

11227
20.02.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
CONCENTRACION NACIONAL
PETROLEOS MEXICANOS**

DIABETES E INFECCION

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. DONATO PINEDA OCAMPO

MEXICO, D. F.

1988

FALL DE REGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	4
FISIOPATOLOGIA DE LOS LEUCOCITOS	11
FISIOPATOLOGIA DE INFECCION Y CETOACIDOSIS	19
FISIOPATOLOGIA DE LA INFECCION E HIPERGLUCEMIA	20
LOCALIZACION DE LAS INFECCIONES EN EL DIABETICO	21
MATERIAL Y METODOS	29
RESULTADOS	30
COMENTARIO	39
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUCCION.

En México las enfermedades infecciosas son una patología frecuente, es causa de ausencias en las escuelas y en el trabajo, siendo de mayor importancia este problema en el paciente con compromiso inmunológico. El prototipo del huésped inmunocomprometido que más frecuentemente atepemos es el paciente con diabetes mellitus.

Los factores que favorecen las infecciones en estos pacientes se analizarán en el presente estudio.

Las infecciones en el paciente diabético se reconocen como un incremento en la morbimortalidad, quedando en controversia aún si el resultado de diabetes e infección es fortuita o bien es el condicionante de un incremento en la susceptibilidad a la infección causada por las alteraciones metabólicas, vasculares, nerviosas o por los disturbios a nivel leucocitario.

En la última década se estimó la existencia de 4-6 millones de casos conocidos de diabetes mellitus en los Estados Unidos. Tomando en cuenta que la diabetes aumenta con la edad, de 1 a 17 años : 1.3 casos por mil habitantes - de los 45 a 64 años, 43 casos por mil habitantes y de 79 casos por mil habitantes por arriba de los 65 años. A menos que las medidas de tratamiento o de prevención disminuyan, la enfermedad se elevará ya que la población adulta se incrementa en nuestra población, por lo que en suma, un aumento en la obesidad (que es factor de riesgo para la diabetes mellitus) y una mayor sobrevivencia de la población - determinará más pacientes con diabetes mellitus.

Una vez reconocida la enfermedad requiere de tratamiento de por vida y a pesar de éste, se presentarán las complicaciones propias de la evolución natural de la enfermedad como son: Cardiopatía isquémica, Hipertensión arterial, Insuficiencia renal, Neuropatía, Retinopatía e Infección-- ésta última complicación reconocida de muchos años por los clínicos y que ha sido uno de los puntos críticos de investigación en los últimos años.

Es claro que la infección complica el manejo del paciente diabético, incrementa las necesidades de insulina-- siendo la infección una forma de stress para el paciente diabético y por sí misma puede llevar al paciente a un descontrol en sus cifras de glicemia, complicándose con cetoacidosis y estado de coma. Lo anterior es secundario a que se desencadena la secreción de hormonas antiinsulina tales como: catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento, - y glucagon, por otra parte el mismo proceso infeccioso - produce un estado adquirido de resistencia a la insulina y los mecanismos de defensa aparecen disminuidos en el huésped diabético mal controlado.

Puesto que la infección puede causar que la infección-- puede desencadenar los signos y síntomas de diabetes mellitus, ésta enfermedad puede ser considerada en pacientes que presentan infecciones recurrentes o bien el proceso infeccioso en sí desencadenaría la presencia de diabetes mellitus. Además se ha considerado que las infecciones vira-

les en los niños pueden ser causa de la posible etiología en el desarrollo de la diabetes mellitus. Los brotes de rubéola y las infecciones por coxsackie han sido seguidas por un incremento significativo de diabetes juvenil en algunas áreas geográficas, sin que esto sea prueba de que la infección viral sea responsable de diabetes mellitus en el hombre.

Las infecciones juegan un papel preponderante en los pacientes con diabetes mellitus y debido a que esta se ha incrementado en los últimos años dando como consecuencia un incremento en la morbilidad, por tal motivo he considerado llevar a cabo el siguiente estudio sobre la incidencia de diabetes e infección en el servicio de medicina interna del HCNCN de PEMEX, en el lapso de Enero a Diciembre de 1986. Por otra parte analizaré los sitios más frecuentes de infección, así como los microorganismos predominantes y su repercusión sistémica.

ANTECEDENTES.

Desde la década de los años 20's posterior al descubrimiento de la insulina se ha discutido si los pacientes diabéticos son más susceptibles a las infecciones, que otros pacientes, así como los factores que influyen en tales situaciones.

Flynn en 1935, puntualizó que las muertes por sepsis y tuberculosis pulmonar en los diabéticos disminuyeron - posterior a la introducción de la insulina. Posteriormente se han efectuado diferentes estudios encaminados a dilucidar los factores asociados o bien predisponentes en cuanto al problema de diabetes e infección.

Robbins y Tucker en 1944, reportaron una labilidad importante de los diabéticos a las infecciones del tracto urinario, al señalar que 307 diabéticos tenían una gran prevalencia de infecciones renales en autopsias, contra 2800 no diabéticos. Por otra parte, Edmondson, Martin y Evans en 1947 concluyeron que no sólo la diabetes por sí misma es la causa de las infecciones renales atribuyéndosele la causa a cateterizaciones frecuentes y esto por el pobre vaciamiento de la vejiga neurogénica, dando como resultado una infección del tracto urinario.

Estudios posteriores, de Huvos y Rocha en 1959; O' Sullivan y cols., en 1961 señalaron que la frecuencia de la bacteriuria no era diferente entre los diabéticos y los controles. Trabajos experimentales realizados por Browder

y Petersdorf en 1964 señalaron que la pielonefritis puede ser secundaria no sólo a los procesos infecciosos, sino a la administración de sustancias químicas.

S. Sawyer y cols., en 1986 estudiaron 400 mujeres diabéticas y observaron bacteriuria en un 10% de los pacientes, éstas a la vez presentaban neuropatía cardiovascular autonómica; otro factor importante fue la edad.

El papel del paciente diabético en otras infecciones es incierto. En una revisión de Jones y McComish en 1972, observaron en pacientes con lepra una extraordinaria prevalencia de diabetes. Lord en 1973 reportó un caso de gangrena perianal en un paciente con diabetes, la mucormicosis también se ha observado en pacientes diabéticos principalmente en los de tipo I.

Muchos trabajos se han realizado en cuanto al funcionamiento de los leucocitos polimorfonucleares, Martín y cols. en 1953 consideraron que quimiotaxis y la fagocitosis son dependientes de energía por metabolismo de la glucosa, el cual está deprimido en el polimorfonuclear del diabético.

Crosby y Allison en 1966, Miller y cols., en 1968 encontraron algunos errores en el funcionamiento del polimorfonuclear del diabético y cuestionaron si la glucosa en sangre o la presencia de cetonas o el pH sanguíneo eran los responsables del mal funcionamiento de los polimorfonucleares.

Bagdade, Root y cols., en 1974 aclararon lo anterior

por la observación de pacientes diabéticos quienes estaban pobremente controlados pero no presentaban cetoacidosis. Las pruebas de función leucocitaria en las células de estos pacientes demostraron tanto depresión de la fagocitosis como una disminución de la actividad microbicida. Ambas pruebas disminuyeron cuando la diabetes fue tratada pero el estado microbicida continuo disminuida temporalmente

Nowat y Baum en 1971 investigaron la deficiencia de la quimiotaxis en el polimorfonuclear del diabético demostrando que regresaba a la normalidad al incubar los polimorfonucleares en glucosa e insulina. Estos cambios no sólo eran fundamentados en el tubo de ensayo ya que de acuerdo a Perillie y cols., en 1962 Kontras y colaboradores en 1968 y Brayton y cols., en 1970 observaron que la fase temprana del granulocito en la respuesta local celular está retardada en el paciente diabético pobremente controlado y la migración del leucocito esta reducida.

Jhon y Bagdade y cols., en 1962 compararon la función fagocitaria en diabéticos pobremente controlados y en no diabéticos, antes y después del tratamiento, habiendo observado disminución de la fagocitosis en relación al grupo control y que una vez corregido el descontrol metabólico las anomalidades fueron reversibles.

J. Tan, J. L. Anderson en 1974 observaron la capacidad bactericida del neutrófilo en pacientes con diabetes no cetoacidóticos, demostrando pobre fagocitosis y disminución de la ingesta intracelular o un defecto combinado, no habien-

do correlación con los niveles de glucosa ni con el proceso infeccioso sólo observando que en los pacientes con defecto combinado tenían una infección más severa.

Molenaar, Palumbo y cols., en 1976 midieron la quimiotaxis leucocitaria en pacientes diabéticos y en los no diabéticos pero con antecedentes relativos de primer grado de diabetes y grupos controles, obteniendo que los relativos tenían un índice quimiotáctico menor que los controles- y los diabéticos tenían un índice quimiotáctico menor - que los relativos, concluyendo que la disminución de la quimiotaxis leucocitaria es debida a un defecto inherente tal vez genético en la función leucocitaria. Davidson, Sowden y cols., en 1984 sugirieron que los defectos en la fagocitosis están particularmente dados por una reacción entre la glucosa sanguínea y la opsonización de las proteínas del plasma.

Siperstein, Unger y Madison en 1968, observaron que el engrosamiento de la membrana basal capilar de los pacientes diabéticos disminuía el movimiento leucocitaria y además bloquea la difusión de insulina y glucosa alrededor de la pared celular fuera del capilar. Estudios de Sheldon y cols., en 1960, Glickman y cols. en 1967 y Abbey y cols., en 1972 observaron una curación lenta y la reducción de la formación de colágena por mal funcionamiento del fibroblasto en el paciente portador de diabetes mellitus .

También se ha observado que el incremento en la susceptibilidad a las infecciones con los niveles de glucosa en

sangre; Robson y Heggers en 1969 usando plasma con variaciones en la totalidad de glucosa administrada, notaron que los organismos Gram +, prosperaron en niveles altos de glucosa en tanto los Gram - no se desarrollaron, con una concentración de glucosa en el plasma de 400mg/dl.

La relación del anterior trabajo es que no sólo los niveles altos de glucosa inhiben a los Gram - , sino que estos contribuyen a disminuir los niveles de glucosa por depresión de la gluconeogénesis, estableciéndose que si la glucosa en sangre de un diabético infectado es baja, el organismo que se podrá observar es Gram-, siendo esto importante al valorar el manejo antimicrobiano inicial.

En cuanto a los estudios de la respuesta humoral y celular se presentaron los siguientes datos: Brody y Merlie en 1970 concluyeron que los linfocitos de los pacientes diabéticos tienen una disminución en el metabolismo de la glucosa y responden pobremente a la fitohemaglutinina siendo bien confirmada dos años después por Ragab y cols.

MacCuish y cols., en 1974 demostraron una disminución de la transformación del linfocito en respuesta a la fitohemaglutinina en pacientes diabéticos pobremente controlados, pero no así en los bien controlados o en sujetos normales.

La subpoblación de linfocitos estudiada tampoco demostró diferencia entre ninguno de los diabéticos o de los controles, sugiriendo que el efecto de la fitohemaglutinina es causada por el pobre control del diabético tanto como un defecto inherente de las células T. Sin embargo Casey

y cols., en 1983 demostraron una pobre respuesta al antígeno del estafilococo por linfocitos de pacientes diabéticos pobremente controlados.

Ha habido confusión sobre los pacientes diabéticos a las respuestas de anticuerpos; Farid y Anderson en 1973 observaron niveles altos de IgA tanto en diabéticos tratados con insulina, hipoglucemiantes orales o bien con dieta. Los niveles de IgG son normales y sin relacionarse con la dosis de insulina diaria. Elder y McLaren en 1983 demostraron en animales de experimentación con diabetes la inmunocompetencia de los linfocitos T.

El siguiente esquema resume los mecanismos que se encuentran alterados en el paciente con diabetes mellitus.

CUADRO No. 1 ALTERACIONES DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

<u>MECANISMO DE DEFENSA</u>	<u>DISMINUIDO</u>
1.- Quimiotaxis del polimorfonuclear	SI
2.- Fagocitosis	Variable
3.- Transformación del linfocito en respuesta a la fitohemaglutinina	SI
4.- Síntesis de anticuerpos	NO
5.- Complemento	NO
6.- Opsonización	SI

Otras alteraciones que se presentan en el paciente con diabetes mellitus son la deficiencia de la enzima mieloperoxidasa, que tiene una gran actividad bactericida y que esta dada por las propiedades del peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Cech y cols., en 1973 observaron que las infecciones micóticas en tejidos profundos era en pacientes con deficiencia de mieloperoxidasa y portadores de diabetes mellitus.

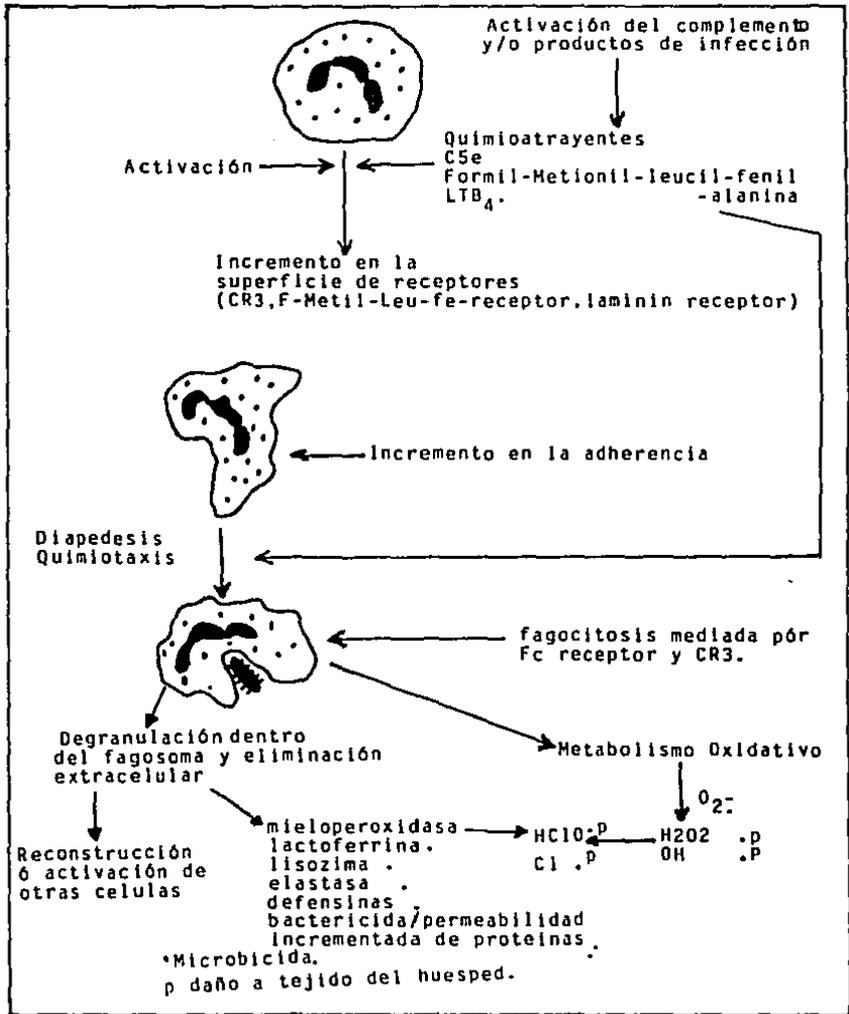
Es importante señalar la importancia de otros factores adversos en relación al incremento de las infecciones en el paciente con diabetes mellitus siendo la insuficiencia vascular y la neuropatía; Johnson y cols., en 1970 consideraron que tanto la disminución del flujo sanguíneo periférico y la pobre movilidad del leucocito traen como consecuencia disminución de la oxigenación tisular lo cual permite la proliferación de bacterias microaerofílicas o anaeróbicas, además la neuropatía puede causar una obstrucción a nivel urinario con retención e infección subsecuente; así también la pérdida de la sensibilidad distal ocasiona lesiones que aunadas a las alteraciones vasculares son presa fácil de una infección muy severa.

FISIOPATOLOGIA DE LOS LEUCOCITOS

Los leucocitos son células altamente especializadas cuya función colectiva principal es la defensa contra la invasión y la infección por diversos microorganismos y virus. En general se les considera en dos grupos: el primero está vinculado directamente con la respuesta inmunológica y comprende los linfocitos y plasmocitos, cuya función es reconocer y responder al antígeno extraño con la producción de anticuerpos (Inmunidad Humoral) o por un efecto citotóxico directo (inmunidad celular). Las células restantes tienen en común la capacidad de englobar una variedad de sustancias particuladas y por este motivo se le denomina fagocitos: las partículas pueden ser bacterias vivas que entonces resultan muertas y digeridas, material antigénico que puede ser procesado y presentado a los inmunocitos o simplemente restos que deben ser eliminados de los tejidos que han sufrido daño de cualquier tipo.

Los fagocitos por su parte pueden ser divididos en dos: leucocitos polimorfonucleares y monocitos y macrófagos. En conjunto estas células reciben el nombre de granulocitos, pero las más numerosas (y por ello las que más se han estudiado) son los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y por eso el término de granulocito se refiere a menudo específicamente a dichas células. En la figura No.1 se demuestra algunos importantes eventos de la función del neutrófilo.

Fig. No. 1. RESPUESTA DE NEUTROFILO A LA INFECCION O A OTRA CAUSA DE INFLAMACION.



PRODUCCION DE NEUTROFILOS.

Los neutrófilos son células cuya función principal es englobar y destruir a las bacterias que llegan a los tejidos del cuerpo. El riesgo de infección por un organismo depende de su número, virulencia y del estado de las defensas del cuerpo. Cuando la bacteria invade los tejidos son efectivamente localizadas por acumulación de neutrófilos y la producción de pus, pero cuando se trata de un organismo especialmente virulento puede no ocurrir así, observación que se vé atestiguada por una alta tasa de mortalidad de ciertas infecciones bacterianas. Esto es mayor cuando se presentan defectos en la función y en la producción de neutrófilos.

MOVIMIENTO DE NEUTROFILOS

En respuesta a la lesión de los tejidos y la infección gran cantidad de neutrófilos es movilizada hacia el sitio en breve tiempo. Al producirse una lesión, los neutrófilos marginales establecen contacto y se adhieren al endotelio vascular. Entonces los neutrófilos pueden introducir un pseudopodo y penetrar la membrana basal. EL resto de la célula sigue entonces al pseudopodo al interior de la célula.

QUIMIOTAXIS

La lesión de los tejidos y la infección activan al complemento, las cininas, la cascada de la coagulación y fibrin-

y fibrinolítica y varios productos resultantes, sobre todo C3a, complejo C5, C6, C7, activador del plasminógeno y calicreínas pueden estimular y dirigir el movimiento de neutrófilos. Otras sustancias con dicha capacidad comprenden productos de bacterias, prostaglandinas y sustancias liberadas por el propio neutrófilo. El movimiento está dirigido siguiendo el gradiente de concentración creado por la difusión radial de la sustancia desde el sitio de la lesión. Este proceso se denomina quimiotaxis y las sustancias que la favorecen reciben el nombre de factores quimiotácticos-

OPSONIZACION.

Los neutrófilos poseen receptores de superficie para la porción Fc de la IgG y para el complemento C3b, y si la bacteria ha sido recubierta con algunas de estas sustancias, se facilita el contacto con el neutrófilo y su fagocitosis. Este proceso que hace a las bacterias más fácilmente fagocitables se denomina opsonización.

FAGOCITOSIS.

Una vez en contacto con su víctima, el neutrófilo la rodea por medio de pseudópodos que acercan y fusionan envolviendo a la bacteria y parte del medio que lo circunda en una vacuola fagocítica, o fagozoma. Este proceso requiere energía la cual es suministrada por glucólisis y puede tener lugar en ausencia de oxígeno.

MUERTE BACTERIANA

Una vez fagocitadas, las bacterias son destruidas y digeridas. La muerte bacteriana comprende varios mecanismos.

Después de la fagocitosis los gránulos que se hayan próximos a las vacuolas fagocíticas se fusionan con la membrana de la vacuola y descargan su contenido sobre el infortunado microorganismo, de tal manera que queda expuesto a una gran variedad de enzimas y proteínas catiónicas. Sin embargo esto no es suficiente para matar a todas las bacterias y los mecanismos bactericidas más potentes comprenden la generación de peróxido de hidrógeno y radicales de oxígeno reactivos en asociación con un acceso de metabolismo oxidativo que acompaña a la fagocitosis (Figura No.1)

ALTERACIONES DE LOS NEUTROFILOS.

Los defectos en la función del neutrófilo pueden ser el resultado: disminución o aumento del número de neutrófilos (Cuadro No.2). Anormalidades en la quimiotaxis (Cuadro No.3), opsonización y alteración de la muerte bacteriana (Cuadro No.4).

**CUADRO No. 2 CLASIFICACION DE LAS ALTERACIONES
CUANTITATIVAS DEL NEUTROFILO**

1.- Aumento en la producción

Adecuado: infección, daño de los tejidos, etc.

Inadecuado :

Benigno: Reacciones leucemoides.

Maligno: Leucemia, enfermedad mieloproliferativa.

2.- Disminución en la producción.

Proliferación reducida.

Primaria: Defecto de médula ósea (congénito o adquirido).

Secundaria: Drogas, toxinas, irradiación.

Mielopoyesis inefectiva: Anemia megaloblastica, drogas, alcohol).

3.- Aumento de la destrucción o utilización.

Infección, hiperesplenismo, anticuerpos, droga/anticuerpo

4.- Alteración del equilibrio del pool circulante/marginal

Marginación reducida: Corticosteroides, ejercicio, adrenalina.

Marginación aumentada: endotoxina, diálisis, racial.

CUADRO No. 3 CLASIFICACION DDE LOS DESORDENES
DE LA QUIMIOTAXIS

- 1.- Inadecuada generación del factor quimiotáctico.
 - a) Componentes del complemento:
C1r, C2, C3, C4, C5, C7.
 - b) Deficiencias de Inmunoglobulinas.
 - c) Coagulación vía fibrinolítica
Precalicreína, factor de Hageman.
 - d) Derivados de células
Síndrome de Wiskott-Adrich, Candidosis mucocutánea.

- 2.- Defecto celular intrínseco:
 - a) Hiperglobulinemia E.
 - b) Síndrome del leucocito de Lazy.
 - c) Disfunción de actina.
 - d) Diabetes mellitus
 - e) Síndrome de Chediak-Higashi.
 - f) Artritis reumatoide.
 - g) Trasplante de médula ósea.
 - h) Infecciones agudas (incluye infecciones virales)
 - i) Quemaduras
 - j) Drogas (cloranfenicol, rifampicina, tetraciclina).
 - k) Otros casos reportados.

- 3.- Inhibidores:
 - a) Factor quimiotáctico
Enfermedad de Hodgkin, cirrosis, lepra lepromatosa, sarcoidosis, enfermedad renal.
 - b) Células en forma directa.
Anergia, Síndrome de Wiskott-Adrich, mieloma de IgA, sarcoma, carcinoma, enfermedad hepática, otros casos.

CUADRO NO. 4 CLASIFICACION DE LOS DESORDENES
DE LA FAGOCITOSIS Y ACTIVIDAD
BACTERICIDA

1.- Opsonización:

- a) Deficiencia de Inmunoglobulinas.
- b) Deficiencia en el componente del complemento.
- c) Interferencia por complejos inmunes.
- d) Inhibición por drogas

2.- Ingestión:

- a) Disfunción entre actina-miosina
- b) Drogas (colchicina, tetraciclina, ciclofosfamida).
- c) Estados hiperosmolares (diabetes mellitus).
- d) Infecciones agudas.

3.- Degranulación:

- a) Síndrome de Chediak-Higashi.

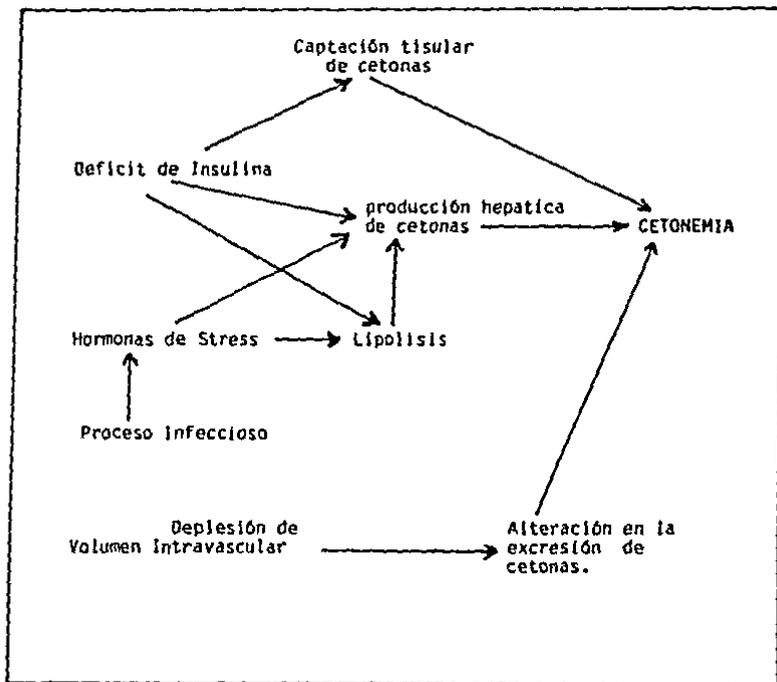
4.- Destrucción:

- a) Enfermedad granulomatosa crónica.
- b) Deficiencia de glucosa-6-P-dehidrogenasa.
- c) Drogas (fenilbutazona y cloranfenicol).
- d) Deficiencia de la glutatión reductasa.

FISIOPATOLOGIA DE INFECCION Y CETOACIDOSIS.

Durante la cetoacidosis diabética la interacción del deficit de insulina trae como consecuencia un aumento de hormonas asociadas al - Stress secundarias a procesos infecciosos o a depleción de volumen, - que da lugar al aumento de la cetogénesis y alteración en el aclaramiento de cuerpos cetonicos, lo cual conduce al acumulo de cuerpos - cetonicos en la circulación. Cuadro No. 1

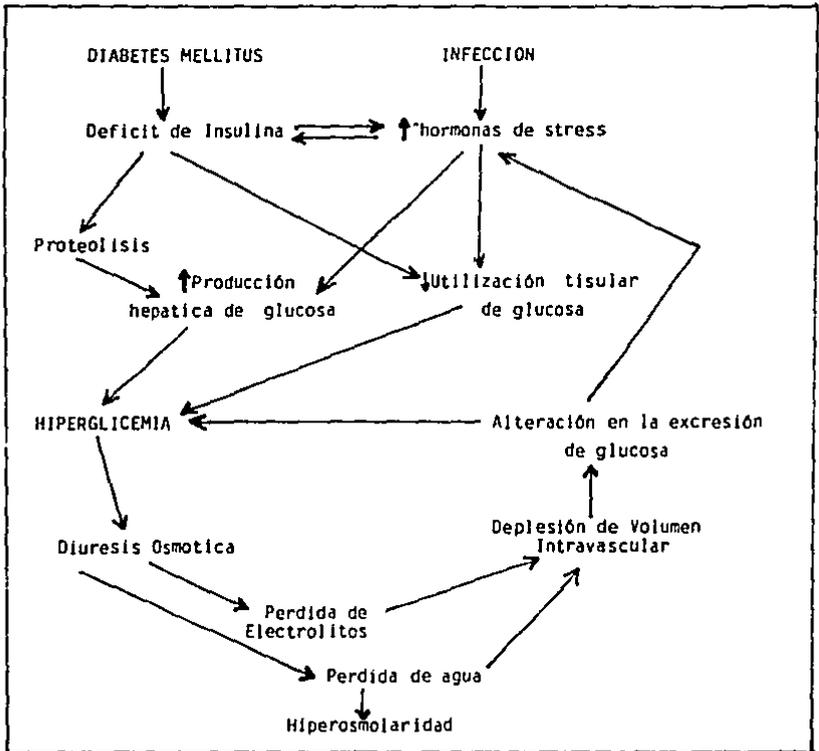
CUADRO No 1 Infección y Cetoacidosis.



FISIOPATOLOGIA DE INFECCION E HIPERGLICEMIA .

La combinación del déficit de insulina y el aumento de las hormonas asociadas al Stress secundario a proceso infeccioso agudo, da lugar a hiperglicemia, diuresis osmótica ,hiperosmolaridad y depleción de volumen . Esta alteración completa el ciclo, al afectar la expresión de - glucosa y estimular la liberación de otras hormonas asociadas al Stress. Cuadro No 2 .

CUADRO No 2 Infección e Hiperglicemia.



LOCALIZACION DE LAS INFECCIONES EN EL DIABETICO

OTITIS EXTERNA MALIGNA

De acuerdo a los estudios de Chlandier y Zaky en 1976 y 1977, la otitis externa maligna ocurre exclusivamente en el paciente diabético senil. Los datos clínicos del paciente son: dolor persistente del oído y drenaje espontáneo, después del manejo conservador los signos de infección están ausentes tales como fiebre y leucocitosis, observándose en el conducto auditivo un pólipo de tejido granulomatoso que se extiende al cartilago y hueso en un 90% de los casos. La parálisis del nervio facial se ve en el 50% de los pacientes; cuando hay parálisis de otros nervios craneales indica extensión a otros huesos del cráneo, la meningitis y la trombosis del seno sigmoideo son raras. La radiografías de mastoides son normales, y el diagnóstico es fundamentalmente clínico.

La pseudomona aeruginosa es el organismo infectante más común, el estafilococo y otros organismos Gram- están presentes en el 15%, sin embargo la pseudomona aeruginosa no siempre desencadena una otitis externa maligna. En cuanto al tratamiento, cerca de la mitad de los casos requieren debridamiento quirúrgico y por lo menos 6 semanas de tratamiento mixto con aminoglucósido y una penicilina del grupo de las carbenicilinas. El 50% de los pacientes fallecen y el 50% restante de los que sobreviven presentan parálisis del facial. La predisposición del paciente diabético a ésta infección aún no está aclarada.

MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

Es una infección causada por la familia de las mucoraceas. Meyer en 1973 y Leher en 1980 concluyeron que ocurre principalmente en pacientes diabéticos tipo I pobremente controlados y con cuadros de cetoacidosis, con últimos reportes de Larkin en 1984 y Flood en 1985.

El cuadro clínico es característico, los pacientes presentan en forma súbita dolor periorbital o perinasal edema ocular y lagrimeo, siguiendo las alteraciones neurológicas, con parálisis de los nervios II-V, convulsiones, hemiparesias y coma, así como otras manifestaciones de meningoencefalitis lo cual es el resultado de una trombosis vascular o extensión de la infección a través de la órbita y placa cribiforme hacia las meninges y el cerebro, -síndrome de mucormicosis rinocerebral-. La mortalidad es alta 90%. De acuerdo a Pillsbury en 1977 y Marchevskey en 1980, el tratamiento es con anfotericina B que ha reducido la mortalidad de 15 a 60% encontrando secuelas en la mayoría de los casos.

TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis fue uno de los problemas más serios en los pacientes diabéticos en la época de los 20's siendo 3 a 16 veces más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos; cerca del 50% se presentaba con enfermedad avanzada. Subsecuentemente la tuberculosis pulmonar (TBP) ha sido menos problemática, encontrándose con menor frecuencia que en la época referida sin que se tenga reporte actualizado. Sin embargo la diabetes puede predisponer a la reactivación de la TBP. En un estudio de Edsell y cols., en

1970, el 8% de 145 pacientes de reactivación de TBP tenían diabetes, seguidos solamente del 26% que ocurrió en el alcoholismo severo. En cuanto al tratamiento es igual de efectivo en el paciente diabético como en el que no lo es.

Existen factores por los que la prevalencia de la TBP ha disminuido, destacando los programas de quimioprofilaxis que son cortos y disminuyen la frecuencia de actividad y avance de la enfermedad.

NEUMONIA BACTERIANA

Es una importante infección en el paciente diabético, causada por organismos Gram positivos y negativos, Beigelman y cols., en 1971 encontraron que la neumonía contribuye en un 25% en los casos fatales de cetoacidosis. En cuanto al microorganismo encontrado Tillotson en 1967 encontró E. coli en el 69% de los casos, Casey en 1983 encontró más frecuentemente klebsiella y estafilococo. La severidad de las neumonías por neumococo ha provocado debates en cuanto al uso de la vacunación.

COLECISTITIS ENFISEMATOSA

Es una infección mixta causada por germenos aerobios y anaerobios caracterizándose por radiografías con presencia de gas alrededor de la vesícula biliar. Aunque la colecistitis enfisematosa difiere en la severidad con la colecistitis aguda el cuadro clínico es similar. Shimada en 1977 efectuó cultivos de la bilis siendo positivos en el 50-90% de los casos, clostridium se presentó en el 25-50%, el resto fue

pseudomona, E. coli, estafilococo. El tratamiento requiere temprana colestectomía y terapia con antimicrobianos de amplio espectro, aún así la mortalidad es alta. En la patogénesis se involucra la insuficiencia arterial que es frecuente en el diabético.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

El incremento en la incidencia de las infecciones del tracto urinario se han demostrado en estudios clínicos y postmortem concluyéndose que es una manifestación del cateterismo regular y/o pobre vaciamiento de la vejiga neurogénica. Se ha demostrado que la mujer diabética adulta tiene una alta incidencia de bacteriuria en relación con la no diabética, siendo 2-4 veces más alta. Sin embargo otros estudios controlados muestran una frecuencia igual en ambos grupos de pacientes.

Aunque la mayoría de las infecciones del tracto urinario en el paciente diabético son asintomáticas la diabetes puede predisponer a infecciones más severas. Un estudio de Forland y colaboradores en 1977 usando técnicas para localizar sitios de infección, demostraron que el tracto urinario superior se involucra en el 80% de los pacientes diabéticos con infección urinaria asintomática.

Además de las infecciones del tracto urinario superior se han observado otro tipo de complicaciones que son frecuentes en el paciente con diabetes mellitus tales como :

- a) Pielonefritis enfisematosa: En una infección necrotizante, que se caracteriza por producción de gas alrededor del riñón. En el 70% de los casos reportados pertenecen al paciente diabético. *E. coli* causa cerca del 50% de los casos y el resto por bacilos Gram negativos. El tratamiento es con manejo enérgico ya que la sobrevida es mayor en relación a la terapia simple, recomendándose la cirugía en pacientes sin respuesta adecuada al manejo antimicrobiano.
- b) Necrosis papilar: Es otra de las complicaciones. De los casos reportados el 50% son diabéticos y en estudios de autopsias se ha demostrado que es 5 veces más frecuente que en los pacientes no diabéticos. El 15% de los casos cursa con insuficiencia renal, el diagnóstico es fundamentalmente clínico o bien con un pielograma ascendente, en donde se encuentra dilatación de los cálices, irregularidad de las papilas y extensión del medio de contraste dentro del parénquima renal. El organismo aislado es *E. coli* u otros organismos entéricos.
- c) Absceso perinefrítico: La diabetes está presente en una tercera parte de los pacientes que presentan esta complicación. La presentación clínica es similar a la de la pielonefritis, en la mitad de los casos se palpa una masa en abdomen o en los flancos, también se puede sospechar con la persistencia de la fiebre después de 4 días de tratamiento antimicrobiano. La urografía excretora es anormal en el 80% de los casos sin ser específicas las anomalías; es la TAC de abdomen o bien el ultrasonido los que establecen el diagnóstico. Frecuentemente no aísla *E. coli*, el estafilococo causa solamente el 10%. El tratamiento requiere drenaje quirúrgico.

gico junto con antimicrobianos específicos, la mortalidad es del 20% aproximadamente.

Los pacientes diabéticos también están predispuestos a las infecciones por hongos a nivel del tracto urinario destacando torulopsis glabrata y Candida albicans. Las infecciones a nivel urinario no pueden diferenciarse clínicamente, en cuanto a los cultivos se menciona que más de 100,000 colonias es igual a infección bacteriana, contra 10,000 colonias que es indicativo de infección por Candida. En cuanto al tratamiento se ha usado el miconazol con resultados favorables en infecciones severas. La duración del tratamiento aún no está bien definida.

INFECCION DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Farrer y cols., en 1960 observaron que las infecciones en la piel son ocasionadas por estafilococo y se asocia frecuentemente con los pacientes diabéticos pobremente controlados. Contrariamente un estudio epidemiológico de Welborn y cols., en 1968, que abarcaba pacientes con intolerancia a la glucosa no encontró incremento en las infecciones de la piel, una posible explicación es que éste último identifica una población con una forma menos severa de diabetes y la incidencia de la infección por lo tanto es aproximada a una población no diabética por lo que si es necesario tener un buen control de la glicemia y dar en un determinado momento un tratamiento específico antimicrobiano.

CELULITIS NECROTIZANTE

Es una infección causada por varios organismos, caracterizada por necrosis de la piel y tejido celular subcutáneo

(fascitis) o músculos (celulitis) el 25% de los pacientes son diabéticos, típicamente en obesos y de edad media no insulino dependientes, los miembros inferiores y el periné son los sitios más afectados. De acuerdo al estudio de Stone y colaboradores en 1972 el tratamiento requiere antibióticos específicos para los organismos identificados (que pueden ser clostridium o enterobacteraceas) y debridación de tejido necrosado; aún después de haberse instalado las medidas de tratamiento la mortalidad es alta. La insuficiencia vascular y la hipoxemia secundaria a la microangiopatía son condiciones favorables.

ENFERMEDAD PERIDONTAL.

Después de varias discrepancias un estudio convincente ha confirmado que la enfermedad peridontal es más común en el diabético y parece ser al pobre control de la glicemia la moniliasis oral parece ser lo más comúnmente encontrado aunque no está bien documentado, es ciertamente una presentación del nuevo paciente diabético.

BACTEREMIAS

Las infecciones en los diabéticos son más severas que en los no diabéticos y esto predispone a presentar sepsis con más frecuencia por gram negativos, existiendo varios estudios a este respecto, observando la sepsis por gram negativos en un 10 a 20% de los pacientes con diabetes, reportes de sepsis nosocomiales son tres veces más frecuentes; la tasa de mortalidad es de 13% para los diabéticos y 20% para los no diabéticos, sin embargo la mortalidad en otros reportes es más baja..

Estudios más recientes, el de Charles S. y cols., en 1985 acerca de la incidencia de bacteremia y la mortalidad en los pacientes diabéticos y no diabéticos determinando que la incidencia de bacteremia fué significativamente incrementada en el paciente diabético comparado con el paciente no diabético. Los pacientes diabéticos con bacteremia no experimentaron exceso de mortalidad comparado con el paciente no diabético con bacteremia. Sin embargo por el incremento de la incidencia de bacteremia en el paciente diabético en esta población experimentó significativamente alta tasa de mortalidad comparado con el paciente no diabético. Por esta razón el manejo de la bacteremias en pacientes diabéticos proporciona un desafío clínico.

MATERIAL Y METODOS.

Se llevó a cabo una revisión del expediente clínico conforme a la lista de ingresos y egresos del servicio de medicina interna del HCNCN en el lapso de enero a diciembre de 1986 con el diagnóstico de diabetes mellitus descontrolada o bien descompensada.

Efectuándose una revisión analítica del expediente clínico en el cual se valoró sexo, edad, sitios de infección cultivos, valores de glucemia al momento de su ingreso, tipo de diabetes, evolución posterior al tratamiento instaurado así como el tiempo de evolución de la diabetes en cada paciente.

Habiéndose excluido del estudio a todos los pacientes que aparte de infección presentaban otro tipo de patología que condicionara compromiso inmunológico como: nefropatía diabética en fase terminal, enfermedad hematológica, uso de drogas inmunosupresoras, enfermedades oncológicas y hepatopatías.

Se efectuó un análisis general de las variables previamente descritas valorando porcentajes con correlación en las gráficas.

RESULTADOS

Los resultados fueron conforme a un estudio retrospectivo, analítico y transversal obteniéndose los siguientes datos.

Se analizaron 74 expedientes de pacientes ingresados, de los cuales el 73% presentaban diabetes e infección, - (54 pacientes) y 27% no presentaban proceso infeccioso o bien presentaban otra patología que descontrolara metabólicamente al paciente (20 pacientes). Gráfica I

Los pacientes infectados y con diabetes tenían un rango de edad de 20 - 92 años con promedio de 58.9 años y cifras de glucosa de 117 - 912 mg/dl con un promedio de 412 mg/dl.

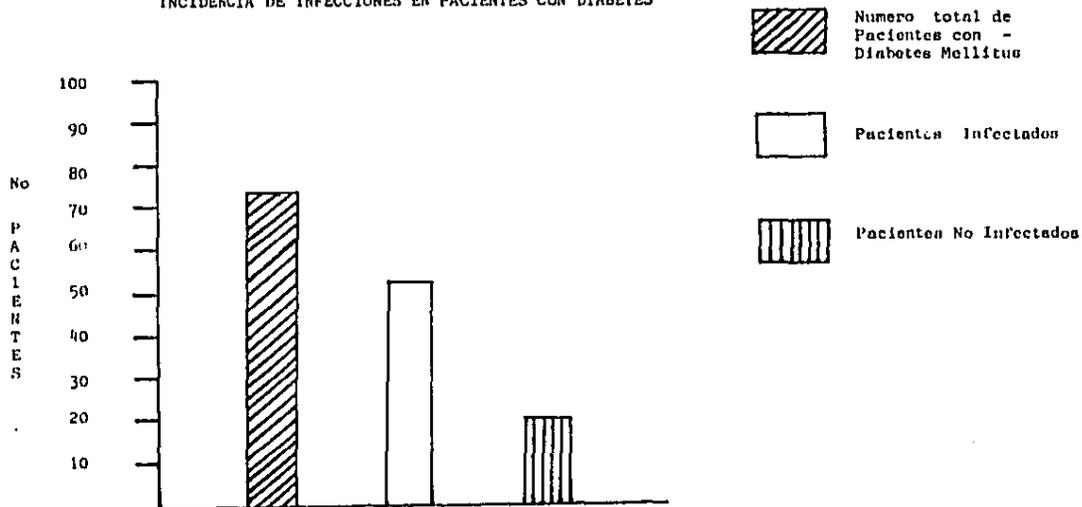
En cuanto al predominio de sexo fue mayor en el sexo femenino en un 68.5% (37 pacientes) contra un 31.5% del sexo masculino (17 pacientes). Gráfica II

El tipo de diabetes que predominó fue el tipo II en un 87.5% (48 pacientes), el tipo I en un 9.5% (5 pacientes) y la secundaria en un 3% (1 paciente). Gráfica III

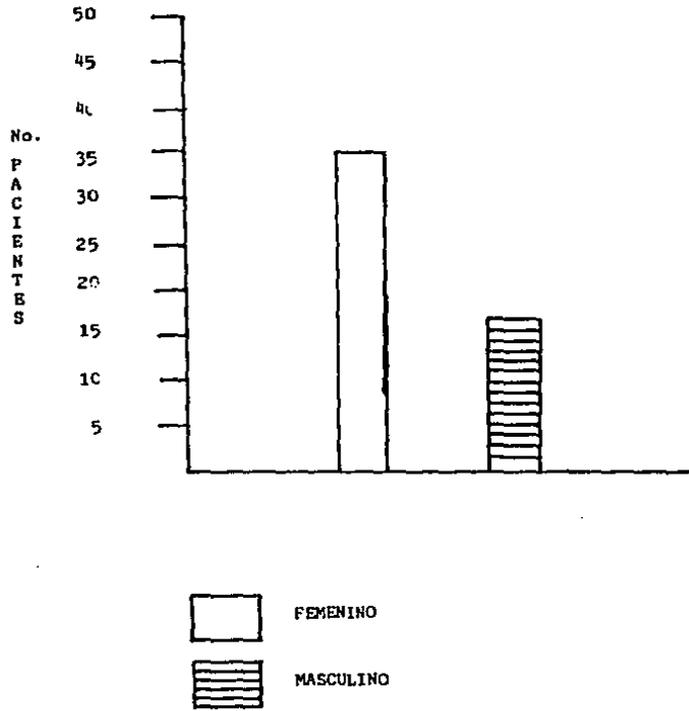
El sitio predominante de infección en el paciente diabético fue a nivel de vías urinarias en un 57.4% (31 pacientes), seguido de infección de las vías respiratorias en un 20.3% (9 pacientes), infecciones de piel y tejidos

GRAFICA No. 1

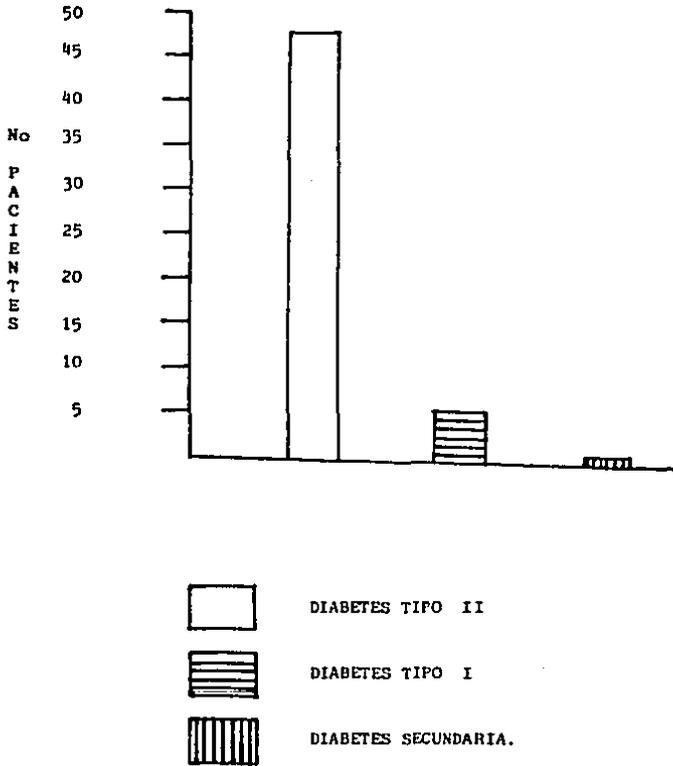
INCIDENCIA DE INFECCIONES EN PACIENTES CON DIABETES



GRAFICA No. II
FRECUENCIA DEL SEXO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS



GRAFICA No. III
TIPO DE DIABETES EN EL PACIENTE INFECTADO



blandos en 14.8% (8 pacientes) y procesos infecciosos en más de 2 sitios 7.4% (4 pacientes). Gráfica IV.

En cuanto a los microorganismos cultivados en los diferentes sitios de infección: a nivel de vías urinarias el 41.9% fueron positivos para E. coli (13 cultivos), 16.8% para Candida albicans (5 cultivos), 6.4% Klebsiella (2 cultivos), 3.2% estafilococo (1 cultivo) y el 32.2% los cultivos fueron negativos (10 cultivos). Gráfica V

A nivel de vías respiratorias se cultivaron diferentes microorganismos como fueron estreptococo, klebsiella y E. coli (un cultivo par cada uno), el resto de los cultivos fueron negativos (4 cultivos). Se encontraron 2 BAARes positivos.

En tejidos blandos de los cultivos positivos predominó el estafilococo (dos cultivos).

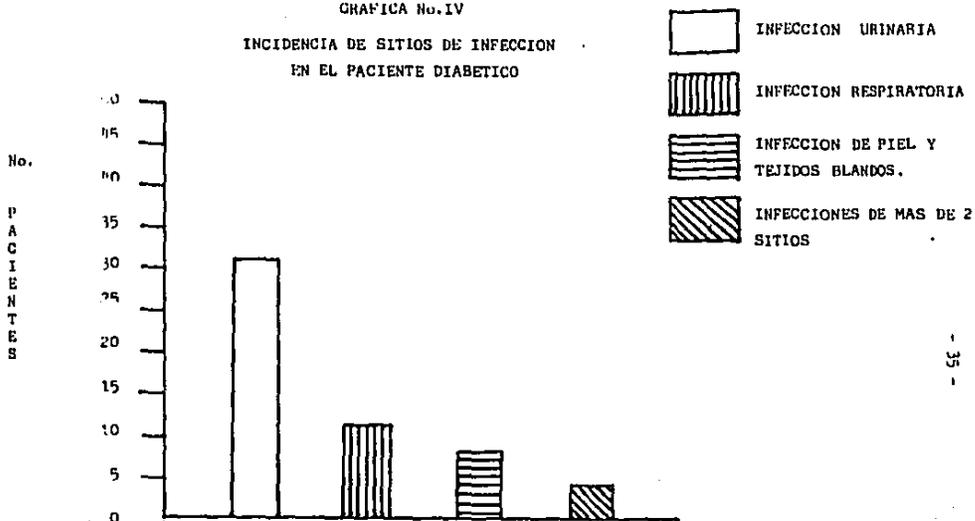
En los procesos infecciosos con más de dos sitios se cultivaron estafilococo, E. coli, klebsiella y algunas muestras fueron negativas.

De acuerdo a la evolución de la diabetes mellitus:

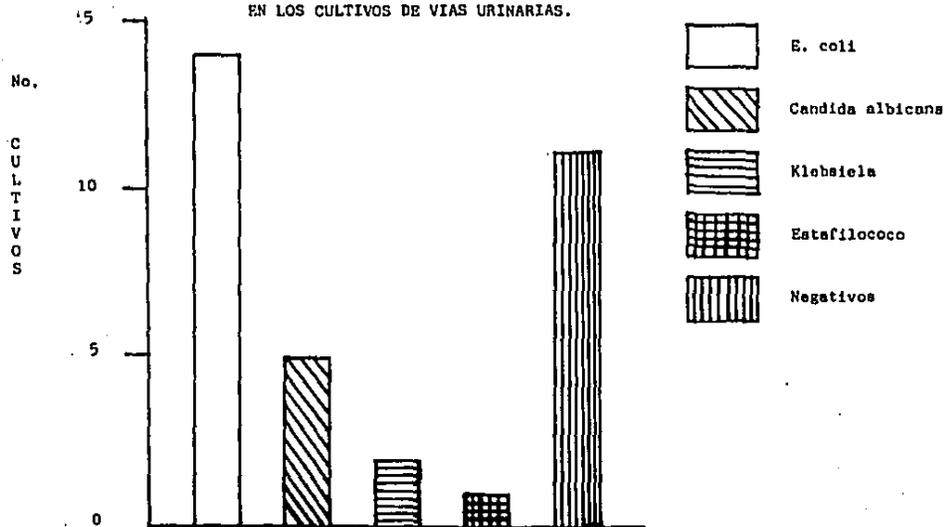
0 - 5 años 27.6% (16 pacientes), 6 a 10 años 24% (13 pacientes), 11 a 15 años 22.2% (12 pacientes), 16 a 20 años 20.3% (11 pacientes), y más de 20 años 3.7% (2 pacientes). Gráfica VI.

La evolución de los pacientes con diabetes mellitus fue satisfactoria en la mayoría de los pacientes con proceso infeccioso, 90% (49 pacientes) contra 10 % de pacientes que no respondieron al tratamiento ya sea complicándose con otro problema o bien que el mismo proceso infeccioso los haya llevado a la muerte (5 pacientes).

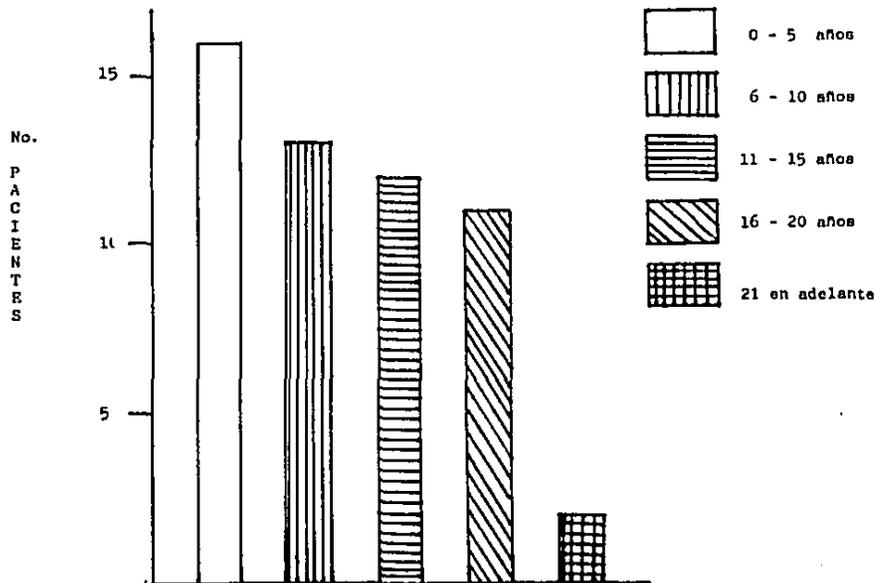
GRAFICA No. IV
INCIDENCIA DE SITIOS DE INFECCION
EN EL PACIENTE DIABETICO



GRAFICA No. V
FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS ENCONTRADOS
EN LOS CULTIVOS DE VIAS URINARIAS.

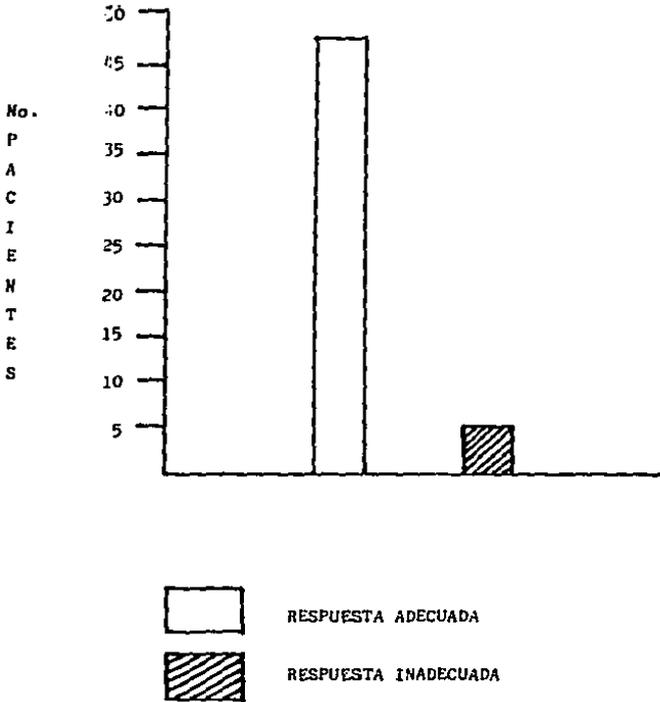


GRAFICA No. VI



TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS
EN LOS PACIENTES INFECTADOS

GRAFICA No. VII
PACIENTES CON RESPUESTA ADECUADA E INADECUADA
AL MANEJO DE SU DIABETES E INFECCION



COMENTARIO

La tendencia de los pacientes con diabetes mellitus a desarrollar una variedad de infecciones es debida a diferentes factores en las defensas del huésped tales como: alteración en la adhesividad del neutrófilo (opsonización), en la quimiotaxis, fagocitosis y destrucción intracelular bacteriana, así como trastornos neurovasculares. Todas estas alteraciones han sido confirmadas tanto en estudios experimentales como en pacientes diabéticos descontrolados, habiendo una correlación directa con el control inadecuado de la diabetes mellitus, ya que una vez corregida la hiperglucemia, la hiperosmolaridad o el estado cetoacidótico, dichas alteraciones vuelven a la normalidad.

En el presente estudio se demuestra la alta frecuencia de diabetes e infección en los pacientes hospitalizados, siendo predominante en los diabéticos tipo II, así como una alta frecuencia en los pacientes del sexo femenino. Estudios acerca de la frecuencia de las infecciones en el paciente diabético han demostrado que ésta es elevada, atribuyéndose a los factores previamente referidos.

En relación a los sitios más frecuentes de infección-estos están representados a nivel de vías urinarias, siendo el microorganismo más involucrado la *E. coli*. Se han señalado como factores predisponentes la disfunción de la vejiga como resultado de neuropatía, las manipulaciones urológicas y finalmente altas concentraciones de glucosa en orina que disminuyen la función fagocitaria del leucocito. La combinación de estos factores es muy probablemente la explicación en el incremento de las infecciones a nivel del tracto urina-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

rio.

Otros sitios de participación infecciosa observados en el estudio son las vías respiratorias, tejidos blandos con cultivos positivos no significativos, aunque desde el punto de vista clínico la respuesta fue satisfactoria cuando se orientó el tratamiento a dichos sitios.

Es importante señalar que los dos BAARes positivos correspondían a pacientes con TBP avanzada (clínicoradiológico) además de que un paciente curado con cuadro de cetonacidosis, este último es de gran interés dada la gravedad que representa la asociación de diabetes mellitus y TBP. Aunque en menor frecuencia la asociación de diabetes con 2 o más focos infecciosos es de trascendencia clínica por la alta probabilidad de complicación séptica.

También se analizó presencia de infecciones en relación al tiempo de evolución de la diabetes habiéndose corroborado una predominancia dentro de los primeros 5 años de diagnóstico. La frecuencia fue menor después de los 20 años de evolución. No se incluyeron pacientes con otro tipo de patología que comprometiera el sistema inmune, situación bien frecuente en el paciente diabético de larga evolución.

Las complicaciones consecutivas a la asociación de diabetes e infección fueron mínimas, esto probablemente a que en los últimos años ha mejorado considerablemente la terapia antimicrobiana, así como un mejor control del estado metabólico del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BAGDADE J. FOOT.
Impaired leucocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *DIABETES* 1978 27 839.
- 2.- CHARLES M. NOLAN.
Further characterization of impaired bactericidal function...
DIABETES 1974 23 9.
- 3.- CHARLES S. BRYAN.
Bacteremia in diabetic patients.
DIABETES CARE 1965 8 244.
- 4.- DAVIDSON SWDEN ET AL.
Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics.
J. CLIN.PATHOLOGY 1978 37 783
- 5.- Editorial
Pneumococcus infection in diabetes mellitus.
J.A.M.A. 1960 203 2301
- 6.- FORLAND M. ET AL.
Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus
J.A.M.A. 1977 238 1924
- 7.- HARRE L. ET AL. .
Neutrophils in human diabetes
New Engl. J. Med. 1987, 317:687.
- 8.- JAMES S. TAN ET. AL.
Neutrophil Dysfunction in diabetes mellitus.
Journal Lab. Clinical Med. 1975. 85:26.
- 9.- JOSEPH WHEAT.
Infection and Diabetes Mellitus
Diabetes Care. 1980, 3:187.

- 10.- KATHLEEN L. NIELSON ET. AL.
Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients.
The American J. Med. Sciences. 1972, 263: 451
- 11.- LARKIN J. ET. AL.
Diabetes mellitus and Infection.
Postgraduate Medical Journal. 1985, 61: 233.
- 12.- MAXWELL, DOUGLAS.
Principles and practice of infectious diseases.
Wiley Medical 1985 2a. ed.: 57
- 13.- MARVIN FORLAND ET. AL.
The treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. Diabetes Care. 1985, 8: 499
- 14.- MAXWELL M WINDHORE
Clinical Hematology.
Lea and Febiger Philadelphia. 1981, 8ava. ed. : 192.
- 15.- MICHAEL H. GRIBED
Infection in the abnormal Host
York Medical 1980, Vol I-II, Cap. 2y 21.
- 16.- MOLENAAR, PALMEO ET. AL.
Leukocyte chemotaxis in Diabetic patient and their Nondiabetic First-degree relatives.
Diabetes. 1976, 25 (suppl. 2): 880.
- 17.- MONT AG ET AL
Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus
New England Journal of Medicine 1971, 281: 621.
- 18.- CUI, B.S. ET. AL.
Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus.
Postgraduate Medical Journal. 1974, 50: 497.
- 19.- PURNENDU, SEN ET. AL.
Infectious complications in elderly diabetic patient.
Geriatrics. 1983, 38: 63.

- 20.- RAYFIELD, E.J. ET. AL.
Effects of acute euktoxaemia in gluoregulation in normal and diabetic subjects. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 1977, 45: 513.
- 21.- RAYFIELD E.J. ET. AL.
Impaired carbohydrate metabolism during a mild viral illness. *New England Journal of Medicine*. 1973, 289: 618.
- 22.- RAYFIELD E. J. ET. AL.
Infection and diabetes the case for glucose control. *American Journal of Medicine*. 1962, 72: 439.
- 23.- WILLIAM R.H.
Tratado de Endocrinología.
Interamericana. 1964. 6a. ed. : 875
- 24.- ROSSON, MC
A new look of diabetes and infection.
American Journal of Surgery. 1970, 120: 681.
- 25.- SMITH THIER
Fisiopatología, principios biológicos de la enfermedad.
Panamericana, 1963: 336.
- 26.- SAVIN J.
Bacterial Infections in diabetes mellitus.
British Journal of dermatology, 1974, 91: 481.
- 27.- SAUER J. TODD ET. AL.
Bacteriuria and autonomic nerve function in diabetic women.
Diabetes Care. 1966, 9: 460.