que a pesar de un adecuado aporte de fluidos (20-30 ml/kg de expansor de volumen o 40-60 ml/kg de cristaloides) persiste la disfunción cardiovascular, con requerimiento de inotrópicos o vasopresores (dopamina $> 5\text{ug}/\text{kg}/\text{min}$ o noradrenalina $> 0,25\text{ug}/\text{kg}/\text{min}$).

Enfermedad infecciosa. Expresión clínica de infección. Conjunto de síntomas y signos que traducen el daño producido por el microorganismo patógeno como resultado de la inflamación resultante producida por la respuesta del huésped.

Adquirida en la comunidad: desarrollo de las manifestaciones clínicas de enfermedad infecciosa previo al ingreso hospitalario y hasta 4 días de su estadía, con antecedente negativo de internación 14 días previos a la admisión.

Intrahospitalaria: toda infección adquirida durante la internación y que no estuviese presente o incubándose al momento de la admisión. Las infecciones contraídas por el personal o por visitantes al hospital o a otro establecimiento de esa índole también pueden considerarse como tales. A fines prácticos, la definiremos como inicio y desarrollo de manifestaciones clínicas de enfermedad infecciosa posterior a 4 días desde la admisión hospitalaria.

Focos infecciosos

- ***FOCO RESPIRATORIO:*** Incluye neumonía aguda, derrame paraneumónico, absceso pulmonar, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Neumonía aguda. Definida por infiltrados pulmonares nuevos en la radiografía de tórax, sumado a la presencia de fiebre, tos y/o expectoración o dos o más de los siguientes considerados criterios menores: dolor pleurítico, signos de consolidación, disnea, alteración de la conciencia o leucocitosis.

Derrame pleural paraneumónico definido según los criterios de Light.

Absceso pulmonar. Definido por clínica compatible y evidencia radiográfica de una cavidad única, >2cm de diámetro, con paredes propias y nivel hidroaéreo.

Exacerbación de EPOC. Definido como cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, aumento de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio terapéutico. En caso de no contar con espirometría compatible previa, será considerado como probable paciente con EPOC a aquel que es o ha sido fumador con un consumo mayor a 15 paquetes año; con signos compatibles en la radiografía de tórax (mostrar signos de hiperinsuflación pulmonar, atenuación vascular y radiotransparencia -enfisema, bullas- o signos de hipertensión arterial pulmonar).

- ***FOCO URINARIO:*** Incluye infección urinaria baja y pielonefritis.

Definido por manifestaciones clínicas compatibles (*Infección urinaria baja:* disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional; *Pielonefritis:* fiebre con o sin escalofríos, dolor lumbar, dolor en el ángulo costovertebral, dolor abdominal, náuseas o vómitos) asociado a sedimento urinario patológico, confirmado por urocultivo, salvo excepciones. En la población en estudio se considerarán formas oligosintomáticas.

- ***FOCO GINECOLOGICO***

Enfermedad Pélvica Inflamatoria Aguda (EPIA). Definida por presencia de leucorrea purulenta y/o fétida; dolor a la movilización cervical; dolor anexial; temperatura mayor de 38 °C y la presencia de al menos 2 de los siguientes datos: leucocitosis > 10.000/mm³, eritosedimentación >50mm/h, masas anexiales inflamadas (evidenciadas por examen ginecológico, ultrasonografía o laparoscopia), obtención del líquido purulento por punción abdominal o de Douglas, Gram, cultivo o examen para *Chlamydia* positivo de hisopado vaginal, cervical o aspirado endometrial.

- ***FOCO PIEL Y PARTES BLANDAS:*** Incluye erisipela, celulitis, piomiositis, infecciones necrotizantes de partes blandas.

Erisipela. Compromete dermis superficial. Manifestada clínicamente por placa eritematosa, eritematopurpúrica, ampollar o a veces necrótica, edematosa, caliente, localizada en cualquier segmento corporal, de bordes netos no sobreelevados, asociada o no a signos de toxicidad sistémica; asociado o no a hallazgos imagenológicos compatibles y/o cultivo positivo.

Celulitis. Compromete la dermis y el tejido celular subcutáneo. Manifestada clínicamente por placa eritematosa, edematosa y aumento de temperatura local, localizada en cualquier segmento corporal, de límites no bien definidos, asociada o no de signos de toxicidad sistémica; asociado o no a hallazgos imagenológicos compatibles y/o cultivo positivo.

Piomiositis. Infección bacteriana aguda del músculo, con acumulación de pus intramuscular. Presentación subaguda con dolor, eritema, calor y tumefacción del tejido subcutáneo con área muscular fluctuante, confirmada por imagen y/o punción, con requerimiento de drenaje.

Infección necrotizante de partes blandas. Criterios de sospecha: dolor desproporcionado a los hallazgos por examen clínico, induración que sobrepasa el eritema, hemorragias cutáneas, anestesia cutánea, progresión rápida, crepitación o evidencia por radiografía de la presencia de aire, con requerimiento de toilette y drenaje.

- **FOCO OSTEOARTICULAR.** Incluye *artritis séptica, bursitis séptica.*

Artritis séptica. Manifestada clínicamente por dolor, edema, tumefacción y/o eritema articular, con dolor y limitación a la movilidad activa y pasiva, y/o imagen compatible con compromiso articular, asociado a hallazgos sugestivos en el examen cito fisicoquímico del líquido articular y cultivo de líquido articular positivo, salvo excepciones.

Bursitis séptica. Manifestada clínicamente por dolor, edema, tumefacción y/o eritema peribursa, con movilidad articular conservada, y/o imagen compatible, asociado a cultivo positivo, salvo excepciones.

- **FOCO INTRAABDOMINAL/RETROPERITONEAL.** Incluye *peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis secundaria, diarrea infecciosa, colecistitis aguda, colangitis, apendicitis aguda, diverticulitis, abscesos intra abdominales/retroperitoneales.*

Peritonitis bacteriana espontánea. Definido como cultivo positivo en líquido ascítico y/o recuento mayor o igual a 250 polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico en ausencia de foco intraabdominal de resolución quirúrgica evidente.

Peritonitis secundaria. Definida como cultivo positivo o recuento mayor o igual a 250 PMN más 2 o más de los siguientes criterios: Proteínas >1g/dl; Glucosa < 50 mg/dl; LDH > límite superior del valor plasmático, con evidencia de foco intraabdominal de resolución quirúrgica.

Diarrea infecciosa. Definida como 3 o más deposiciones diarias, o disminución de la consistencia de las heces, o una o más deposiciones con restos de sangre, asociada a leucocitos en materia fecal positivos y: coprocultivo positivo; o toxina para *Clostridium difficile* positiva; o examen parasitológico de materia fecal positivo.

Colecistitis aguda. Sospechado por manifestaciones clínicas de cólico biliar (dolor intenso en hipocondrio derecho que se puede irradiar a la región infraescapular), acompañado de fiebre, leucocitosis con desviación izquierda y signo de Murphy positivo. Confirmado por ecografía.

Colangitis. Sospechado por fiebre, dolor en hipocondrio derecho e ictericia (tríada de Charcot), confirmado por imagen (ecografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o colangiorresonancia).

Apendicitis aguda. Dolor periumbilical o epigástrico de tipo visceral, que migra a la fosa ilíaca derecha. Fiebre leve, anorexia, náuseas y vómitos. Si la presentación clínica es ambigua, la laparoscopia y las técnicas de imagen (ecografía y tomografía computada -TC-), confirman el diagnóstico.

DIVERTICULITIS: dolor abdominal hipogástrico con predominio en fosa ilíaca izquierda, fiebre, distensión abdominal, náuseas y vómitos. Confirmado por imagen TC. Antecedente de diverticulosis.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES/RETROPERITONEALES: fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal persistente, confirmado por imagen compatible en la ecografía o tomografía (colección organizada de paredes neoformadas de contenido purulento) o por punción, en pacientes con causas predisponentes.

- **FOCO ENDOVASCULAR.** Incluye endocarditis infecciosa y bacteriemia asociada a catéter.

Endocarditis infecciosa. Basado en los criterios de Duke.

Infección asociada a catéter. Incluye:

-Flebitis: induración o eritema, calor y dolor o inflamación en el sitio de salida del catéter y/o en el trayecto del catéter.

-Infección del sitio de salida: signos y síntomas de inflamación local (enrojecimiento, calor, induración), asociados o no a otros signos de infección (secreción purulenta, fiebre) en un área menor a 2 cm del orificio de salida del catéter.

Los conceptos anteriores asociados al menos a un hemocultivo positivo obtenido de un acceso venoso periférico, manifestaciones clínicas de infección (fiebre, hipotensión y/o escalofríos) sin otro foco aparente y uno de los siguientes:

- Positivización temprana de los retrocultivos (cultivos de sangre tomados a partir del catéter venoso central) comparado con los cultivos periféricos (diferencia mayor a 2 horas).

- Hemocultivo (HC) cuantitativo diferencial. Consiste en la obtención de retrocultivo y cultivos periféricos. Un recuento 5 a 10 veces mayor en el retrocultivo es indicador de bacteriemia relacionada a catéter.

- Aislamiento del mismo microorganismo (misma especie y antibiograma) en hemocultivos y en un cultivo de la punta de catéter semicuantitativo o cuantitativo.

Ante el aislamiento de determinados gérmenes como *Estafilococo coagulasa negativo*, *Corynebacterium spp*, hongos (especialmente *Cándida spp*), estos deben ser aislados por lo menos de 2 HC tomados de sitios diferentes.

- **DESCONOCIDO**

Bacteriemia espontánea definida por hemocultivos positivos en ausencia de datos clínicos, analíticos y/o imagenológicos que sugieran foco infeccioso claro.

- **OTROS**

No considerados en las definiciones antedichas.

Scores³⁵

La mayoría de la bibliografía hace referencia a pacientes admitidos en cuidados críticos.

Los scores son escalas de riesgo que estiman la probabilidad de que ocurra un evento determinado. Una parte esencial de la práctica médica es el pronóstico de la enfermedad o resultado de un tratamiento. Con los años han surgido diversos scores inespecíficos o fisiológicos y otros específicos, que facilitan la unificación del lenguaje de estratificación por riesgo, constituyéndose en una herramienta indispensable de la investigación clínica.

Durante la década del ochenta y noventa, comisiones de expertos diseñaron los siguientes modelos: Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation (APACHE II y III) y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Existen diferencias de calibración y discriminación entre los mismos. Sin embargo, ante la falta de actualización de dichos scores, las sociedades científicas continúan utilizándolos.

APACHE II. Knaus y col. presentaron una versión abreviada y mejorada de la original en 1985. El APACHE II es la más divulgada y utilizada en todo el mundo, por su sencilla aplicación y alto nivel predictivo para estratificación de gravedad. Utiliza un puntaje basado en los valores iniciales de 12 rutinarias mediciones fisiológicas, edad y estado de salud anterior para proporcionar una medida general de severidad de la enfermedad.

Al respecto de las *12 variables fisiológicas agudas continuas*, se considera el peor valor de las primeras 24 horas del ingreso. Se les asigna un puntaje de 0 a 4 en sus variaciones de la normalidad en más o en menos. Si el paciente está sedado se considera el puntaje de Glasgow previo. Si tiene falla renal aguda se duplica el puntaje asignado al valor de creatinina. Si recibe asistencia ventilatoria mecánica, el puntaje de la frecuencia respiratoria es el máximo.

En relación al estado de salud previo, se valora a través de la edad y los antecedentes patológicos. Estos últimos se suman de acuerdo con el tipo de ingreso (clínico, quirúrgico programado o quirúrgico de urgencia) y sólo si están presentes los siguientes: cirrosis demostrada por biopsia, hipertensión portal documentada, sangrado digestivo alto atribuible a hipertensión portal, encefalopatía hepática, falla hepática; insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA; insuficiencia respiratoria –disnea grado IV con hipoxemia, hipercapnia, poliglobulia, hipertensión pulmonar, oxígeno domiciliario-; insuficiencia renal crónica en hemodiálisis; leucemias, linfomas, quimioterapia, radioterapia, tratamiento prolongado con corticoides, infección por virus de inmunodeficiencia humana.³⁶

SAPS II. Se basó en un estudio multicéntrico europeo y estadounidense de pacientes clínicos y quirúrgicos. El fundamento sigue siendo el del APACHE, pero en este caso se aplicó la regresión logística para seleccionar las variables y el peso de cada una de ellas en la asignación del puntaje de probabilidad de mortalidad hospitalaria. Los pacientes menores de 18 años, pacientes quemados, pacientes de cuidados coronarios y pacientes sometidos a cirugía cardíaca fueron excluidos. Proporciona una estimación del riesgo de muerte hospitalaria sin tener que especificar un diagnóstico primario. Está constituido por 12 variables fisiológicas (se toma el peor valor de las primeras 24 horas); la edad; el tipo de admisión (*médico*: pacientes a los que no

se les realizó ningún procedimiento quirúrgico en los primeros 7 días de la admisión; *quirúrgico electivo*: pacientes a los que se le realizó un procedimiento quirúrgico luego de 24 Hs de la admisión; *quirúrgico de urgencia*: pacientes intervenidos quirúrgicamente en las primeras 24 Hs de la admisión); y tres variables en relación a enfermedades subyacentes: SIDA, cáncer metastásico demostrado y malignidad hematológica (leucemia, linfoma, gammapatías monoclonales).³⁷

SOFA. Score de disfunción multiorgánica publicado en 1996 por la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos. A diferencia de otros sistemas de puntuación, tales como los sistemas de la SAPS II y APACHE II, SOFA fue diseñado para centrarse en la disfunción de órganos y la morbilidad. Destaca su aplicabilidad gracias al uso de variables ampliamente disponibles. Describe la presencia de disfunciones o fallas en todo tipo de pacientes, incluido el trauma. Las variables, obtenidas por consenso, van de 0 a 4 puntos para los seis órganos o sistemas que abarca el puntaje (respiratorio, cardiovascular, renal, hematológico, neurológico y hepático). Determina la evolución no solo como mortalidad hospitalaria para los que tienen mayor puntaje, sino también la duración de la estadía para los puntajes intermedios. Cumple un papel fundamental en la descripción del paciente y se utiliza como complemento de los scores inespecíficos. La presencia de infección al ingreso (28,7% de los pacientes) se asoció con puntuaciones SOFA más elevadas para cada órgano.^{38,39,40}

MORTALITY IN THE EMERGENCY DEPARTMENT SEPSIS – MEDS. Existen numerosos scores disponibles para pacientes en unidades de cuidados críticos para predecir la severidad del cuadro y predecir el riesgo de muerte. Sin embargo, la mayoría utiliza como variables datos no disponibles en los departamentos de emergencias. Surge este modelo para estratificar el riesgo de mortalidad de los pacientes infectados admitidos en guardia e implementar tratamientos en consecuencia. Shapiro y cols. crearon este score en un centro de referencia de Israel, cuyo objetivo primario fue evaluar la mortalidad hospitalaria a los 28 días⁴¹. Otros autores proponen su uso en aquellos pacientes admitidos por sepsis severa por el sistema de emergencia como score de estratificación de riesgo de mortalidad en los próximos 28 días.⁴²

Las variables incluidas son: la *presencia de enfermedad terminal* (cáncer metastásico difuso u otra condición con probabilidad mayor a 50 % de mortalidad dentro de los próximos 30 días); *dificultad respiratoria* definida como taquipnea (FR>20 ciclos por minuto) o hipoxemia (oximetría de pulso <90% o la necesidad de oxígeno suplementario mediante máscara o intubación para mantener una oxigenación adecuada); *shock séptico*; el *recuento de plaquetas* <150.000 células/mm³; el *recuento de neutrófilos en banda como un porcentaje del total de glóbulos blancos* > 5%; *la edad de 65 años*; *infección del tracto respiratorio inferior*; *la residencia hogar de ancianos*, y *alteración del estado mental* (confusión, desorientación, somnolencia, obnubilación, estupor o coma). Mediante los puntajes obtenidos, se estratifica el riesgo de mortalidad en muy bajo, bajo, moderado, alto y muy alto riesgo.

Descripción de variables analíticas – Métodos.

Hemograma. MÉTODO: contador hematológico mediante citometría de flujo fluorescente, Lauril sulfato de sodio libre de cianuro y enfoque hidrodinámico - SYSMEX XT 1800i. Valores de referencia de las variables utilizadas: Hemoglobina 11 -14 g/dl; Glóbulos blancos 4000–9000/mm³; Plaquetas 150.000 a 400.000/mm³.

Recuento de leucocitos. Biomarcador clásicamente utilizado como indicador de infección, sin necesariamente recurrir a la fórmula diferencial. Está incluido dentro de las manifestaciones de SIRS como marcador inflamatorio (leucocitosis o leucopenia). Considerar que puede ser influenciado por otros factores

no infecciosos. Presenta una sensibilidad variable y especificidad baja para diagnóstico de sepsis, pero su bajo costo y su disponibilidad, lo hace un elemento útil para la completa evaluación individual del paciente⁴³⁻⁴⁵.

Velocidad de eritrosedimentación (VES). MÉTODO: Análisis cinético para la determinación de velocidad de sedimentación globular que emplea la técnica de flujo interrumpido para la medida - ROLLER 20. Valor de referencia: 15 mm/hora.

Proteína C reactiva (PCR). Proteína de fase aguda, que se sintetiza predominantemente en el hígado, producto del estímulo de diversas citoquinas interrelacionadas⁴⁶, especialmente interleuquina 6, interleuquina 1beta y el factor de necrosis tumoral alfa. En sujetos normales los niveles son menores a 10 mg/dl. La secreción comienza dentro de las 4 a 6 horas del estímulo, duplicando sus niveles cada 8 horas, alcanzando un pico entre las 36 y 50 horas con una vida media de 19 horas⁴⁷. La sensibilidad y especificidad en la sepsis ha mostrado diversos resultados, que fluctúan entre el 70-90% para la sensibilidad y 40-80% para la especificidad. Los valores de corte han sido investigados de manera exhaustiva, sin embargo todos los trabajos han fracasado al intentar determinarlo en un solo valor^{43,44,45,48,49,50,51,52}. Su bajo costo y las técnicas inmunológicas para su medición, hacen atractivo su dosaje como marcador de respuesta inflamatoria. MÉTODO: Determinación de PCR látex mediante técnica de aglutinación en porta para la detección cualitativa y semicuantitativa de PCR en suero humano, SPINREACT. Las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR humana son aglutinadas por moléculas de PCR presentes en la muestra del paciente. Se realizan diluciones dobles en solución salina 9 g/L. Se examina macroscópicamente la presencia o ausencia de aglutinación inmediatamente después de retirar el porta del agitador. La presencia de aglutinación indica una concentración de PCR igual o superior a 6 mg/L. En el método semicuantitativo, se define el título como la dilución mayor que da resultado positivo. La concentración aproximada de PCR en la muestra de un paciente surge del producto entre 6 y el título de PCR. Valor de referencia hasta 6 mg/L. Sensibilidad diagnóstica: 95.6%. Especificidad diagnóstica 96.5%.

Lactato. Producto de la glucólisis. Su nivel plasmático refleja una ecuación entre la producción, extracción y metabolismo. Se origina principalmente a nivel muscular (25%), de la piel (25%), cerebral (20%), intestinal (10%) y en los glóbulos rojos (20%). Órganos como el corazón y el cerebro pueden utilizar el lactato generado en el músculo como fuente principal durante el estrés, proceso estimulado por el sistema adrenérgico. Se metaboliza a nivel hepático (50%) y en la corteza renal (20%). La función intrínseca y el flujo hepático influyen en el aclaramiento de lactato. El músculo esquelético, el cerebro y el corazón también metabolizan lactato. La hiperlactacidemia ocurre cuando la glucólisis aeróbica acelerada excede la capacidad oxidativa de las mitocondrias (aumento de la producción aeróbica, anaeróbica o aclaramiento retardado). Refleja hipoxia o hipoperfusión grave en el paciente séptico previa expansión volumétrica y en el paciente con shock séptico refractario con resistencia a catecolaminas, especialmente en situaciones de bajo gasto cardíaco. A su vez, representa una señal de estrés hipoperfusivo o inflamatorio. Es un marcador de gravedad y pronóstico. Niveles elevados se asocian a mayor mortalidad a los 28 días. MÉTODO: modificación del método de Marbach y Well. Prueba de diagnóstico in vitro enzimática destinada a la determinación cuantitativa del ácido láctico en el líquido cefalorraquídeo y el plasma humanos. Sistema de química Dimension de Siemens. La deshidrogenasa láctica de músculo de conejo cataliza la oxidación del L-lactato en piruvato con la reducción simultánea del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). Un mol de NAD se convierte en un mol de NADH por cada mol (equivalente) de lactato presente. La absorbancia debida al NADH es debidamente proporcional a la concentración de lactato y se mide utilizando la técnica de punto final de dos filtros (340-383 nm). Se utiliza hidracina para capturar el piruvato (como hidrazona) a medida

que se forma, lo que ocasiona la finalización de la reacción. Se extrae la sangre sin estasis en un recipiente con fluoruro sódico/oxalato de potasio/yodoacetato de sodio, seguida de la congelación inmediata de la muestra y la separación de las células en un período de 15 minutos. Rango de medición analítico: 0,3 a 15 mmol/L. Valores de referencia: ARTERIAL: 4,5 a 15 mg/dl. VENOSO: 4,5 a 20 mg/dl.

Glicemia. Utilizando el método GLUC del sistema de química clínica Dimension. Es una prueba de diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa de glucosa en suero, plasma, líquido cefalorraquídeo u orina. Dicho método es una adaptación del método hexocinasa-glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, presentando como un método de laboratorio clínico general descrito por Kunst y cols.⁵³. El método de hexocinasa es el método de referencia generalmente aceptado para medir el nivel de glucosa. Valores de referencia: 70 – 110 mg/dl.

HbA1c. Producto de reacción no enzimática entre el grupo alfa-amino de la valina N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina y la glucosa formado una aldimina inestable o producto intermedio de la base Schiff (fracción lábil). Esta reacción es lenta y reversible y se produce a una velocidad proporcional a la concentración de glucosa en sangre. El producto intermedio de aldimina sufre posteriormente una reordenación irreversible de Amadori para formar el producto cetoamina 1-glucofructovalina. Dado que la reacción depende de la concentración de reactantes, el grado de glicosilación (registrado como porcentaje de HbA1c) es proporcional a la concentración media en sangre respecto al intervalo de la vida circulante de la hemoglobina en el glóbulo rojo (aproximadamente 120 días). MÉTODO: La medición se basa en el principio del inmunoensayo de inhibición turbimétrico (TINIA) y la medición de la hemoglobina total se basa en una modificación de la reacción de hematina alcalina. A partir de los valores obtenidos para cada uno de estos dos analitos (en g/dl), se calcula y registra el nivel de hemoglobina total glicosilada como % HbA1c. El resultado final de la % HbA1c se estandariza según los resultados obtenidos en el Ensayo control y complicaciones de la diabetes (DCCT). Se puede realizar dicho análisis en sangre completa tratada con EDTA, heparina de sodio, heparina de litio, citrato de sodio, fluoruro de sodio. Las muestras se obtienen por los procedimientos habituales. El kit utilizado para realizar el estudio es el sistema de química clínica Dimension (Siemens) de diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa del porcentaje de HbA1C en sangre humana completa con anticoagulante. Valor de referencia: HgA1c <6,5 g/dl (%).

Algunas entidades reconocidas que alteran el dosaje de la HbA1c se detallan a continuación.

- Transfusiones previas en los últimos 3 meses. Existen numerosos factores que condicionan la vida media de un glóbulo rojo transfundido. Entre ellas el tiempo de donación - transfusión, sustancia conservante, modo de refrigeración, variabilidad propia de los glóbulos rojos del donante.
- Pacientes con hemoglobinopatías conocidas previas, anemias hemolíticas, hemorragias, anemias nutricionales.

Fructosamina. Marcador sérico no tradicional de hiperglicemia plasmática. Refleja modificaciones de proteínas séricas a la exposición de glucosa endógena 2 a 4 semanas previas al dosaje, reflejando la vida media de proteínas plasmáticas. Como ventaja no es afectada por desórdenes de las células rojas, por lo cual es útil en aquellos pacientes donde la HbA1c no es tan representativa. Es un marcador de daño microvascular. MÉTODO: Test colorimétrico con azul de nitrotetrazolio. Valor de referencia: 185 – 285 umol/l.

Procedimientos invasivos. Aquellos que produzcan una solución de continuidad y alteren la homeostasis de la barrera mucocutánea como parte de la inmunidad innata y que para su realización requieren optimizar medidas de asepsia/antisepsia. Incluyen: sonda vesical, acceso venoso central, sonda nasogástrica, tuboorotraqueal, traqueotomía, toilettes o drenajes quirúrgicos, drenajes percutáneos, cirugías.

3.5 Intervenciones

Cada paciente fue evaluado por el mismo observador al ingreso con anamnesis y examen físico, se realizaron:

1) ANALITICA PRIMERAS 24 HS DE DESARROLLO DEL SINDROME SÉPTICO

Hemograma completo con fórmula, PCR, VES, Glicemia al azar, Uremia, Creatininemia, Ionograma, Hepatograma (Transaminasas, Fosfatasa alcalina, Gammaglutamiltranspeptidasa, Bilirrubina total y fraccionada), Proteínas totales y albúmina, Estado ácido base, Lactato, Coagulograma (Tiempo de protrombina; Tiempo de tromboplastina parcial activada). HbA1c y Fructosamina. Bioquímica y sedimento urinario. En pacientes con shock séptico: Saturación venosa central de oxígeno (SVO₂). Se consideraron los peores valores con respecto a los de referencia.

2) Radiografía de tórax Frente

3) Cultivos: Hemocultivos (BACTEC/BRITANIA) por dos, y otros según sospecha clínica de foco infeccioso primario (exudado faríngeo, esputo, minibal, lavado bronquio alveolar, líquido pleural, urocultivo, exudado uretral, flujo vaginal/cervical, aspirado endometrial, lesión, colección, coprocultivo, toxina *Clostridium difficile*, LCR, líquido articular, biopsia ósea).

4) OTROS (a criterio de servicio tratante)

Cada paciente fue seguido hasta cumplir uno de los siguientes puntos:

- alta hospitalaria (médica o voluntaria)
- derivación a otro nosocomio
- muerte

3.6 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones estándar. La normalidad de las variables numéricas se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las medias de 2 grupos se compararon con la prueba de la t de Student de medidas independientes o U de Mann Whitney según correspondiese. Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la χ^2 de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher dependiendo del tamaño muestral de los grupos. La asociación entre variables se estudió con el coeficiente de correlación de Pearson y con el coeficiente de Spearman en función del carácter continuo o categórico de las mismas. Se realizó regresión logística binaria multivariante para controlar variables de confusión o interacción. El ajuste

del modelo construido se evaluó a través del test de Hosmer Lemeshow. En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste fue \leq a 0,05.

4) RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Características demográficas, clínicas y sociales de la población de estudio

Se incluyeron un total de 47 pacientes. En el gráfico 1 se evidencia el diagrama de flujo de los pacientes estudiados.

La edad media de la población en estudio fue de 53 años \pm 15 años (Mín.15, Máx. 82), siendo 27 (57,4%) hombres.

Del total de pacientes, 8 eran diabéticos tipo I (17%). Diecisiete (36,2%) estaban insulinizados y 5 pacientes (10,6%) no realizaban ningún tratamiento. El promedio del tiempo desde el diagnóstico de diabetes fue de 109 ± 108 meses.

En el gráfico 2 se brindan datos según el tipo de diabetes y el sexo; y en las tablas 2, 3 y 4 se detallan las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diabetes tipo I, II y otras.

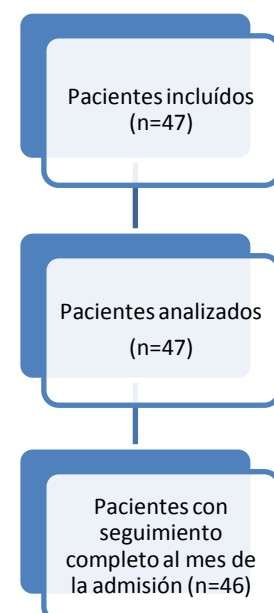
La mayoría de los pacientes provenían de su hogar (44 – 93,6%). Diez de los pacientes (21,3%) fueron derivados desde otros efectores de salud, y solo 3 (6,4%) fueron admitidos directamente a UTI. Treinta y cinco de los sujetos del estudio (74,5%) fueron tratados por el servicio de CM. Trece pacientes (27,7%) requirieron cirugía de urgencia para controlar el foco infeccioso.

El 31,9% (15) de los pacientes tenían otra condición de inmunocompromiso secundario, además de la diabetes. Entre ellas destacan:

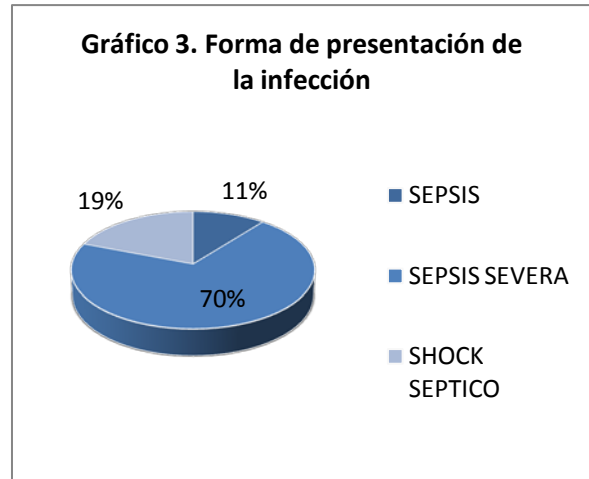
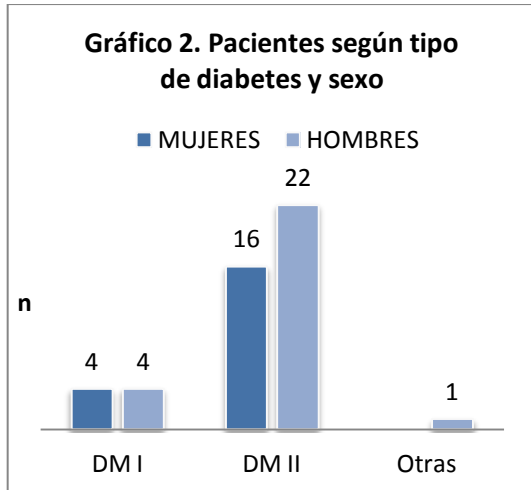
- 1 (2,1%) Tratamiento inmunosupresor con Everolimus
- 1 (2,1%) Infección por VIH/SIDA.
- 1 (2,1%) Hemodiálisis
- 2 (4,3%) Tumores malignos sólidos
- 3 (6,4%) Síndrome nefrótico
- 3 (6,4%) Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica severa
- 8 (17%) Insuficiencia renal con Índice de Filtrado Glomerular (IFG) menor a 30 ml/min.

Siendo la insuficiencia renal la comorbilidad más frecuentemente asociada, las características analíticas relacionadas al control glicémico de estos pacientes se detallan en la tabla 1.

En cuanto a la forma de presentación de la infección, 5 (10,7%) pacientes se presentaron en forma de sepsis, 33 (70,2%) como sepsis severa y 9 (19,1%) como shock séptico. (Gráfico 3)



Gráf.1. Diagrama de flujo de los pacientes estudiados



	IFG<30 ml/min
Hemoglobina (g/dl)	11,08 ± 1,20
Glicemia (mg/dl)	234 ± 138
HgA1C (g/dl)	9,29 ± 2,86
Fructosamina (umol/L)	293 ± 65

TABLA 1. Características analíticas relacionadas al control glicémico en pacientes con IFG< 30 ml/min (Media ±DS)

Diabetes Tipo I (n=8)		
	Media±DS	(Mín - Máx)
Edad (años)	30 ± 13	(15 - 49)
Tiempo de diagnóstico de diabetes (meses)	173 ±176	(0 - 444)
HbA1c (g/dl)	12.41 ± 3.54	(8,7 - 18,8)
Glicemia (mg/dl)	470 ± 332	(68 - 1205)
Lactato Venoso (mg/dl)	38.54 ± 33.15	(16,4 - 96,2)
Lactato Arterial (mg/dl)	18.95 ±8.84	(12,7 - 25,2)
Glóbulos Blancos (n°/mm3)	14063 ± 8892	(1000 - 24800)
PCR (mg/L)	41±46	(6 - 96)
VES (mm 1ª hora)	34 ± 20	(2 - 57)
Fructosamina (umol/L)	534 ± 171	(303 - 684)
Estancia hospitalaria (días)	6±11	(1 -4)

TABLA 2. Características clínicas y analíticas de los pacientes diabéticos tipo I estudiados (Media; DS; Mín; Máx).

Diabetes Tipo II (n=38)		
	Media±DS	(Mín - Máx)
Edad (años)	59 ± 10	(35 - 82)
Tiempo de diagnóstico de diabetes (meses)	97 ± 85	(0 - 336)
HbA1c (g/dl)	10.06 ± 3.22	(5,7 - 17,2)
Glicemia (mg/dl)	291 ± 142	(89 - 636)
Lactato Venoso (mg/dl)	23.8 ± 8.22	(8 - 37,8)
Lactato Arterial (mg/dl)	22.36 ± 10.27	(9,3 - 44,8)
Glóbulos Blancos (n°/mm ³)	15347 ± 7529	(3800 - 36800)
PCR (mg/L)	86 ± 85	(6 - 394)
VES (mm 1ª hora)	47 ± 26	(2 - 118)
Fructosamina (umol/L)	309 ± 108	(117 - 614)
Estancia hospitalaria (días)	17 ± 157	(1-25)

TABLA 3. Características clínicas y analíticas de los pacientes diabéticos tipo II estudiados (Media; DS; Mín; Máx).

En la Tabla 3 se detallan las características clínicas y bioquímicas de un paciente con diabetes secundaria a pancreatitis por pentamidina clasificado como “Otras diabetes”

Otras (n=1)	
Edad (años)	41
Tiempo de diagnóstico de diabetes (meses)	48
HbA1c (g/dl)	10
Glicemia (mg/dl)	71
Lactato Venoso (mg/dl)	NR
Lactato Arterial (mg/dl)	16.9
Glóbulos Blancos (n°/mm ³)	1300
PCR (mg/L)	24
VES (mm 1ª hora)	60
Fructosamina (umol/L)	415
Estancia hospitalaria (días)	4

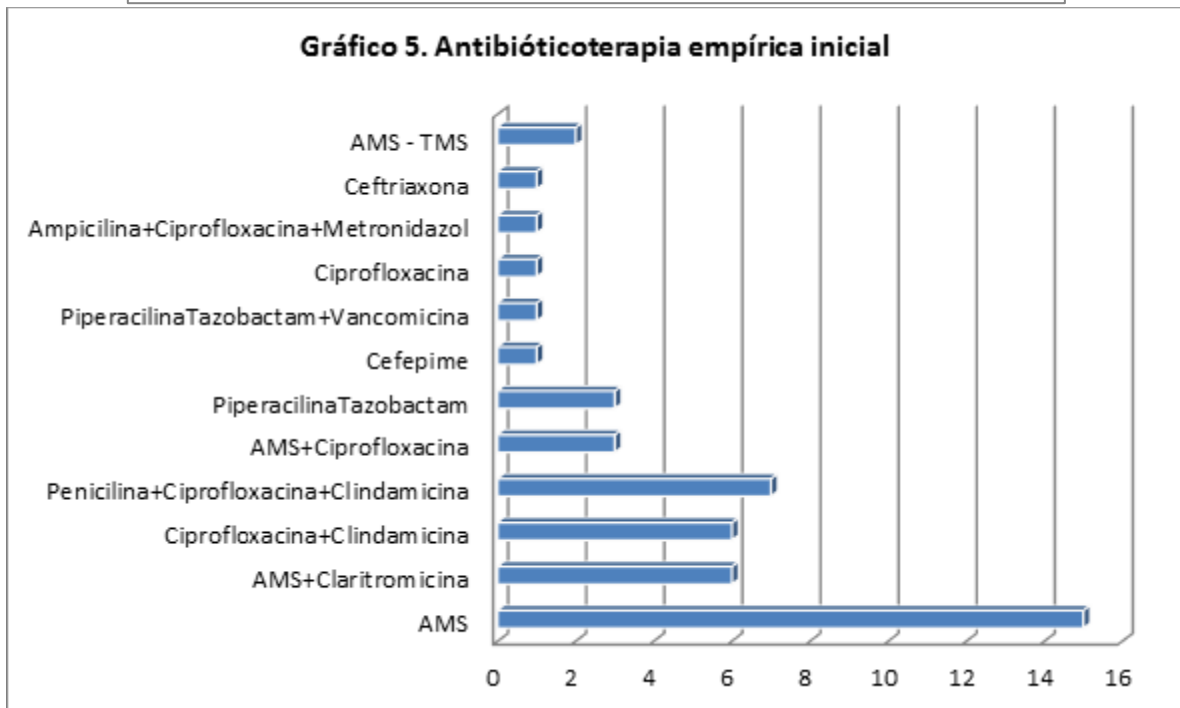
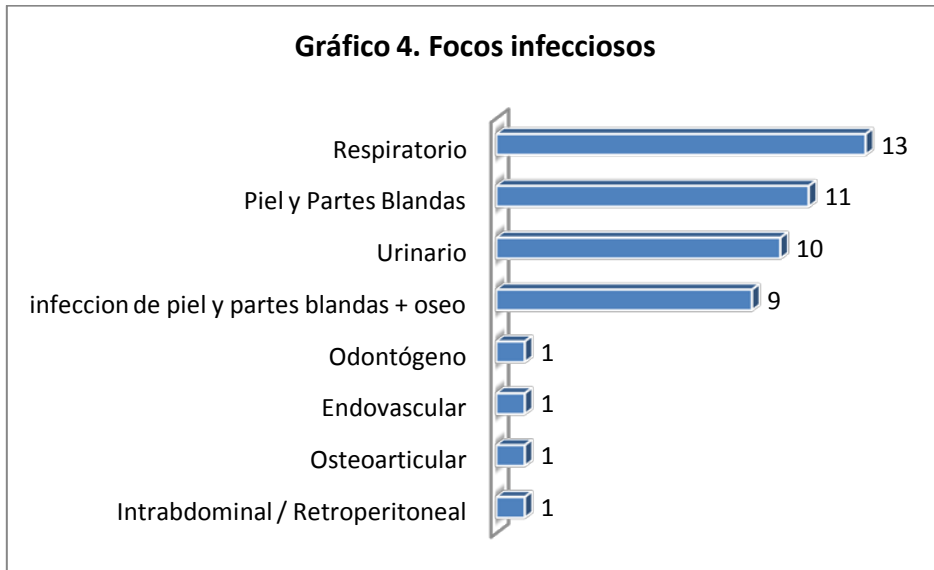
TABLA 4. Características clínicas y analíticas de los pacientes diabéticos incluidos en clasificación de Otras. NR: no realizado.

En referencia a los focos infecciosos, los más frecuentes en orden decreciente fueron (Gráfico 4):

- Respiratorio (27,7%)
- Piel y partes blandas (23,4%)
- Urinario (21,3%)
- Piel y partes blandas asociado a compromiso óseo (19,1%).

El 66% de los pacientes (31) había realizado tratamiento antibiótico ambulatorio previo al ingreso.

Los planes terapéuticos hospitalarios empíricos iniciales elegidos se detallan en el gráfico 5.



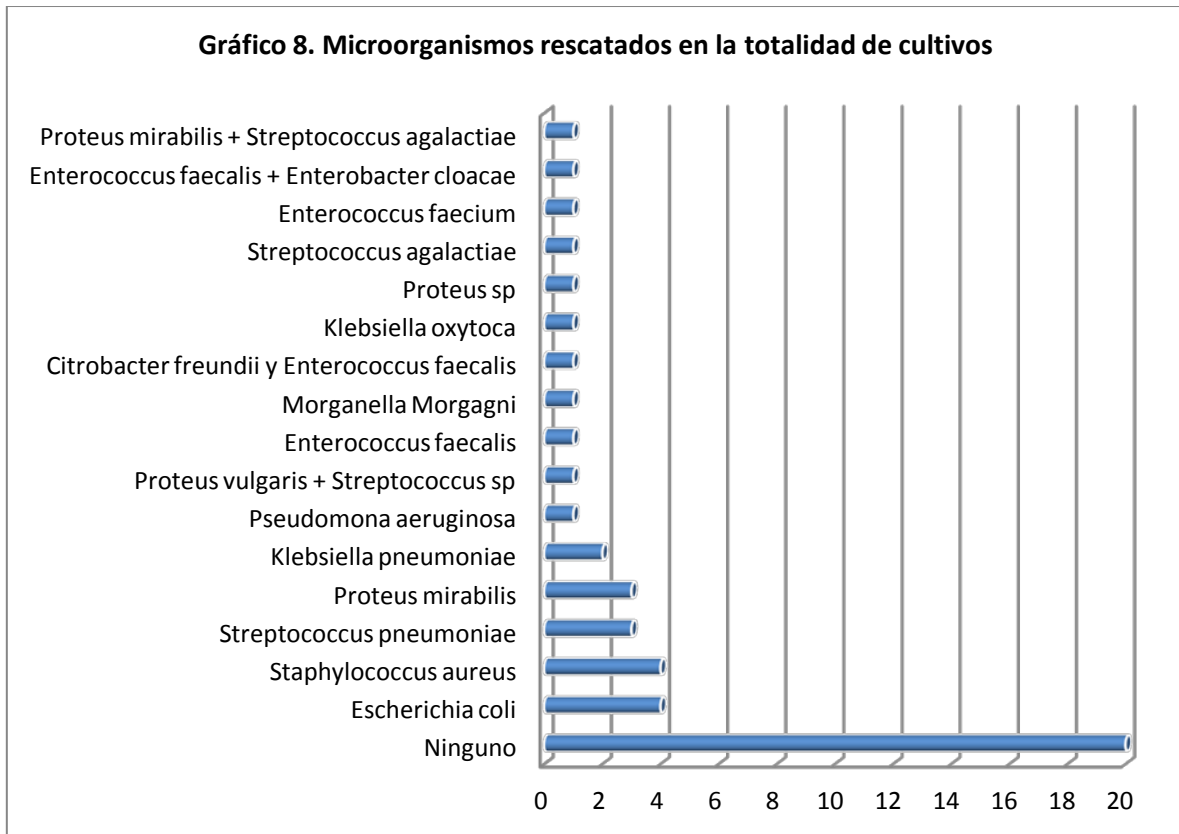
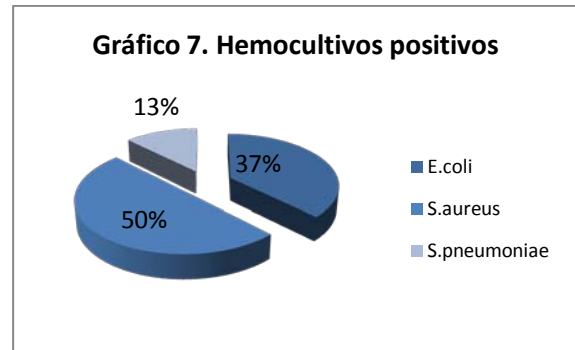
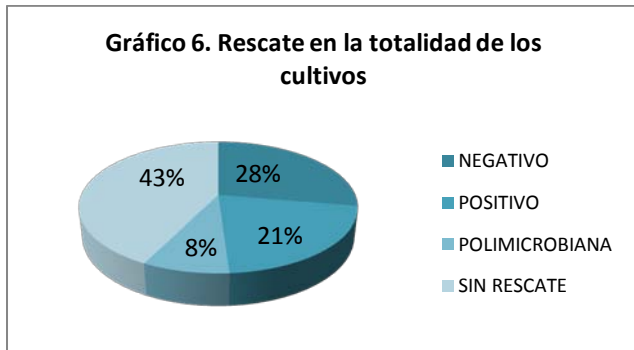
El 57,4% (27) de los pacientes presentaron rescate microbiológico en los diversos cultivos obtenidos al ingreso. Las tinciones Gram se expresan en el gráfico 6.

A todos los pacientes incluidos se les realizaron hemocultivos, obteniendo rescate en el 17% (8) de los pacientes. El 50% de las bacteriemias fueron a *S.aureus*. (Gráfico 7)

Otros cultivos fueron realizados de acuerdo al foco infeccioso sospechado, obteniendo los siguientes resultados:

- De 17 muestras de cultivo de lesión, 12 fueron positivas (70%).
- De 4 muestras de esputo, 2 fueron positivas (50%)
- De 28 muestras de urocultivo, solo 32% (9) fueron positivas.
- Otros cultivos positivos en menores porcentajes incluyen: punta de catéter, minibal, líquido pleural, hueso, y líquido articular.

Los gérmenes más frecuentemente hallados en todos los cultivos obtenidos se expresan el gráfico 8.



Sólo el 21% de las bacterias rescatadas en los cultivos fueron resistentes al plan antibiótico empírico inicial. El 28% de los pacientes presentó cambios en su plan antibiótico empírico inicial, la mayoría según plan dirigido. (Gráficos 9 y 10).

Al 87% de los pacientes (41) se les realizó algún tipo de procedimiento invasivo durante la internación. (Gráfico 11)

Gráfico 9. Sensibilidad del germen al plan antibiótico empírico

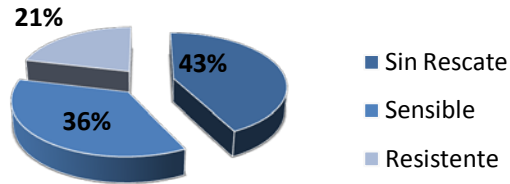


Gráfico 10. Cambio de plan antibiótico

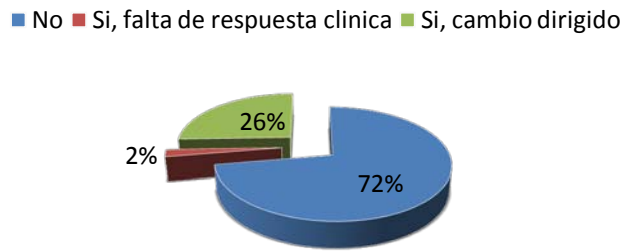
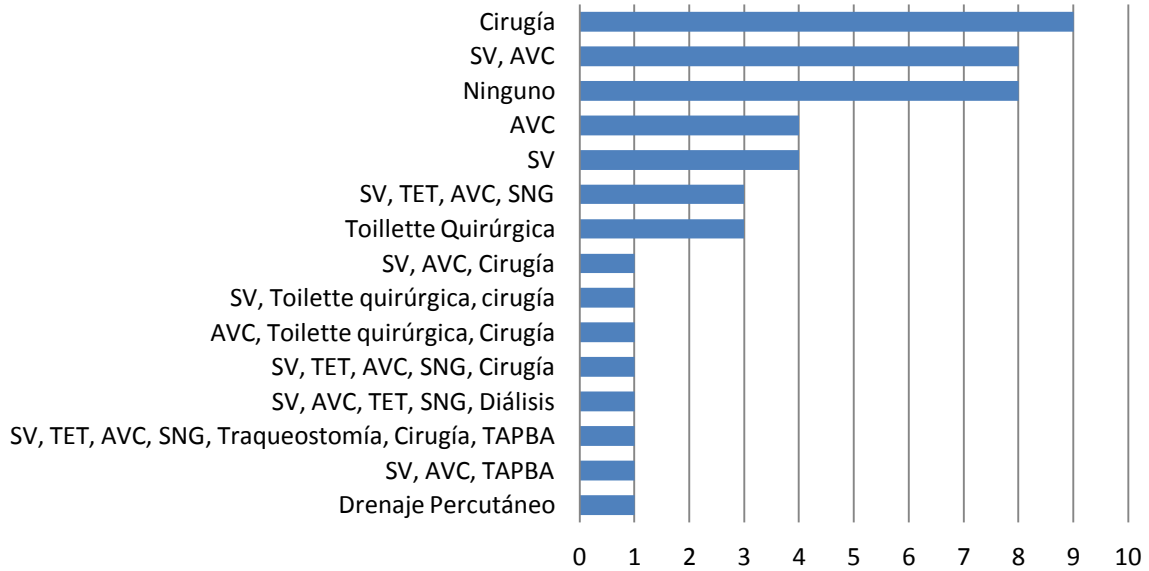


Gráfico 11. Procedimientos invasivos



Análisis descriptivo de parámetros de laboratorio: Tabla 5

Analítica	N	Media	DS	Mínimo	Máximo
HbA1c (g/dl)	47	10,46	3,33	5,70	18,80
Glicemia (mg/dl)	47	317	197	68	1205
Fructosamina (umol/L)	38	335	133	177	684
Glóbulos Blancos (n°/mm3)	47	14830	7869	1000	36800
PCR (mg/L)	47	77,2	80,8	6	394
VES (mm en 1ª hora)	47	45	25	2	118
Lactato venoso (mmol/L)	35	25,91	14,64	8	96,20
Lactato arterial (mmol/L)	17	21,64	9,66	9,30	44,80

TABLA 5. Variables analíticas estudiadas (n; Media; DS; Mín; Máx).

Análisis descriptivo de Scores utilizados: Tablas 6 y 7

En cuanto a la media del Score de MEDS fue de $5 \pm 4,52$, con una mortalidad máxima esperada de $5,683 \% \pm 6,0335 \%$.

En relación a los Scores fisiológicos APACHE II y SAPS II, la media de dichos scores fue de $12,638 \pm 6,1624$ y $27,47 \pm 13,416$, respectivamente. La mortalidad esperada fue de $17,26 \% \pm 13,965\%$ para APACHE II, y $13,6468 \% \pm 16,71 \%$ para SAPS II.

Teniendo en cuenta el score de disfunción multiorgánica SOFA, la media fue de $3,64 \pm 3,429$; con una mortalidad máxima esperada de $14,26 \% \pm 11,748 \%$.

	MEDS	SOFA	APACHEII	SAPSII
Media	5.00	3.64	12.638	27.47
DS	4.520	3.429	6.1624	13.416
Mínimo	0	0	1.0	6
Máximo	14	13	27.0	68

TABLA 6. Scores de gravedad y disfunción orgánica de los 47 pacientes estudiados (Media; DS; Mín; Máx).

	MEDS (%mín)	MEDS (%máx)	SOFA (%mín)	SOFA (%máx)	APACHE II(%)	SAPS II(%)
Media	4.343	5.683	4.89	14.26	17.26	13.6468
DS	4.9625	6.0335	12.180	11.748	13.965	16.71111
Mínimo	0.9	1.1	0	10	1	0.46
Máximo	16.1	20.2	50	60	55	81.31

TABLA 7. Mortalidad esperada de los pacientes analizados según los scores utilizados (Media; DS; Mín; Máx).

Análisis descriptivo de evolución durante la internación:

El 12,8% (6) de los pacientes fallecieron durante la internación. En la tabla 8 se describen las características de los pacientes que fallecieron durante la internación.

El 12,8% de los pacientes (6) requirió asistencia mecánica ventilatoria. El 10,6% de los pacientes presentó como complicación infección intrahospitalaria, siendo la principal la Neumonía asociada a ventilador (60%).

El promedio de los días de internación fue de 15 ± 23 días (Mín. 1, Máx. 157).

El 12,1% (5) fueron derivados a otros efectores por requerimiento de diálisis, unidad de terapia intensiva u obra social y el resto de los pacientes fueron dados de alta.

A excepción de un paciente en donde no pudo completarse el seguimiento, el resto de los pacientes permanecieron vivos al mes de la admisión.

	No sobrevivientes
N	6
Sexo (masculino)	3 (50%)
Tipo de diabetes	
I	1(16,7%)
II	5 (83,3%)
Otras	0 (0%)
Edad (años)	59 ± 12 (37-70)
Tiempo de diagnóstico de diabetes (meses)	60 ± 22 (24 - 84)
HbA1c (g/dl)	8,3 ± 2,5 (5,7 - 12,4)
Glicemia al azar (mg/dl)	196 ± 68 (108 - 291)
Lactato venoso (mmol/L)	52,27 ± 38,1 (28,9 - 96,2)
Lactato arterial (mmol/L)	36,33 ± 10,07 (25,20 - 44,80)
Glóbulos Blancos (n°/mm ³)	14083 ± 12515 (1000 - 36800)
PCR (mg/L)	111 ± 144 (6 - 394)
VES (mm/ 1ª hora)	52 ± 31 (10 -81)
Fructosamina(umol/L)	274 ± 83 (189 - 365)
MEDS	11,50 ± 1,98 (8 - 13)
APACHE II	18,83 ± 5,04 (13 -27)
SOFA	9,17 ± 2,99 (7 - 13)
SAPS II	41 ± 16,41 (26 - 68)
Estancia hospitalaria (días)	12 ± 9 (3 - 28)

TABLA8. Caracterización de los pacientes que presentaron mortalidad hospitalaria, según variables categóricas y numéricas. Estas últimas expresadas como Media ± DS; Mín; Máx.

5.2 ANÁLISIS COMPARATIVO

Hb glicosilada A1c

Se halló asociación estadísticamente significativa entre la HbA1c y sitio de procedencia. Los pacientes que procedían de sus hogares presentaron HbA1c > 6,5%, (97,7 vs 2,3%, $p = 0,008$; OR 2,93; IC 0,591–14,535).

La presencia de HbA1c > 6,5% presentó asociación estadísticamente significativa a puntuaciones menores en los Scores MEDS y SOFA, con diferencias significativas ($p = 0,016$; $p = 0,034$). El resto de las variables analizadas no mostraron asociación estadísticamente significativa. (Tabla 9)

Variable	HbA1c >6,5%	HbA1c <=6,5%	p
Edad (años)	53 ± 15	67 ± 13	0,122
Sexo (masculino)	26 (59%)	1 (33%)	0,567
Forma de presentación de la infección			0,093
- Sepsis	5 (11,36%)	0 (0%)	
- Sepsis severa	32 (72,73%)	1(33,3%)	
- Shock Séptico	7 (15,1%)	2(66,7%)	
Tiempo de diagnóstico de la diabetes (meses)	109 ± 110	108 ± 68	0,685
Glóbulos blancos(n°/mm3)	15098 ± 7993	10900 ± 5112	0,377
VES (mm/1ª hora)	45 ± 25	40 ± 27	0,717
PCR (mg/dl)	78 ± 83	40 ± 14	0,727
Glicemia (mg/dl)	325 ± 119	202 ± 145	0,304
Fructosamina (umol/L)	339 ± 134	269 ± 112	0,472
Lactato arterial (mg/dl)	21,10 ± 9,70	30,30	0,353
Lactato venoso (mg/dl)	25,64 ± 15,04	30,30 ± 1,98	0,669
Score MEDS	4,59 ± 4,36	11 ± 2	0,016
Score APACHE II	12,27 ± 6,14	18 ± 4	0,120
Score SOFA	3,36 ± 3,19	7,67 ± 5,03	0,034
Score SAPS II	26,8 ± 13,37	37,33 ± 11,93	0,191

TABLA 9. Análisis comparativo bivariado de variables clínico – analíticas según HbA1c.

Fructosamina

Al realizar el análisis comparativo entre las variables fructosamina y otras variables numéricas categorizadas según el valor de referencia, sólo se halló diferencia estadísticamente significativa entre fructosamina mayor a 285 umol/L y VES al ingreso mayor a 15 mm en la primer hora (90,9% vs 9,1%; $p= 0,050$; OR 6; IC 1,021-35,068).

Tal como se evidencia en la tabla 10, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en relación a las variables glicemia ($p= 0,039$) y HbA1c ($p< 0,001$).El resto de las variables analizadas no mostraron asociación estadísticamente significativa.

Estancia hospitalaria

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los valores de HbA1c y Fructosamina, y el tiempo de estancia hospitalaria. (Tabla 11)

Variable	Fructosamina >285 umol/L	Fructosamina ≤285 umol/L	p
Edad	51 ± 16	60 ± 9	0,060
Sexo (masculino)	12(54,5%)	8 (50%)	0,782
Forma de presentación de la infección			0,370
- Sepsis	3 (13,64%)	1 (6,25%)	
- Sepsis severa	16 (72,72%)	10 (62,5%)	
- Shock Séptico	3(13,64%)	5 (31,25%)	
Tiempo de diagnóstico de la diabetes (meses)	94 ± 82	104 ± 102	0,880
Glóbulos blancos(n°/mm3)	14877 ± 8140	14250 ± 6264	0,798
VES (mm/1ª hora)	46 ± 17	48 ± 37	0,857
PCR (mg/dl)	88 ± 91	62 ± 71	0,271
Glicemia (mg/dl)	320 ± 155	224 ± 107	0,039
HbA1c (g/dl)	12,5 ± 3,6	8,31 ± 1,24	<0,001
Lactato arterial (mg/dl)	20,98 ± 11,84	21,73 ± 9,42	0,755
Lactato venoso (mg/dl)	24,38 ± 8,37	23,24 ± 8,38	0,717
Score MEDS	3,59 ± 3,96	5,88 ± 5,44	0,165
Score APACHE II	11,09 ± 6,79	14,13 ± 5,88	0,159
Score SOFA	2,68 ± 3,50	4,5 ± 3,20	0,110
Score SAPS II	27,14 ± 16,06	30,06 ± 11,40	0,537

TABLA 10. Análisis comparativo bivariado de variables clínico – analíticas según Fructosamina.

	HbA1c		p	Fructosamina		p
	> 6,5%	≤6,5%		>285 umol/l	≤285 umol/L	
Estancia hospitalaria (días)	15 ± 24	8 ± 7	0,605	12 ± 10	21 ± 37	0,510

TABLA 11. Análisis comparativo entre Estancia hospitalaria y HbA1C y Fructosamina (Media ± DS).

Mortalidad hospitalaria

La presencia de mortalidad hospitalaria tuvo asociación estadísticamente significativa con la necesidad de admisión a Unidad de Terapia Intensiva (66,7% vs 33,3%, $p = 0,039$; OR 20; IC 1,4-272,3), la presencia de hemocultivos positivos al ingreso (50% vs 12,2%; $p = 0,05$; OR 7,4; IC 1,128-45,958) y la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (83,3% vs 2,4%, $p < 0,001$; OR 34,7; IC 4,771-244,682). La presencia de shock séptico también se asoció a mortalidad (100% vs 0%, $p < 0,001$), así como también la interconurrencia de complicaciones infecciosas intrahospitalarias (50% vs 4,9%, $p = 0,011$; OR 19,5; IC 2,294-165,792). Al comparar los niveles de HbA1c, aquellos que presentaron valores menores a 6,5% tuvieron mayor mortalidad (33,1% vs 2,4%; $p = 0,039$; OR 20; IC 1,469-272,319). Al realizar el análisis comparativo de valores de bioquímica y valores de scores entre los subgrupos según mortalidad, los valores de lactato arterial y las medias de los scores fisiológicos, de disfunción orgánica y específicos para los pacientes que murieron fueron superiores a las de los que sobrevivieron, con diferencias estadísticamente significativas. No hallamos diferencias en el resto de las variables comparadas. (Tabla 12)

	Sobrevivientes	No sobrevivientes	p
N	41	6	
Sexo (masculino)	24 (58,54%)	3 (50%)	1,000
Tipo de diabetes			1,000
I	7 (17,1%)	1(16,7%)	
II	33 (80,4%)	5 (83,3%)	
Otras	1(2,5%)	0 (0%)	
Edad (años)	53 (15-82)	59 (37-70)	0,346
Forma de presentación de la infección			<0,001
- Sepsis	5 (12,2%)	0 (0%)	
- Sepsis Severa	33 (80,5%)	0 (0%)	
- Shock Séptico	3 (7,3%)	6 (100%)	
HbA1c (g/dl)	10,8 (6,1 - 18,8)	8,3 (5,7 - 12,4)	0,081
Glicemia al azar (mg/dl)	334 (68 - 1205)	196 (108 - 291)	0,108
Lactato venoso (mmol/L)	23,44 (8 - 37,8)	52,27 (28,9 - 96,2)	0,320
Lactato arterial (mmol/L)	18,49 (9,3 - 30,30)	36,33 (25,20 - 44,80)	0,001
Glóbulos Blancos(n°/mm3)	14939 (1300 - 33500)	14083 (1000 - 36800)	0,807
PCR (mg/L)	72 (6 - 192)	111 (6 - 394)	0,652
VES (mm/ 1ª hora)	44 (2 - 118)	52 (10 -81)	0,474
Fructosamina(umol/L)	344 (177 - 684)	274 (189 - 365)	0,276
MEDS	4,05 ± 3,97	11,50 ± 1,98	<0,001
APACHE II	11,73 ± 5,82	18,83 ± 5,04	0,007
SOFA	2,83 ± 2,67	9,17 ± 2,99	<0,001
SAPS II	25,49 ± 11,91	41 ± 16,41	0,007
Hemocultivos (positivos)	5 (12,5%)	3 (50%)	0,05
Necesidad de ARM (si)	1 (2,4%)	5 (83,3)	<0,001
Complicaciones Infecciosas Intrahospitalarias (si)	2 (4,9%)	3 (50%)	0,011

TABLA 12. Análisis comparativo entre los subgrupos según Mortalidad hospitalaria (sobrevivientes – No sobrevivientes) y Sexo, Tipo de Diabetes, Edad, Variables analíticas, Scores.

En el **análisis multivariado de mortalidad** considerando las variables con asociación significativa en el análisis univariado, ninguna de las mismas se asoció a la presencia de mortalidad. (Tabla 13)

Variables	P
HbA1c cualitativa	,574
Necesidad de ARM	,537
Hemocultivos	,504
Complicaciones intrahospitalarias	,498
Forma de presentación de la infección	,868

TABLA 13. Análisis multivariado de mortalidad

Tipo de diabetes

Se realizó análisis comparativo considerando el tipo de diabetes mellitus (I o II), hallándose diferencias estadísticamente significativas en las medias de las variables Edad y Estancia hospitalaria (siendo menores en los diabéticos tipo I), como así también en la media de Fructosamina (siendo superior en los diabéticos tipo I). (Tabla 14)

VARIABLES	DBT I	DBT II	p
Edad (años)	30 ± 13	59 ± 10	<0,001
Sexo (masculino)	4 (50%)	22(54,89%)	0,713
Tiempo de diagnóstico de diabetes (meses)	173 ±176	97 ± 85	0,416
HbA1c (g/dl)	12.41 ± 3.54	10.06 ± 3.22	0,072
Glicemia (mg/dl)	470 ± 332	291 ± 142	0,175
Lactato Venoso (mg/dl)	38.54 ± 33.15	23.8 ± 8.22	0,378
Lactato Arterial (mg/dl)	18.95 ± 8.84	22.36 ± 10.27	0,700
Glóbulos Blancos (n°/mm ³)	14063 ± 8892	15347 ± 7529	0,673
PCR (mg/L)	41 ± 46	86 ± 85	0,138
VES (mm 1° hora)	34 ± 20	47 ± 26	0,187
Fructosamina (umol/L)	534 ± 171	309 ± 108	0,001
Estancia hospitalaria (días)	6 ± 11	17 ± 157	0,018
Mortalidad hospitalaria	1 (12,5%)	5 (13,15%)	1,000

TABLA 14. Análisis comparativo según tipo de diabetes de las variables Edad, Sexo, Tiempo de diagnóstico, Analíticas y Estancia Hospitalaria (Media± DS).

Otras consideraciones

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ($p= 0,003$) entre la forma de presentación de la infección y los hemocultivos, siendo positivos en el 55,6% de los pacientes con shock séptico, 9,1% pacientes con sepsis severa y 0% en los pacientes con sepsis.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las variables analíticas correspondientes al control glicémico en relación al índice de filtrado glomerular.

	IFG<30 ml/min	IFG>=30 ml/min	p
Hemoglobina (g/dl)	11,08 ± 1,20	12,52 ± 2,20	0,079
Glicemia (mg/dl)	234 ± 138	334 ± 204	0,193
HbA1c (g/dl)	9,29 ± 2,86	10,70 ± 3,40	0,279
Fructosamina (umol/L)	293 ± 65	346 ± 144	0,318

TABLA 15. Análisis comparativo de la analítica relacionada al control glicémico los pacientes según Índice de Filtrado Glomerular (IFG)(Media± DS).

5) DISCUSIÓN

La asociación entre diabetes y aumento de la susceptibilidad a la infección no estaba bien definida hasta el advenimiento de algunos reportes preclínicos y clínicos, que han brindado sólida evidencia sobre la susceptibilidad aumentada a la infección de los pacientes diabéticos, por compromiso de los diferentes actores de sistema inmune.^{54,55, 56, 57, 58, 59, 60, 2}

Pese a la evidencia de que los pacientes diabéticos tienen mayor susceptibilidad a la infección, el desarrollo de sepsis y su pronóstico es controversial⁶¹.

Estudios preclínicos sugieren que la diabetes, pero principalmente la hiperglicemia, interactúa con diferentes componentes del sistema inmune *in vitro*, como la quimiotaxis, fagocitosis, y activación del neutrófilo y macrófago. También se ha demostrado que tiene un efecto inhibitorio en la respuesta inmune adaptativa, principalmente en la función del linfocito T, inmunoglobulinas y complemento. Además en diversas investigaciones se ha evidenciado que la diabetes altera la activación de citoquinas e induce una activación de las células endoteliales, resultando en una respuesta del huésped alterada. Modelos de animales diabéticos han brindado evidencia de que la hiperglicemia se asocia a disminución del *clearance* bacteriano, contribuyendo posiblemente a la mortalidad aumentada.

Los estudios clínicos han mostrado resultados variados en relación a la influencia de la diabetes en la mortalidad por sepsis. Estas discrepancias están posiblemente relacionadas a factores confundidores que surgen de variables metodológicas no controladas y otros factores relacionados con la diabetes, como así también comorbilidades asociadas.

Nuestra investigación se centra en la diabetes como un síndrome, tomando en consideración dichos factores confundidores, lo que facilita una aproximación para el abordaje de la compleja interacción entre la diabetes y la sepsis.

Epidemiología: Características demográficas, clínicas y sociales de la población de estudio

Tal vez uno de los más grandes realizados en el mundo sobre sepsis, fue un estudio retrospectivo realizado por *The National Hospital Discharge Survey* (NHDS), usando la base de datos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos¹³. Se realizó una revisión de los pacientes hospitalizados desde el año 1979 al 2000 y se identificaron 10.319.418 casos de sepsis, evidenciando una tendencia creciente de la población séptica con diabetes, alcanzando un 18,7% en el último período (1995-2000). Hay pocos datos sobre la incidencia de sepsis en América Latina, entre ellos destaca el BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) realizado en los años 2001-2002 (con un 21,7% de pacientes diabéticos).⁶² En ambos estudios la media de edad reportada fue superior a la de nuestro estudio. En el estudio realizado por Gornik y cols.³³, la edad media de los pacientes incluidos fue similar a la encontrada en nuestra subpoblación de diabéticos tipo II.

En nuestro estudio, acorde a la clasificación de diabetes en base a su etiopatogenia, los pacientes diabéticos tipo I fueron más jóvenes que los tipo II, con diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al sexo, algunos trabajos refieren que los hombres son más propensos a tener sepsis. Sin embargo, no hallamos en nuestra muestra asociación significativa con el sexo masculino. En la literatura continúa siendo un tema de controversia.^{13, 14, 16}

Además de la diabetes, existen otras comorbilidades frecuentemente asociadas en pacientes con sepsis, entre ellas destacan: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad maligna, hipertensión arterial, cirrosis e infección por VIH/SIDA, cuya prevalencia varía según los estudios.^{13,18,62} Cotejando los datos con el estudio realizado por Stoeckle y cols en Suiza⁶³, nuestros pacientes presentaron porcentajes similares para la prevalencia de EPOC, superiores para Insuficiencia Renal Crónica e inferiores en relación a tumores sólidos y trastornos de la inmunidad celular. Otros estudios utilizaron el Score de Charlson, sin realizar un análisis descriptivo de cada patología, lo que dificulta la comparación.^{64, 65}

Una de las principales complicaciones microvasculares de la diabetes es la nefropatía diabética. En diversos estudios se ha observado que la HbA1c infraestima el control glicémico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal con requerimiento de hemodiálisis (pacientes en tratamiento con eritropoyetina, politransfundidos), donde la albúmina glicosilada y la glicemia parecerían ser los principales marcadores del control glicémico.⁶⁶ No hallamos en nuestra población diferencias significativas en relación a las variables analíticas relacionadas con el control glicémico y el IFG, tal vez porque la mayoría de los pacientes incluidos no presentaba insuficiencia renal terminal.

Entre otros factores que influyen la incidencia de sepsis, se destacan los procedimientos invasivos.¹⁰ En nuestro estudio solo se consideraron los procedimientos realizados durante la internación. Estos no se asociaron a mortalidad hospitalaria, a formas más graves de infección, ni al desarrollo de complicaciones infecciosas intrahospitalarias en nuestra muestra.

El porcentaje de infecciones intrahospitalarias que se presentaron en la evolución de nuestros pacientes, así como el orden de frecuencia que coloca a la Neumonía asociada a ventilador en el primer lugar, es coincidente con las cifras publicadas en un estudio realizado en Argentina durante los años 2004-2005.⁶⁷

En el reporte de Majuran y cols. realizado en Inglaterra⁸ se estimó que solo el 30- 50% de los pacientes sépticos son diagnosticados en el servicio de urgencia. En contraposición con lo antedicho, en nuestra población la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por el servicio de guardia.

Estancia hospitalaria

Diversos estudios realizados en hospitales generales y unidades de cuidados críticos mostraron una estadía hospitalaria media similar a la hallada en nuestra población en estudio.^{13,19}

Más del 90% de los pacientes jóvenes previamente sanos sobreviven a la septicemia grave. Con los tratamientos de sostén y antibioticoterapia adecuados, los mecanismos de recuperación del organismo funcionan bien. Entender cómo el organismo joven, previamente sano, responde a la infección podría revelar claves importantes de cómo se desarrollan las respuestas perjudiciales en pacientes mayores y en los que padecen importantes enfermedades asociadas.⁶⁸

En nuestro estudio, los diabéticos tipo I tuvieron menor estancia hospitalaria que los de tipo II, probablemente por ser estos más jóvenes y no tener enfermedades asociadas.

Foco infeccioso

La prevalencia de los agentes causales varía de acuerdo a los países o regiones, instituciones y a través del tiempo, lo que dificulta la comparación entre los diversos estudios.

Con respecto a los sitios de infección en sepsis adquirida en la comunidad, al igual que Esteban y cols.¹⁰, el principal fue el pulmonar.

En concordancia con Muller y cols.⁶⁹, quienes demostraron que la diabetes es un factor de riesgo independiente para la mayor incidencia y recurrencia de infecciones comunes del tracto respiratorio inferior, piel y mucosas y tracto urinario, los tres focos infecciosos más frecuentes hallados en nuestra muestra fueron los antedichos.

En relación a la forma de presentación de la infección de la población en estudio, el 89,3% de los pacientes presentaron formas más severas, lo cual coincide con la afirmación de que el curso de las infecciones en los diabéticos es más complicado y más grave.²³

Diferentes autores han reportado que los rangos de aislamiento de agentes infecciosos en pacientes sépticos varían del 40%¹⁰ al 71,7%¹⁶. En coincidencia con la bibliografía, en nuestra población el 57,4% presentó algún tipo de rescate microbiológico, pese a que el 66% de los pacientes había realizado antibiótico previo.

Debido al desarrollo de nuevos antibióticos con acción contra las bacterias gram negativas y al crecimiento de las cepas gram positivas de alta resistencia en las últimas dos décadas, en la mayoría de los pacientes evaluados, (al igual que en la literatura), se encontró asociación de bacteriemia y sepsis a bacterias gram positivas, principalmente a *Staphylococcus aureus*^{7,70,71}.

En un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Valles y cols.⁷², los agentes causales de bacteriemia adquirida en la comunidad más frecuentemente hallados fueron los mismos tres gérmenes rescatados en nuestra población. Al igual que en la literatura^{70,71}, los hemocultivos positivos se asociaron a formas más severas.

En relación al plan antibiótico inicial, es conocido que su elección depende de la historia del paciente (incluyendo intolerancia a drogas, recepción reciente de antibióticos en los últimos tres meses, enfermedades subyacentes), el síndrome clínico y los patrones de susceptibilidad de los patógenos de la comunidad. Otro factor a considerar es la colonización o infecciones documentadas previamente en el paciente. La antibioticoterapia inicial debe incluir una o más drogas que sean activas frente a la mayoría de los patógenos y tengan una adecuada concentración en el tejido presumiblemente causante de la sepsis. Dicho régimen debe ser evaluado diariamente para realizar una eventual de-escalación, con el fin de reducir resistencia, toxicidad y costos.

La importancia de la elección criteriosa de la antibioticoterapia inicial, asociada a la pronta realización de procedimientos invasivos para control del foco infeccioso, tal como propone la Guía Internacional del Manejo de la Sepsis Severa y Shock Séptico – Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2012⁷³, quedan plasmados en nuestra muestra, donde sólo el 2% de los pacientes requirió cambios en la terapéutica inicial por falta de respuesta clínica.

Analítica sanguínea

Hemos determinado en los pacientes incluidos algunos reactantes sistémicos que facilitan un monitoreo clínico de la respuesta inflamatoria, e indirectamente cuantifican el grado de severidad de la enfermedad.

Debido a que la sepsis es un fenómeno complejo, exige que se utilicen distintos marcadores. Pese a que existen numerosos marcadores biológicos, productos microbiológicos, proteínas de fase aguda y otros determinantes, no todos están disponibles o son costo-efectivos en la práctica cotidiana.⁷⁴

Al igual que Gornik y cols., no encontramos asociación entre glóbulos blancos, PCR y glicemia con mortalidad hospitalaria. Tampoco hallamos diferencias entre sus medias, según subgrupos de proteínas glicadas.

En concordancia con el origen de las proteínas glicadas y su vida media, y ante la inexistencia de factores asociados que alteren su correcta medición²³, hemos encontrado que aquellos pacientes con fructosamina normal, tenían menores niveles de hemoglobina glicosilada y menores niveles de glicemia al azar al ingreso con diferencias estadísticamente significativas.

La fructosamina es más sensible que la HbA1c en detectar la variabilidad glicémica a corto plazo, con menor costo y mayor disponibilidad. Encontramos que nuestra población que los diabéticos tipo I tenía niveles de fructosamina superiores a los tipo II con diferencias significativas, lo cual refleja el difícil abordaje en estos pacientes, principalmente en el manejo del automonitoreo y la insulino terapia.

Desde su implementación por Weil en la década del sesenta, el lactato se ha convertido en un marcador del metabolismo anaeróbico y por ende de hipoxia tisular, regulador clave del metabolismo durante el estrés. La mayoría de las publicaciones coinciden en su capacidad para predecir mortalidad y respuesta terapéutica^{75,76}, motivo por el cual se recomienda como medida fundamental en las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, y se incluye en los algoritmos de resucitación de la sepsis graves. Sin embargo, existen dudas sobre la interpretación de los niveles de lactato obtenidos de sangre venosa comparados con los de sangre arterial, ya que el lactato venoso puede representar metabolismo local y no el estado de perfusión global del organismo. Las cifras elevadas de lactato venoso deben interpretarse con precaución, pues pueden tratarse de falsos positivos, pero probablemente un lactato venoso normal indica un estado de perfusión adecuado. En nuestra muestra encontramos diferencias significativas, con valores medios de lactato arteriales superiores en los pacientes que no sobrevivieron.

Mortalidad

La sepsis representa uno de los problemas médicos más antiguos y acuciantes. Es una condición común y mortal, con una alta carga social y económica. A medida que más pacientes sobreviven a la sepsis, aumenta la preocupación sobre las secuelas. Numerosos estudios sugieren que dichos pacientes continúan con mayor riesgo de muerte durante los meses y años siguientes. Un análisis reciente del *Health and Retirement Study*, sobre una gran cohorte longitudinal de pacientes en proceso de envejecimiento, sugirió que la sepsis grave acelera significativamente el deterioro físico y neurocognitivo.⁷⁷

Las tasas de mortalidad de la sepsis varían de acuerdo a la presencia de disfunción orgánica. Según la literatura, la mortalidad oscila entre 17,9% para los pacientes sépticos sin disfunción orgánica¹³, el 33,7%

para aquellos con sepsis severa ¹⁵ y el 72% para los pacientes con shock séptico ¹⁶. En nuestra muestra, el 100% de los pacientes que fallecieron presentaron shock séptico. También existen diferencias regionales debidas principalmente a otros factores, tales como la edad, enfermedades asociadas, características regionales de la salud y acceso a atención médica.

La mayor conciencia y la difusión de las recomendaciones basadas en la evidencia, han permitido disminuir el riesgo de muerte inminente asociado con la sepsis. Al igual que en la bibliografía, encontramos asociación entre bacteriemia y mortalidad precoz. ⁷¹ En cuanto a la utilización de los scores, si bien no reemplazan al juicio clínico, utilizados racionalmente superan la experiencia individual de cualquier médico brindando la ciencia de la predicción. Todos los scores utilizados han tenido validez para predecir mortalidad y gravedad en nuestros pacientes diabéticos.

Es sabido que la necesidad de asistencia respiratoria favorece el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), representando ésta última el 15% de las infecciones intrahospitalarias (inferior a lo objetivado en nuestra población). Al igual que la literatura, fue un factor asociado a mayor mortalidad. ⁷⁸

Gornik y cols. determinaron que la HgA1C era un factor independiente para mortalidad hospitalaria y estancia hospitalaria. En dicho estudio, los niveles de HgA1C al ingreso hospitalario de los pacientes sépticos diabéticos que fallecieron, eran mayores en relación a los de los sobrevivientes. Dichos resultados no han podido ser reproducidos en nuestra población, dado que cuando realizamos el análisis por subgrupo según los valores de referencia para la HgA1C aquellos pacientes con valores menores o iguales 6,5% tenían mayor mortalidad. Es conocido que los pacientes diabéticos tienen mayor tolerancia a la hiperglicemia que los no diabéticos y menor tolerancia a glicemias < 100 mg/dl, tal como lo manifestado por Schuetz y cols ⁷⁹. Siguiendo el nomograma que relaciona HgA1c con valores de glicemia media ⁸⁰, los pacientes con HgA1C entre 6-7 % se corresponderían a glicemias plasmáticas medias de hasta 170 mg/dl, con una posible explicación a la asociación de menores HgA1c y mayor mortalidad en nuestros pacientes.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta sobre la HbA1c, es que la mayoría de los estudios que la relacionan de manera inversamente proporcional con riesgo de infecciones, fueron realizados en pacientes quirúrgicos. Entre dichos trabajos se destaca el realizado por King y cols ⁸¹, al incluir a 55.408 pacientes diabéticos postquirúrgicos de cirugía no cardíaca. Dicho motivo de ingreso no se correlaciona con el de nuestros pacientes.

Stoeckle y cols ⁶³ demostraron que los principales factores asociados a muerte en pacientes diabéticos sépticos, eran la asistencia respiratoria mecánica, la necesidad de admisión en UTI y el pobre control glucémico manifestado por hiperglicemia al ingreso. Hay que considerar que la hiperglicemia actúa modificando la fisiología celular, no sólo por la formación de productos finales de la glicación avanzada, sino por otros mecanismos moleculares (vía del poliol, incremento de la ruta de la hexosamina, hiperactivación de la proteínquinasa C, aumento del estrés oxidativo celular), que complejizan aún más el abordaje del paciente diabético. ²³

En un reciente estudio se evidenció que los pacientes diabéticos sépticos presentaron mayor grado de disfunción endotelial en relación a los no diabéticos, manifestado principalmente por la alteración de la microcirculación, sumando un actor más a esta interacción diabetes-sepsis-sistema inmune. ⁸²

Otro de los factores confundidores no considerados en algunos estudios, son los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de la insulino terapia y los hipoglucemiantes orales.⁸³ No encontramos diferencias significativas en relación al tratamiento antidiabético y mortalidad.

Sin duda la principal limitación del trabajo es el tamaño de la muestra y el período de estudio menor a un año que interfiere en el enfoque epidemiológico estacional. En relación a los focos infecciosos, los ginecológicos y abdominales son tratados por otros servicios del Hospital, lo que justificaría su baja frecuencia en el estudio.

Se necesitarán más estudios clínicos prospectivos que esclarezcan la compleja interrelación de la diabetes y sepsis, que brinden datos para definir biomarcadores pronósticos sensibles, específicos, disponibles y costo efectivos.

6) CONCLUSIÓN

Las infecciones que motivaron la admisión hospitalaria en pacientes diabéticos, se asociaron en su mayoría a formas severas (sepsis severa y shock séptico). Los focos infecciosos más frecuentemente hallados fueron el respiratorio, de piel y partes blandas y el urinario. Las principales comorbilidades asociadas fueron la nefropatía diabética y la EPOC. Los scores fisiológicos, de disfunción multiorgánica y específicos, tuvieron validez para predecir mortalidad en los pacientes incluidos. La documentación de bacteriemia, la necesidad de admisión a UTI, la forma de presentación como shock séptico, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica, la presencia de complicaciones intrahospitalarias, las cifras de lactato arterial elevado y valores de HbA1c menores a 6,5% fueron los principales factores relacionados con mortalidad hospitalaria.

Este estudio fue el primero realizado en el Hospital Provincial de Rosario acerca del tema. Conocer las características de la población de referencia permite al clínico detectar a los diabéticos con mayor riesgo de desarrollar formas severas de infección y con mayor riesgo de complicaciones, siendo una herramienta para optimizar las medidas de atención, mejorar la morbimortalidad de los pacientes y reducir costos para el sistema sanitario.

7) BIBLIOGRAFIA

1. Department of Health and Human Services CfDCaP. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. 2011.
2. Thomsen R, Hundborg H, Lervang H, Johnsen S, Schonheyder H, Sorensen H. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2004;27:1143-47.
3. Wild S, Gojka R, Anders G, Richard S, Hilary K. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
4. Padkin A, Goldfrad C, Brady A, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in ICU in England, Wales and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332-38.
5. Wang H, Shapiro N, Angus D, Yealey D. National estimates of severe sepsis in United States emergency Departments. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1928-36.
6. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko T, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):435-43.
7. Sands K, Bates D, Lanken P, Graman P, Hibberd P, Kahn K, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*. 1997;278:234-40.
8. Majuran M, Clamcy M. Determination of the size of the different sepsis categories presenting to a UK teaching hospital emergency department. *Emerg Med J*. 2008;25:11-4.
9. Barnato A, Alexander S, WT L-Z, Angus D. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient and hospital characteristics. *Crit Care Med*. 2008;177:279-84.
10. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferfuson N, Peñuelas O, Lorente J, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-89.
11. Salvo I, De Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 1995;2:S244-49.
12. Vincent J, Sakr Y, Sprung C, Ranieri V, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
13. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
14. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1244-50.
15. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
16. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007;35(11):2538-46.
17. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicević Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J*. 2006;47:385-97.
18. Danai P, Sinha S, Moss M, Haber M, Martin G. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(2):410-15.

19. van Gestel A, Bakker J, Veraart C, van Hout B. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care Med*. 2004;8(4):R153-R62.
20. Kwoun M. Immunologic effects of acute hyperglycemia in non diabetic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997;21:91-5.
21. Nielson C, Hindson D. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentration in vitro. *Diabetes* 1989;38:1031-5.
22. Stegenga M, van der Crabben S, Blümer R, Levi M, Meijers J, Serlie M, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008;112:82-9.
23. Gomis, Rovira, Felú, Oyarzabal. Tratado Sociedad Española de Diabetes Mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento. Editorial Panamericana. 2007.
24. NICE-SUGAR SI. Intensive versus conventional glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
25. Van den Berghe G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;6(3):S3-8.
26. Gearhart M, Parbhoo S. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*. 2006;17(1):50-5.
27. Rahbar S, Blummenfeld O, Ranney H. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969;36:838-43.
28. Association AD. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35(1):S64 - S71.
29. De Fronzo D, Ferranin E, Keen H, Zimmet P. Glycated hemoglobin and serum proteins as tools for monitoring. . *International Textbook of Diabetes Mellitus John Wiley & Sons*. 2004:1695-712.
30. Paul M, Raz A, Leibovici L, Madar H, Holinger R, Rubinovitch B. Sternal wound infection after coronary artery bypass graft surgery: validation of existing risk scores. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:397-403.
31. Halkos M, Puskas J, Lattouf O, Kilgo P, Cooper W, Morris C, et al. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:631-40.
32. Hudson C, Welsby I, Phillips-Bute B, Hughes G, Stafford-Smith M. Glycosylated hemoglobin levels and outcome in non-diabetic cardiac surgery patients. *Can J Anesth*. 2010;57:565-72.
33. Gornik I, Gornik O, Gasparović V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:120-5.
34. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(1):S11-S66.
35. Cueto F, Torres Boden M. Scores utilizados en terapia intensiva. *Terapia Intensiva Sociedad Argentina de Terapia Intensiva*. 2007;4a Edición 1195-209.
36. Knaus W, Draper E, Wagner D, JE Z. APACHE II: a severity of classification system. *Crit Care Med*. 1985;13 (10):818-29.
37. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II). *JAMA*. 1993;24:270.
38. Marshall J, Cook D, Christou N, Bernard G, Sprung C, WJ S. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638-52.
39. Vincent J, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26 (11):1793-800.
40. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001(286 (14)):1754-8.
41. Shapiro N, Wolfe R, Moore R, Smith E, Burdick E, Bates D. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*. 2003;31 (3):670-5.

42. Chen C, Chong C, Liu Y, Chen K, Wang T. Risk stratification of severe sepsis patients in the emergency department. *Emerg Med J.* 2006;23:281-5.
43. Ugarte H, Silva E, Vincent J. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498-504.
44. Ugarte H. Impacto de la procalcitonina semicuantitativa en el inicio de terapia antibiótica en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria. *Rev Chil Med Intensiva.* 2003;18:225-29.
45. Gibot S, Kolopp-Sarda M, Bené M, Cravoisy A, Levy B, Faure G, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141:9-15.
46. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.
47. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28:235-43.
48. Jay S, W J, Pierce A. Respiratory complications of overdose with sedative drugs. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112:591-98.
49. Aldrich R, Morrison J, Cesario T. Aspiration after overdose with sedative drugs. *South Med J.* 1980;73:456-8.
50. Adnet F, Borron S. Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug-induced aspiration pneumonia. *Chest.* 1997;112:466-71.
51. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Böguel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1814-18.
52. Riché F, Cholley B, Laisné M, Vicaut E, Panis Y, EJ L, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery.* 2003;133:257-62; Reny J, Vuagnat A, Ract C, Benoit M, Safar M, Fagon J. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med.* 2002;30:529-35.
53. Kunst A, Drager B, Ziegenhorn J. UV methods with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *FL1983;Methods of Enzymatic Analysis, Vol VI, Bergmeyer, HY, Ed, Verlag Chemie, Deerfield:163-72.*
54. Wheat L. Infection and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1980;3:187-97.
55. Smitherman K, Peacock JJ. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 1995;79:53-77.
56. Zhao Y, Ye W, Le T, Boye K, Holcombe J, Swindle R. Comparing clinical and economic characteristics between commercially-insured patients with diabetic neuropathy and demographically-matched diabetic controls. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:585-97.
57. Boyko E, Fihn S, Scholes D, Abraham L, Monsey B. Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and non diabetic postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2005;161:557-64.
58. Shah B, Hux J. Quantifying the Risk of Infectious Diseases for People With Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:510-13.
59. Benfield T, Jensen J, Nordestgaard B. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia.* 2007;50:549-54.
60. Kornum J, Thomsen R, Riis A, Lervang H, Schonheyder H, Sorensen H. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2008;31:1541-45.
61. Schuetz P, Castro P, Shapiro N. Diabetes and Sepsis: Preclinical Findings and Clinical Relevance. *Diabetes Care.* 2011;34:771-8.
62. Silva E, Pedro MdA, Sogayar A, Mohovic T, Silva C, Janiszewski Mea. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES Study). *Crit Care Med.* 2004;8 (4):R251-R60.
63. Stoeckle M, Kaechb C, Trampuzb A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *SWISS MED WKLY* 2008;138(35-36):512-9.

64. Esper A, Moss M, Martin G. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. *Crit Care Med.* 2009;13: R18:1-6.
65. Chang C, Kok V, Tseng T, Horng J, Liu C. Diabetic Patients with Severe Sepsis Admitted to Intensive Care Unit Do Not Fare Worse than Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE.* 2012;7:e50729.
66. Peacock T, Shihabi A, Bleyer A, Dolbare E, Byers J, Knovich M, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1C levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney International.* 2008;73:1062-8.
67. Guillermo R, Lossa G, Lerena G, Fernández L, Vairetti J, Díaz C, et al. Prevalencia de infecciones hospitalarias en unidades de cuidados intensivos para adultos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(5):324-30.
68. Suffredini A, Munford R. Novel therapies for septic shock over the past 4 decades. *JAMA.* 2011;306(2):194-9.
69. Muller L, Gorter K, Hak E, Goudzwaar W, Schellevis F, Hoepelman A, et al. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41:281-88.
70. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan Mea. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA.* 1995;273:117-23.
71. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet Jea. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults - A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA.* 1995;274:968-74.
72. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá M. Community-acquired bloodstream infection in critically ill patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest.* 2003;123:1615-24.
73. Dellinger R, Mitchell M, Rhodes A, Djillali A, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-620.
74. Ugarte H. Monitoreo clínico de la respuesta inflamatoria. Sepsis y falla multiorgánica. 2011;3ra Edición(32):340-50; Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care Med.* 2010;14 R15:1-18.
75. Nguyen H, Rivers E, Knoblich B, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler J, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637-42.
76. Haji-Michael P, Ladriere L, Sener A, Vincent J, Malaisse W. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism.* 1999;48:779-85.
77. Angus D, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.
78. Rodríguez A, Vetere L, Rello J. Neumonía asociada con la ventilación mecánica. *Terapia Intensiva Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.* 2007:626-36.
79. Schuetz P, Jones A, Howell M, Trzeciak S, Long Ngo J, Aird W, et al. Diabetes is Not Associated with Increased Mortality in Emergency Department Patients with Sepsis. *Ann Emerg Med.* 2011;58(5):438-44.
80. ROHLFING C, WIEDMEYER H, LITTLE R, ENGLAND J, TENNILL A, GOLDSTEIN D. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c. *Diabetes Care.* 2002;25(2):275-8.
81. King JJ, Goulet J, Perkal M, Rosenthal R. Glycemic control and infections in patients with diabetes undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg.* 2011;253:158-65.
82. Schuetz P, Yano K, Sorasaki M, Ngo L, St Hilaire M, et al. Influence of diabetes on endothelial cell response during sepsis. *Diabetologia.* 2011;54:996-1003.
83. Koh G, Peacock S, van der Poll T, Wiersinga W. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:379-88.