

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“Asociación entre el desarrollo de complicaciones asociadas a sepsis y el uso
de estatinas: Estudio de Casos y Controles”**

TESIS QUE PRESENTA

DR. JULIO ALBERTO DÍAZ RAMOS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

TUTOR DE TESIS: DR. JUAN M.A. GARCÍA LARA

ASESOR METODOLÓGICO: DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES

MÉXICO D.F. AGOSTO 2011



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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

INCMNSZ

DR. EMILIO JOSÉ GARCÍA MAYO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GERIATRÍA

INCMNSZ

DR. JUAN M.A. GARCÍA LARA

TUTOR DE TESIS

INCMNSZ

AGRADECIMIENTO

“Por Aurea y Alejandra”

“A la Claudia y a Hugo”

“A mis grandes amigos”

Por acompañarme siempre en este largo y sinuoso camino.

ÍNDICE	PÀGINAS
Portada	1
Hoja de Firmas	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	5
1. Antecedentes	6
2. Planteamiento del problema	13
3. Justificación	15
4. Objetivos	16
5. Metodología	17
6. Aspectos éticos	22
7. Resultados	23
8. Análisis y discusión	25
9. Conclusiones	34
10. Referencias	36
11. Tablas y anexos	49

Resumen

INTRODUCCIÓN: El riesgo de presentar complicaciones debidas a sepsis aumenta en la vejez. Existe una base biológica sustentable en las estatinas a la que se le atribuye un efecto protector. Esto explica por qué los usuarios de estatina presentan complicaciones de sepsis con menor frecuencia. No se ha estudiado a los síndromes geriátricos como confusores de desenlace en sepsis.

OBJETIVO: Investigar si existe una asociación entre el desarrollo de complicaciones de sepsis (choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte) y el consumo de estatinas en la población geriátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de Casos y controles anidado en una cohorte de pacientes del INCMNSZ. Cada caso se pareo 1:1 en base a edad (± 2 años) género, sitio de infección e índice de comorbilidad de Charlson (± 2). Los criterios de complicaciones asociadas a sepsis son como los define la ACCP/SCCM. Se realizó comparación bivariada entre los casos y controles de las variables principales involucradas. La asociación entre la aparición de complicaciones asociadas a sepsis y uso de estatinas se describe mediante OR. Para investigar el efecto de la evaluación geriátrica sobre la probable asociación se crearon modelos de regresión logística condicional.

RESULTADOS: Encontramos 104 casos con sus respectivos controles. La edad fue 78.49 años. El 55.7% fueron mujeres. Se encontró una asociación significativa entre el uso de estatina en pacientes ancianos y una reducción en la probabilidad de presentar complicaciones asociadas a sepsis (OR 0.27, 95%, 0.14-0.52, $p < 0,0001$). La inclusión de las escalas de evaluación geriátrica no modificó sustancialmente la magnitud de la asociación encontrada.

CONCLUSIONES: La asociación entre el uso de estatina y la aparición de complicaciones asociadas a sepsis mantuvo significancia estadística después de ajustar los modelos por las escalas de evaluación geriátrica. Dado los resultados, el uso de estatina como estrategia de intervención en presencia de sepsis merece una evaluación más profunda.

Antecedentes

Las enfermedades infecciosas son una causa común de morbimortalidad en la población geriátrica. Por ejemplo, en los Estados Unidos se reportó una tasa de sepsis aproximada de 2500/100000 en personas mayores de 85 años^{1,2}, siendo las más ancianas las que mayor riesgo presentaron de desarrollar sepsis y bacteremia en comparación con los jóvenes.³ Según el estudio realizado por Martin et al¹, los pacientes mayores de 65 años tuvieron 13 veces más riesgo de tener un episodio de sepsis durante los 24 años del estudio (RR 13.1, IC 95% 13,6-13,6) en comparación con los jóvenes. Otros estudios han documentado que la incidencia de sepsis ha incrementado en un 20% aproximadamente desde 1979 al 2002 (11.5% en promedio de incremento por año), siendo la población geriátrica la más afectada.⁴ En un estudio multicéntrico realizado por Buisson et al, se documentó que el 26% desarrollaron sepsis severa y el 15% choque séptico.⁵

No solo se ha evidenciado que la incidencia de sepsis o septicemia ha aumentado considerablemente en el transcurso de los años, también que con el transcurso de la sobrevivencia de una persona, el tipo de infección y agente etiológico cambia. Los ancianos en comparación con los jóvenes presentan con mayor frecuencia infecciones por organismos Gram-negativos. En el estudio realizado por Martin et al,¹ los pacientes mayores de 65 años que presentaron sepsis severa tuvieron en comparación con su contraparte joven un 1.31 RR de presentar infección por organismos Gram-negativos. En un estudio comunitario que estudio aproximadamente a 25745 personas, de 1997 al 2000, el patógeno más frecuentemente aislado de bacteremias en ancianos fue la *Escherichia coli*, lo que cambia en comparación con la contraparte joven, más frecuentemente afectada por *Staphylococcus aureus*. En este estudio no se documentó cambio en la proporción

de bacteremias intrahospitalarias en la cual el *S. aureus* sigue siendo el más común tanto en jóvenes como en ancianos, sin embargo, los pacientes con edades más avanzadas presentaron más frecuentemente infección por *S. aureus* meticilino-resistente, empeorando esto su pronóstico⁶.

Estos cambios relacionados con la edad con respecto a la flora de las bacteremias encontradas en la sepsis son en parte resultados de la diferencia en los sitios de infección que presentan más frecuentemente los ancianos. Para documentar lo anterior, los pacientes de edad avanzada desarrollan típicamente infecciones del tracto urinario, generalmente por organismos Gram-negativos, lo que explica la alta frecuencia de estos microorganismos en sangre.⁷ Otro factor que contribuye además de las infecciones de vías urinarias a los cambios en la microbiología de la sepsis asociada a la edad es la alta tasa de infecciones respiratorias. Martin et al encontraron que incluso en infecciones respiratorias, los pacientes ancianos tienen frecuencias más elevadas de bacteremias por microorganismos Gram-negativos, esto comparado con los jóvenes en donde los Gram-positivos son más frecuentes. Esto sugiere que los ancianos están más expuestos a patógenos Gram-negativos más frecuentemente o que son más susceptibles a infecciones por estos, lo cual puede deberse a alteraciones inmunes asociadas al envejecimiento.¹

Se han descrito varios factores de riesgo en los ancianos para el desarrollo de infecciones, como son el estar sometidos a procedimientos invasivos, institucionalización, comorbilidades, inmunosenescencia, desnutrición y pobre estado funcional. Suelen encontrarse al ingreso del hospital con peores resultados en las escalas de comorbilidad.⁸ Por ejemplo, en el estudio PROWESS se evidenció que los pacientes mayores de 75 años en sepsis tuvieron más frecuentemente el antecedente de enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

cáncer y antecedente de cirugía, lo cual mostró diferencia al compararlo con su contraparte joven.⁹ Otros estudios han encontrado que el antecedente de instrumentación con catéteres (sonda urinaria, catéteres venosos centrales, etc.) confiere un riesgo elevado para desarrollar infecciones, tanto hospitalarios como en la comunidad.¹⁰

Otro factor que contribuye es la alta colonización por bacterias Gram negativas que desencadenan sepsis y bacteremias. Los pacientes institucionalizados y los hospitalizados principalmente suelen colonizarse por bacilos Gram negativos, siendo los que tienen un pobre estado funcional los que más frecuentemente se asocian a este microorganismo.¹¹

Un aspecto importante a considerar en el desarrollo de bacteremias en los ancianos es el riesgo elevado de desarrollar sus complicaciones, principalmente sepsis severa o choque séptico. De estos, los pacientes ancianos con infecciones abdominales, del tracto respiratorio y en sistema nervioso central son los que principalmente se ven afectados. El papel de las infecciones de vías urinarias es aun controversial, ya que existen estudios en los cuales no se presentan tantas complicaciones de la sepsis asociada a este lugar como foco de infección.¹²

Es común encontrar que los pacientes ancianos que desarrollan complicaciones asociadas a la sepsis ingresan más frecuentemente a las unidades de cuidados críticos cuando se comparan contra jóvenes.

Con la finalidad de homogeneizar los términos y contribuir a la mejor categorización de los pacientes que desarrollan infecciones, la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine han desarrollado los criterios de clasificación de la sepsis, bacteremia y enfermedades asociadas.¹³

Definiciones ACCP/SCCM

Término	Definición
Infección	Proceso patológico causado por la invasión de un tejido, fluido o cavidad normalmente estéril por un patógeno o un microorganismo potencialmente patogénico.
Bacteremia	Presencia de bacterias en sangre.
SIRS	Respuesta inflamatoria generalizada manifestada por al menos dos de las siguientes: (1) temperatura mayor de 38°C o menos de 36°C, (2) frecuencia cardiaca >90 latidos/minuto, (3) frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto con una PaCO ₂ <32mmHg, y (4) cuenta leucocitaria >12,000/mm ³ o < 4000/mm ³ o >10% de formas inmaduras (bandas).
Sepsis	SRIS e infección documentada o sospechada
Sepsis severa	Sepsis complicada con disfunción orgánica
Choque séptico	Sepsis complicada con hipotensión (TAS<90 mm Hg o TAM< 60 mm Hg) después de un adecuado aporte de líquidos
Falla orgánica múltiple	Enfermedad que involucra más de un órgano vital como el corazón, pulmón, riñón, hígado

Se han identificado claramente cambios que se suceden con el envejecimiento en el sistema inmunológico que contribuye importantemente a la incrementada susceptibilidad de los ancianos a desarrollar infecciones.¹⁴ La inmunidad adaptativa se altera importantemente conforme una persona se vuelve más anciana, tal y como se observa en la respuesta inmune mediada por células, la cual esta disminuida notablemente, al igual que la actividad humoral.¹⁵ Un aspecto interesante en los ancianos es la actividad de las citocinas y la red de señales que se desencadenan tras su acción; dependiendo del tipo de citosina que se estudie será si su actividad aumenta o disminuye, dependiendo de la función de esta será la respuesta clínica observada, que generalmente en los ancianos se manifiesta con una elevada susceptibilidad a infecciones como se comentó anteriormente.¹⁶ Por ejemplo, se sabe que en comparación contra los jóvenes, los ancianos tienen mayor actividad del factor de necrosis tumoral α e interleucina 6 cuando se encuentran en sepsis. Estas últimas citocinas y otras que se generan en respuesta al estímulo tóxico del microorganismo, activan a los leucocitos y promueven la adherencia de estos al endotelio, lo cual promueve daño de la pared vascular.¹⁷ Aunado a esto, los factores tisulares, expresados principalmente en las células inmunes activas (principalmente macrófagos) y en las células del endotelio, son capaces de activar la cascada de coagulación lo que finalmente ocasiona trombosis, disminución de flujo capilar y menor entrega de oxígeno al tejido. Este estado protrombótico contribuye sustancialmente a que los pacientes ancianos desarrollen más frecuentemente sepsis y sus complicaciones (choque séptico, falla orgánica múltiple).¹⁸

Debido a la alta mortalidad que se genera si un proceso infeccioso no se trata adecuadamente, se crearon las guías de manejo para sepsis, las cuales no solamente se centran el manejo del proceso infeccioso; con la finalidad de disminuir

el riesgo de desarrollar las complicaciones de estas se agregan al manejo infeccioso un adecuado control de la tensión arterial (mediante la resucitación hídrica o uso de aminos), aporte adecuado de oxígeno, control metabólico estricto (electrolitos y glucosa), y uso de esteroides y hormonas tiroideas cuando se encuentra indicado.¹⁹ Los resultados de estas acciones para prevenir las complicaciones de la sepsis en los ancianos no han sido estudiadas en su totalidad. Al parecer, el desarrollo del protocolo descrito en tales guías mejoran la mortalidad a 28 días al igual que en el joven, sin embargo, cuestiones como el desarrollo de otras complicaciones asociadas a la hospitalización no han sido estudiadas (tales como desarrollo de úlceras, delirium, descondicionamiento, etc.).²⁰

Con miras a disminuir la incidencia de complicaciones asociadas se han intentado diversas acciones aun con pobres resultados. Dentro de estas acciones, surgió la asociación del uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) comúnmente llamados estatinas. Estos comenzaron a estudiarse ampliamente en relación a aterosclerosis y enfermedad inflamatoria del endotelio vascular, lo cual simula a la patogénesis de la sepsis. Antiguamente se atribuía la menor mortalidad de los pacientes que toman estos medicamentos únicamente a la disminución en el número de muertes de origen cardiovascular, sin embargo, el beneficio en cuanto a la modulación inflamatoria que ofrecen estos fármacos ha surgido como hipótesis complementaria a la disminución en la mortalidad de quienes usan estos fármacos.²¹

Las estatinas ejercen su efecto antiinflamatorio mediante la modificación de las interacciones leucocito-endotelio, alterando así la respuesta de los monocitos, macrófagos y células T. Se ha observado que también modulan las señales inflamatorias y la expresión de genes pro inflamatorio, reduciendo así quizá la

liberación de citocinas inflamatorias y reactantes de fase aguda. Aunado a lo anterior, las estatinas aportan un efecto antioxidante mediante varios mecanismos. Además, se ha observado que tienen un efecto antitrombótico mediante la modulación de la agregación plaquetaria, coagulación y fibrinólisis. Finalmente, son capaces de inhibir al complejo mayor de histocompatibilidad tipo II mediante la expresión del interferón gama, modificando así la actividad de las células T. Estas propiedades pleiotrópicas son los mecanismos responsables descritos en la actualidad del efecto benéfico de las estatinas observados en los ensayos clínicos de enfermedades inflamatorias o mediadas por inmunidad (ej. Artritis reumatoide o esclerosis múltiple). Lo anterior se logra aparentemente con el uso de cualquiera de los medicamentos esta familia de fármacos por lo menos entre 1 a 3 meses.²²

Los efectos descritos anteriormente fue lo que llevo a buscar el efecto de las estatinas sobre la prevención de la sepsis y sus complicaciones. Esto se ha estudiado en animales con resultados prometedores. En humanos los resultados son hasta el momento contradictorios. Las observaciones realizadas no ha encontrado una disminución en el riesgo de adquirir una infección en la comunidad y el uso de estatinas, sin embargo, los resultados prometedores se centran en desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis. El estudio observacional realizado por Martin et al,²³ documento un riesgo de 30% menos en cuanto al desarrollo de sepsis severa en aquellos que usaban estatinas comparados contra los no usuarios, sin afectarse la mortalidad intrahospitalaria. El estudio de Donnino et al, ²⁴el cual fe un análisis secundario de un estudio de cohorte observacional, documento disminución en la mortalidad cruda hospitalaria en aquellos que usaban estatinas previa hospitalización comparados contra los no usuarios. Existen otros estudios con resultados similares. Sin embargo, en el estudio realizado en población

asiática por Yang et al, el uso de estatinas previa hospitalización no evidencio disminución en la mortalidad a corto plazo ni asociada a sepsis.²⁵

En lo que respecta exclusivamente a población geriátrica, no se han realizado estudios buscando específicamente esta asociación. Los resultados comentados anteriormente si bien se han hecho en población general y con medias de edad elevadas (mayores de 60 años), la realización de un estudio con ajuste de comorbilidades propias de los ancianos (específicamente la evaluación clinimétrica geriátrica) es fundamental con miras a ajustar el análisis a estas variables confusoras que podrían influir en el efecto de las estatinas sobre el desarrollo de la sepsis y sus complicaciones.

Planteamiento del problema

El número de adultos mayores en el mundo ha aumentado constantemente. Este grupo de edad se volvió vulnerable a un gran número de comorbilidades, que -en caso de desarrollarlas- su morbilidad y mortalidad aumentan en comparación con el joven. Las infecciones son este ejemplo de morbilidad que suele afectar más comúnmente a los ancianos. Debido al envejecimiento inmunológico, la gente longeva es más susceptible a desarrollar infecciones, principalmente del aparato respiratorio y genito-urinario. Además, los microorganismos aislados de este grupo de pacientes son diferentes a comparación con el joven (bacterias Gram negativas) que hacen aún más mórbido su proceso patológico. No solamente la incidencia de infecciones aumenta en los ancianos, también lo hacen las complicaciones asociadas a estas (sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte). En comparación contra los jóvenes, la probabilidad de recuperación médica y funcional ante tales complicaciones disminuye sustancialmente. Ante tal situación,

se han creado medidas orientadas a disminuir la incidencia de aparición de complicaciones de la sepsis como son las guías de Surviving Sepsis Campaigne, con miras al tratamiento ante situaciones agudas. De manera preventiva crónica, estas no han sido estudiadas y su implementación debido a lo complejo de su desarrollo sería complicado. Existen estudios que han investigado medidas preventivas para disminuir la incidencia de infecciones con resultados poco concluyentes. En cuanto al desarrollo de las complicaciones asociadas a la sepsis y ante la observación de que en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que se encontraban ingiriendo estatinas tenían una menor incidencia de complicaciones asociadas a la sepsis, surgió una nueva línea de investigación que intenta demostrar el poder benéfico que este grupo de fármacos ejercen sobre el sistema inmune a través de la modulación inflamatoria sobre el endotelio vascular. Se han hecho estudios que demuestran estas teorías con bases biológicas plausibles, sin poderse demostrar en su totalidad en diferentes poblaciones. Si bien estos estudios tienen como medias de edad pacientes con más de 60 años en promedio, hasta nuestro conocimiento no hay un estudio conocido que integre además del uso de estatinas la evaluación clinimétrica geriátrica y su potencial efecto confusor en el desenlace de diversas enfermedades en los ancianos. Ante tal situación surge la pregunta

¿El consumo prolongado de estatinas en ancianos está asociado con el menor desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis (sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte) en comparación contra los que no los toman?

Justificación

Ante el aumento creciente de ancianos en la comunidad, se necesita implementar líneas de investigación con miras a disminuir la incidencia de complicaciones de las enfermedades más comunes en este grupo etario. Los ancianos se vuelven más susceptibles conforme su expectativa de vida a ciertas al desarrollo de ciertas enfermedades, principalmente las infecciosas. El desarrollo de sepsis y sus complicaciones es más común en los ancianos en comparación con los jóvenes, el riesgo de presentar complicaciones asociadas aumenta y las probabilidades de recuperación médica y funcional disminuyen. Ante tal situación, la implementación de todas aquellas medidas preventivas de sepsis y sus complicaciones está ampliamente justificada. La morbimortalidad que generan es una fuente importante de gastos, consumo de recursos en salud, calidad de vida del anciano, entre otros. Existe una base biológica sustentable a la cual poderle atribuir a las estatinas un poder benéfico en cuanto a la inmunomodulación que se ejerce mediante el proceso inflamatorio a nivel del endotelio, siendo esta la teoría de por qué aquellos pacientes que ingieren esta clase de medicamentos presentan una menor incidencia en comparación de quienes no las toman de la aparición de sepsis y sus complicaciones. Si bien los estudios con los que contamos hasta el momento que han intentado demostrar dicha asociación han encontrado resultados positivos (menor desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis), no se ha podido generalizar a todas las poblaciones. Específicamente en ancianos, no hay un estudio que haya incluido la evaluación clínicométrica geriátrica como confusor del desenlace. Esto es un aspecto importante en el estudio de los ancianos, ya que suelen incrementar el riesgo de desenlaces fatales. Por tal motivo, este trabajo de investigación fue encaminado a confirmar lo encontrado en otros estudios sobre el

efecto benéfico del consumo crónico de estatinas en un grupo de edad especialmente vulnerable al desarrollo de morbimortalidad. Los resultados encontrados en este estudio sustentan la creación de nuevas investigaciones con miras a implementar el uso de estatina de manera preventiva y disminuir con esto la morbimortalidad de los ancianos, ocasionando esto un menor consumo de recursos económicos y de salud.

Objetivos

Objetivo primario

Investigar si existe o no asociación entre el desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis y el antecedente de consumo crónico de estatinas.

Objetivo secundario

- A) Describir las características demográficas, médicas y clinimétricas de los ancianos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) que desarrollan las complicaciones asociadas a la sepsis.
- B) Investigar si la comorbilidad geriátrica evaluada mediante la clinimetría influye sobre el efecto de la estatina

Hipótesis

General

Los ancianos que previo a su internamiento tomaron por más de un mes cualquier medicamento de la familia de las estatinas en dosis terapéuticas presentarán menos frecuentemente el desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis

intrahospitalaria (sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple y muerte) en comparación con quien no las toman.

Hipótesis nula

Los ancianos que consumieron estatinas tendrán igual riesgo, en comparación con los que no las consumieron, de presentar complicaciones asociadas a la sepsis.

Hipótesis alterna

Los ancianos que consumieron estatinas tendrán un menor riesgo de presentar la aparición de complicaciones asociadas a la sepsis en comparación con los que no las consumieron.

Metodología

Diseño del estudio

El presente corresponde a un estudio de Casos y controles anidado en una cohorte de pacientes hospitalizados.

Población de estudio

Los casos y controles se obtuvieron de manera consecutiva a partir del registro de pacientes hospitalizados a los sectores de hospitalización de la clínica de geriatría del INCMNSZ entre el primero de enero del 2008 y primero de julio del 2011. Los participantes contaron con la aplicación de la evaluación clinimétrica geriátrica de donde se obtuvieron las características sociodemográficas, de salud y funcional de los ancianos previo a su internamiento. De igual forma, de esta evaluación se obtuvieron la lista de medicamentos que el participante tomó hasta

antes de su ingreso y el tiempo de duración del tratamiento. Se revisó el expediente clínico y se completó los datos requeridos faltantes.

Definición de caso

Se definió como caso la presencia de al menos una complicación asociada a la sepsis desarrollada antes de su llegada al instituto o posterior a su ingreso mediante los sitios de ingreso de urgencias y hospitalización conforme a los criterios de la ACCP/SCCM. Estos datos se obtuvieron del expediente clínico.

a) Complicación asociada a sepsis: sepsis severa, choque séptico, falla orgánica múltiple o muerte secundaria a cualquiera de las anteriores.

Definición de control

Se definió como control a todos los pacientes que ingresaron al instituto por un proceso infeccioso mediante urgencias y hospitalización y que no desarrollaron complicaciones asociadas a la sepsis durante el transcurso de su hospitalización. Estos datos se obtuvieron del expediente clínico.

Criterios de Inclusión

- a) Pacientes que ingresaron entre el primero de enero del 2008 al primero de julio del 2011 a cualquiera de los sectores de hospitalización del INCMNSZ.
- b) Contar con evaluación clinimétrica.
- c) Contar con los criterios de caso o control ya descritos.
- d) Contar con expediente clínico completo de hospitalización (notas clínicas, hojas de enfermería, exámenes de laboratorio).

Criterios de exclusión

- a) Pacientes hospitalizados con clinimetrías incompletas.
- b) Pacientes con expedientes incompletos que no permitieron identificar con precisión conforme a lo establecido los criterios de caso o control.
- c) Ausencia de lista de medicamentos y tiempo de duración documentada en la clinimetría

Variables

A) Variable dependiente

Para este estudio, la variable dependiente fue la presencia de una o más de las complicaciones asociadas a la sepsis (caso) según lo descrito en párrafos anteriores.

B) Variable independiente

Se definió como la exposición al uso de estatinas, que cumpliera con los siguientes criterios:

Utilizar por lo menos y hasta antes de un mes previo al ingreso al Instituto cualquier fármaco de la familia de los inhibidores de la HMG-CoA (estatinas) ya sea en dosis terapéuticas (dosis recomendada según el fármaco conforme a lo establecido por la FDA) o subterapéuticas (dosis inferiores a lo recomendado para cada fármaco por la FDA).

c) Covariables.

Variable	Escala
Edad	Continua (media de años)
Sexo	Nominal (femenino, masculino)
Prueba de evaluación global de la función cognoscitiva (Examen mínimo del estado mental, MMSE)	Continua (media del puntaje de la prueba)
Estado de Animo	Continua (media del puntaje de escala de depresión geriátrica)
Funcionalidad	Continua (media en el puntaje de escalas de movilidad, actividades básicas e instrumentales de la vida diaria)
Movilidad alterada (escala de Rosow-Breslau)	Nominal (sí, no, normal es 3/3)
Dependencia funcional para las actividades básicas de la vida diaria	Ordinal (Clasificación en escala de actividades básicas de la vida diaria de Katz, ver anexo)
Dependencia funcional para las actividades instrumentales de la vida diaria	Nominal (si, no; en base a puntaje de escala actividades instrumentales de la vida diaria de Lawton, más de 5 para mujeres y 6 para hombres)

Estado Nutricio, antropometría	Continua (medias de peso en Kg., talla en cm, índice de masa corporal)
Estado Nutricio, escala de detección de desnutrición en personas mayores	Continua (media de puntuación de escala)
Tipo de infección	Nominal (según tipo)
Microorganismo aislado	Nominal (según tipo)
Causa de muerte, en caso	Nominal (código ICD-10)

Forma de recolección de datos y pareamiento

En primera instancia, en base a las registros de las clinimetrías de los pacientes internados en el Instituto durante el periodo comprendido entre el primero de enero del 2008 al primero de julio del 2011, se obtuvieron los registros de los pacientes que ingresaron a los sectores de hospitalización provenientes de cualquier otra zona del Instituto y tuvieron el diagnostico primario de algún proceso infeccioso a cualquier nivel. Posteriormente, el investigador que se encontró cegado al conocimiento de los medicamentos que previamente consumía el paciente completó la recolección de datos (presencia de complicaciones asociadas a la sepsis), con lo cual se obtuvieron finalmente los casos. De igual forma, de los registros de las evaluaciones clinimétricas fueron seleccionados todos los pacientes que ingresaron al instituto por cualquier proceso infeccioso y que no desarrollaron complicaciones asociadas a la sepsis durante el transcurso de su hospitalización. Se acudió al archivo clínico y se completó el seguimiento en búsqueda de desarrollo de complicaciones asociadas a sepsis. Una vez que se obtuvo el número de casos y

controles, se hizo el pareamiento en base a edad (± 2 años), género (femenino o masculino), índice de comorbilidad de Charlson (± 2) y tipo de infección sistémica. El pareamiento se hizo 1:1.

Plan de análisis estadístico

Para la descripción de los casos y controles, se calculó la media y desviación estándar de las variables continuas y la frecuencia y porcentaje de las variables categóricas. La medida de asociación en este estudio fue la razón de momios (Odds Ratio, OR), la cual se describió además con sus intervalos de confianza al 95%. Para la comparación de los grupos se utilizaron pruebas métricas o paramétricas según la distribución de las variables. Para considerar como significativo el resultado estadístico, se estableció el valor de $p < 0,05$ a dos colas. Se construyeron modelos de regresión logística condicional multivariados en los cuales se integró a las escalas de evaluación geriátrica obtenidas de la clinimetría, con la finalidad de demostrar que la exposición al uso de estatinas fue más importante aún y con la inclusión de estas escalas.

Aspectos Éticos

Este protocolo recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, "investigación sin riesgo" por lo que no requiere de consentimiento informado. Cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (Principios éticos aplicables a las investigaciones médicas en sujetos humanos) y su revisión en 2004.

Resultados

Obtuvimos de la búsqueda de información vertida en el acervo de evaluaciones clinimétricas con el que cuenta el Departamento de Geriatria desde enero del año 2008 hasta julio del 2011 un total de 104 casos con sus respectivos controles.

La tabla 1 presenta la descripción de la muestra. La edad media de los participantes fue de 78.49 años (DE=6.19), de los cuales el 55.7% fueron mujeres. El porcentaje de uso de estatina fue de 40%. La estatina usada con mayor frecuencia fue la atorvastatina (27%). En cuanto a la evaluación clinimétrica, la media de MMSE y GDS fue de 24 (DE=5.19) y 4.06 (DE=3.12) respectivamente. La media en las escalas de movilidad (Rosow-Breslau) y discapacidad (Nagi) fue de 1.4 (DE=1.09) y 3.65 (DE=1.5) respectivamente. En ABVD (Katz) la media fue de 4,67 (DE=1,85,) y en AIVD (Lawton) de 4,41 (DE=2,72). La media de puntaje obtenido en el cuestionario para la detección de desnutrición en personas adultas mayores (DNA) fue de 3.39 (DE=2.13) y en el Examen Mínimo del Estado Nutricio fue de MNA 20,04 (DE= 5,92).

La frecuencia de Ulceras por presión y de Delirium fue 14 % y 22% respectivamente.

Hubo un total de 14 muertes directamente relacionadas al diagnóstico de sepsis (6.73%). El 16.34% de los casos desarrollaron choque séptico y hasta un 26.92% se complicó con un cuadro de sepsis grave.

La tabla 2 muestra el análisis comparativo entre casos y controles. El grupo de casos (definidos por la presencia de complicaciones asociadas a infección sistémica: sepsis grave, choque séptico o muerte) mostró un porcentaje menor del uso de estatina previo a la hospitalización, evidenciándose la diferencia

estadísticamente significativa: 25,24% en comparación con el grupo control cuyo 54,81% se encontraba usando este grupo de medicamentos al momento del diagnóstico de sepsis ($p < 0,0001$).

Aunque la tendencia en el grupo de casos fue la de obtener peores puntuaciones en las escalas de funcionalidad y desarrollo de Delirium, no se demostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las distintas escalas de la evaluación clinimétrica geriátrica realizadas. La única diferencia encontrada con significancia estadística fue la presencia de úlceras, evidenciándose en el grupo de casos un mayor porcentaje en comparación con el grupo control (7 vs 2,5%, $p < 0,001$).

El análisis de regresión logística condicional univariado mostró que, en comparación con los participantes que no usaban estatina, aquellos que si se encontraban usando dicho medicamento previo al evento de sepsis tuvieron una asociación inversa y estadísticamente significativa con la presencia de complicaciones asociadas a sepsis (Odds Ratio [OR] 0.27; 95% IC 0.14-0.52, $p = < 0,0001$). Los modelos del análisis de regresión logística condicional que se formaron incluyeron las puntuaciones de manera continua de las escalas de valoración geriátricas relacionadas, formándose de tal manera tres modelos, que se catalogaron como estado funcional, neuropsicológico y nutricio. La asociación entre el uso de estatina y la variable dependiente (complicaciones asociadas a sepsis) mantuvo significancia estadística aún y después de ajustar los modelos por las variables de los síndromes geriátricos. La tabla 4 muestra los OR para el uso de estatina y desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis, ajustado por los modelos descritos. No se encontró una variación importante cuando se le compara al uso de estatina del análisis univariado. (Tabla 3 y Tabla 4)

Análisis y discusión

En nuestro estudio se demostró una asociación significativa entre el uso de estatina previo a la hospitalización en pacientes ancianos y una reducción en la probabilidad de presentar complicaciones asociadas a sepsis en un 73% ($p < 0,0001$). Este hallazgo coincide con los resultados de otros estudios en los que la tasa de complicaciones asociada a sepsis fue significativamente menor en pacientes que recibieron estatinas antes de la admisión hospitalaria.

En el estudio de Hackman y colaboradores³³ el cual se realizó en una cohorte de Canadá, encontraron una incidencia reducida de sepsis en pacientes que recibieron estatinas en comparación con aquellos que no las recibieron (71.2 vs 88.0 eventos por 10.000 personas/año; OR 0.81; 95% 0.72-0.91).

Gupta y Platinga³⁴ en una cohorte prospectiva de 1041 pacientes en diálisis encontraron una reducción en el riesgo de sepsis en individuos que usaban estatina (proporción de tasa de incidencia 0.41, 95% IC, 0.25-0.68). El efecto protector aparente fue incluso mayor con ajustes adicionales para comorbilidad. Las variables confusoras incluidas en los modelos de ajuste en este estudio incluyeron información demográfica, modalidad de diálisis, comorbilidades y mediciones de laboratorio.

En contraste, un segundo estudio canadiense en pacientes con neumonía encontró que el aparente efecto protector de la terapia con estatina sobre la mortalidad y el requerimiento de cuidados intensivos desapareció después de un ajuste más completo para los confusores³⁵. En este estudio el OR ajustado para el uso de estatina y el aumento desenlaces adversos

incrementó de 0.78 (ajustado para edad y género, 0.57- 1.07 $p=0.12$) a 0.88 (ajustado para edad, género, residencia en asilos, comorbilidades y medicamentos, 0.63-1.22, $p=0.43$) y hasta 1.07 (ajustado para todas las variables previas más tabaquismo, movilidad, inmunización y severidad de neumonía, 0.75-1.52, $p=0.73$). Como se puede observar, desde el análisis univariado para el uso de estatinas no se encontró significancia estadística, esto persistió al hacer el ajuste con las variables confusoras descritas, por lo que los resultados pierden relevancia; sin embargo, en nuestro estudio no se evidencio perdida de significancia aún y con los ajustes ya descritos, por ejemplo. Esto nos orienta a pensar que el peso protector de la estatina para el desarrollo de complicaciones asociadas a la sepsis es mayor aun y teniendo puntajes adversos en las escalas de evaluación geriátrica descrita, aspecto que hasta nuestro conocimiento no se había explorado en otros estudios.

La tasa de mortalidad en sepsis en general descrita clásicamente oscila entre el 29% y 51% ²⁷. La mortalidad observada en nuestro estudio fue de 6.7 % lo que se asemeja a la mortalidad descrita en los estudios en los que se ha demostrado una asociación entre la terapia con estatina y una reducción de riesgo de mortalidad ^{36, 37,38}.

En el estudio de Chalmers y colaboradores ³⁷ por ejemplo, se evidenció mediante el análisis de regresión logística multivariado que el uso de estatina estuvo asociado a una disminución significativa de mortalidad a 30 días (OR 0.46, 95%, 0.25-0.85 $p=0.1$). Después del ajuste para índices de severidad de neumonía el efecto protector se mantuvo endeble. La frecuencia de

mortalidad reportada por ellos fue de 9.6% lo que hace de sus resultados muy parecidos a los nuestros.

En otro de estos estudios Reimar y colaboradores³⁶ en una cohorte de casi 30 000 sujetos con neumonía encontraron una mortalidad entre los usuarios de estatina menor que en los que no las tomaban (10.3% vs 15.7%, OR 0.69, 95% O.58-0.82). Este efecto persistió después de varios sub-análisis. Las variables a las que se ajustó el estudio incluyeron estado civil, comorbilidad (índice de Charlson como en el nuestro), historia de alcoholismo, uso de antibióticos y de inmunosupresores previo a la admisión, periodo de hospitalización y uso previo de beta bloqueadores, aspirina e inhibidores de la ECA. A pesar de limitar el tipo de infección a neumonía sus resultados fueron parecidos a los nuestros probablemente por el ajuste a variables similares y a lo semejante de las muestras. En su estudio la media de edad fue 73 años y 60% tuvieron Charlson >3, comparados con nuestra población cuya media de edad fue 78 años y la media de Charlson de 5. La frecuencia de neumonías en nuestro estudio fue de 33% (70 individuos). La frecuencia de muerte en el grupo con diagnóstico de neumonía fue de 11% (8 individuos) y en la población total fue de 3%. El 37% de nuestros pacientes con neumonía utilizaron estatina. El grupo de pacientes con neumonía que usaron estatina tuvo una frecuencia de mortalidad de 7.69% (2 individuos). La frecuencia de muertes en los pacientes con neumonía que no usaron estatina fue de 23%. A pesar de que el número de nuestra muestra fue menor y de que nuestro estudio incluyó todo tipo de infecciones sistémicas y no exclusivamente neumonías, la frecuencia de mortalidad en el grupo de

usuarios de estatina con neumonía es parecida a las descritas en el resto de estudios^{36, 37,38}.

Así pues la reducción de complicaciones de sepsis en los pacientes que usan estatinas, podría explicarse probablemente por una función cardiovascular propensa a la estabilidad y a una “capacidad endotelial” conservada para lograr una adecuada respuesta hemodinámica al tratamiento establecido con esta intención. Estudios previos han demostrado que las estatinas reducen niveles de las integrinas P-selectina, E-selectina y moléculas de adhesión celular vascular e intracelular^{28,29}. La disminución en la expresión y en la funcionalidad de estas proteínas podría reducir la diapédesis leucocitaria y prevenir el daño al endotelio vascular y a las células del músculo liso. Esto podría ser uno de los mecanismos posibles que expliquen la eficacia de las estatinas en pacientes con sepsis. Las estatinas parecen ejercer múltiples efectos sobre varias células a través de varias vías. Estos efectos llamadas pleiotrópicas están bien descritos en relación a la aterosclerosis⁴⁰⁻⁴⁴. Varios modelos experimentales en animales y humanos sugieren que el mecanismo pleiotrópico de las estatinas puede modular de forma benéfica la cascada inflamatoria asociada a la sepsis. Las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios modificando la interacción endotelio-leucocito y alterando la respuesta de monocitos, macrófagos y células T.^{45-48,50,51,59,68-76} Las estatinas modulan la señalización de células inflamatorias y su expresión genética, reduciendo así la liberación de citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda.^{45-48,50,51,59,68-76} Las estatinas también tienen importantes efectos antioxidantes a través de varios mecanismos.^{65, 66,77-83} Algunos datos han demostrado propiedades anti-trombóticas en las estatinas a través de efectos

sobre la función plaquetaria, coagulación y fibrinólisis, también mejoran la función endotelial promoviendo la expresión de óxido nítrico constitutivo endotelial y por inhibición de apoptosis.^{47,53,54,61-64,68,84-94} Por último las estatinas inhiben directamente la expresión de Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II inducido por interferón gamma, modificando así la actividad de células-T.⁶¹ Todos estos mecanismos demostrados en modelos experimentales son probablemente los medios biológicos involucrados en la tanto en la preservación de la función endotelial como en el mantenimiento de la “estabilidad” cardiovascular, promoviendo de esta forma una mejor respuesta ante la infección sistémica por parte del usuario de estatina y subsecuentemente un menor desarrollo de desenlaces negativos (choque y muerte).

Algunos estudios en animales han sugerido que el uso de estatina puede mejorar los desenlaces adversos de la infección sistémica. Merx y colaboradores³⁰ encontraron en su modelo murino de sepsis, que el ratón expuesto a simvastatina fue resistente a reducciones en el gasto cardíaco y en la presión arterial media cuando se producía sepsis. También demostraron que la administración de simvastatina restauró la sensibilidad a dobutamina y recuperación del gasto cardíaco en el ratón con sepsis. Esto sugiere que la estatina podría ser parte de la estrategia de intervención en pacientes con sepsis severa o incluso en choque séptico. Ando y Takamura³² encontraron que el uso de cerivastatina mejoró la supervivencia en ratones con sepsis inducida por la administración de lipopolisacáridos ($p=0.016$) probablemente debido a la disminución de los niveles séricos de TNF-alfa e IL-1beta y a la elevación de nitritos y nitratos. La frecuencia de choque séptico en nuestro

estudio fue de 16.34%. Los pacientes que usaron estatina tuvieron una frecuencia de choque séptico menor comparados con aquellos que no usaron estatina (29.4% vs 70.58%). La tendencia en nuestro estudio a encontrar un número menor de casos de hipotensión que requirieron terapia vasopresora (choque séptico) en los pacientes que usaron estatina soporta los hallazgos de estos estudios experimentales de sepsis ^{30,32}

Hasta nuestro conocimiento, este estudio es el primero en incluir a la evaluación clinimétrica geriátrica en el contexto de sepsis y uso de estatina. Sabemos bien que los ancianos están en un riesgo incrementado para bacteremia e infección sistémica debido a múltiples factores propios de este grupo etario (exposición a instrumentación y procedimientos, institucionalización, enfermedades comorbidas, inmunosenescencia, desnutrición y pobre desempeño funcional). El diseño de nuestro estudio permitió el ajuste por estas variables potencialmente confusoras que pueden influir -tanto en la atenuación como en la magnificación- en el efecto de la estatina sobre el desarrollo de la sepsis y sus complicaciones ^{6, 8, 10, 14, 17, 20, 31}.

La evaluación clinimétrica geriátrica aportó resultados igualmente interesantes. La media obtenida en las escalas de funcionalidad fue baja tomando en cuenta los puntos tradicionales de corte. La mayoría de individuos en la población estudiada se encontró con un riesgo de desnutrición moderado según las escalas usadas. La frecuencia de Ulceras por presión y delirium corresponde a la usualmente descrita en pacientes hospitalizados ³¹. Así pues estas características evidencian a un grupo particularmente susceptible y en clara desventaja “fisiológica”. Sin embargo, nuestros resultados muestran que aun y con la presencia de síndromes

geriátricos bien conocidos como factores de riesgo de morbilidad no se modificó el factor protector de la estatina en presencia de sepsis en ninguno de los modelos aplicados, lo que habla del posible efecto protector mayor de las estatinas. (Tabla 4)

Con la finalidad de probar lo anterior y de corregir efectos confusores se controló la posibilidad de que ciertos pacientes pudieran tener un riesgo desproporcionado de complicaciones de sepsis mediante el pareamiento con cuatro determinantes de desenlaces negativos importantes: género, edad, comorbilidad y sitio de infección ³¹. Además, a diferencia de otros estudios nosotros consideramos y ajustamos la asociación de estatina y complicaciones de sepsis para un número importante de potenciales confusores en la población geriátrica. Después de controlar por el puntaje total en ABVD-Katz, AIVD-Lawton y Barthel (modelo 1: estado funcional); el puntaje alcanzado en evaluación minimalista y en la escala de depresión geriátrica (modelo 2: estado neuropsicológico); y el cuestionario para la detección de desnutrición en personas adultas mayores-DNA, seguimos encontrando una asociación protectora poderosa y estadísticamente significativa entre el uso de estatina y el desarrollo de complicaciones de sepsis. En nuestro estudio, las características encontradas en la evaluación clínica geriátrica- fueron similares en los dos grupos (tabla 2) lo que hace que nuestro análisis, en comparación con otros, tenga control sobre la heterogeneidad de la población anciana estudiada. También, estas semejanzas, hacen poco probable que la asociación protectora encontrada entre el uso de estatina y el desarrollo de complicaciones de sepsis pueda

ser atribuida a desempeños clinimétricos distintos en quienes usaron estatinas.

En el estudio de Majumdar y colaboradores³⁵ la inclusión de movilidad a sus modelos de ajuste lo hace semejante al nuestro. Sin embargo los resultados fueron claramente opuestos. Ellos consideraron a la prescripción de estatinas más como una aproximación al “efecto de usuario saludable” otorgado por las características de su muestra, que una medida de los muchos efectos beneficiosos pleiotrópicos de estos fármacos. En nuestro estudio no existe un efecto tal ya que las características demográficas, de comorbilidad e incluso geriátricas (evaluación clinimétrica) no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2). Nosotros proponemos que sí, el llamado “efecto usuario saludable,” fuera responsable del rasgo protector de las estatinas, la misma cualidad debería encontrarse en todas las drogas cardiovasculares restantes. No hay una razón, de ser cierto el “efecto usuario saludable,” para no encontrar un efecto protector en sepsis –visto exclusivamente en la estatina- con el uso de aspirina, inhibidores de ECA, beta-bloqueadores o alguna otra droga cardiovascular. En nuestro estudio no se abordó el uso de fármacos cardiovasculares distintos al de la estatina. Creemos que valdría la pena considerar esta variable y su asociación a sepsis y estatina en la planeación de futuros estudios.

Por todo esto creemos que la inclusión de síndromes geriátricos en nuestro análisis es un aporte novedoso y de relevancia por la posibilidad de generalizar los resultados a una población tan vulnerable y específica como es el grupo etario de los ancianos.

Limitaciones y Fortalezas

Una de las principales limitantes del presente estudio es la de ser una investigación retrospectiva, con los sesgos que de forma inherente se presentan. Es difícil de manera retrospectiva establecer de forma contundente el papel de ciertas variables confusoras, sin embargo, el pareamiento por las variables descritas permite controlar adecuadamente este último punto, además, como se observa, los grupos no muestran diferencias significativas con lo cual podemos establecer que son homogéneos y por lo que no se presenta ventaja de uno sobre otro, dándole mayor peso al resultado encontrado. Un sesgo a considerar es el debido al tiempo de la realización de la evaluación geriátrica, ya que no fue posible en algunos casos evaluar al paciente a su llegada al servicio de urgencias o a la unidad de cuidados intensivos, con lo cual se pudieron perder casos y controles útiles para el análisis, sin embargo, el número de casos y controles encontrados permite establecer diferencias significativas que permiten establecer conclusiones.

Direcciones futuras

Pocas estrategias terapéuticas resultan efectivas en la sepsis grave, una condición seria con una elevada tasa de mortalidad en ancianos. El tratamiento administrado a pacientes con sepsis grave se basa en el control de complicaciones que se presentan sin tener en cuenta la inmuno-patología subyacente de la enfermedad. Las estatinas tienen propiedades moduladoras del sistema inmunológico que pueden ser protectoras. En nuestro estudio el

uso de estatinas antes del ingreso hospitalario se asoció con una reducción en la frecuencia de complicaciones (sepsis grave, choque séptico y muerte).

Es necesaria la realización de estudios controlados y aleatorizados para esclarecer aún más el potencial de las estatinas como medida preventiva o terapéutica en los pacientes ancianos. El objetivo primario debe ser la tasa de mortalidad. Más aún, las estatinas deben evaluarse en pacientes con choque séptico (incluyendo ancianos) para determinar su efecto sobre parámetros hemodinámicos.

Conclusiones

1. Se encontró una asociación significativa entre el uso de estatina previo a la hospitalización en pacientes ancianos y una reducción en la probabilidad de presentar complicaciones asociadas a sepsis (OR 0.27, 95%, 0.14-0.52, $p < 0,0001$).
2. El grupo de casos (definidos por el desarrollo de complicaciones asociadas a sepsis) mostró un porcentaje menor del uso de estatina en comparación con el grupo control (25,24% vs 54,81%, $p < 0,0001$).
3. Se encontró 14 muertes directamente relacionadas al diagnóstico de sepsis (6.73%). El 16.34% de los casos desarrollaron choque séptico y hasta un 26.92% se complicó con un cuadro de sepsis grave
4. El porcentaje de uso de estatina fue de 40%. La estatina usada con mayor frecuencia fue la atorvastatina (27%).

5. La asociación entre el uso de estatina y la aparición de complicaciones asociadas a sepsis mantuvo significancia estadística después de ajustar los modelos por las escalas de evaluación geriátrica. No se apreció una variación importante en el OR de la estatina cuando se le compara con el del análisis univariado.
6. No se encontraron diferencias entre los grupos analizados, lo que hace comparables los resultados estableciendo así un mayor y mejor peso a la asociación protectora de la estatina.
7. Dado los resultados de este estudio de casos y controles, el uso de estatina como estrategia de intervención en presencia de sepsis merece una evaluación más profunda.

Referencias

1. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:15-21.
2. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29:S109-16.
3. Greenberg BM, Atmar RL, Stager CE, Greenberg SB. Bacteraemia in the elderly: predictors of outcome in an urban teaching hospital. *J Infect* 2005; 50:288-95.
4. Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of hospitalization of elderly Americans for septicemia or bacteremia in 1991-1998. Application of Medicare claims data. *Ann Epidemiol* 2001; 11:118-26.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:617-24.
6. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN. Age-related trends in pathogen frequency and antimicrobial susceptibility of bloodstream isolates in North America: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:412-8.
Notes: CORPORATE NAME: SENTRY Participants Group
7. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia:

epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:15-22.

8. Leibovici L, Pitlik SD, Konisberger H, Drucker M. Bloodstream infections in patients older than eighty years. *Age Ageing* 1993; 22:431-42.
9. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, Helterbrand JD, Levy H, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:12-9.
Notes: CORPORATE NAME: PROWESS Investigators
10. Rudman D, Hontanosas A, Cohen Z, Mattson DE. Clinical correlates of bacteremia in a Veterans Administration extended care facility. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:726-32.
11. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004; 32:992-7.
12. Laupland KB, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Dool JS, Zygun DA, et al. Bloodstream infection-associated sepsis and septic shock in critically ill adults: a population-based study. *Infection* 2004; 32:59-64.
13. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101:1481-3.
14. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 7:S504-12.
15. Weksler ME, Goodhardt M, Szabo P. The effect of age on B cell development

and humoral immunity. Springer Semin Immunopathol 2002; 24:35-52.

16. Fry TJ, Mackall CL. Current concepts of thymic aging. Springer Semin Immunopathol 2002; 24:7-22.
17. Marik PE, Zaloga GP. The effect of aging on circulating levels of proinflammatory cytokines during septic shock. Norasept II Study Investigators. J Am Geriatr Soc 2001; 49:5-9.
Notes: CORPORATE NAME: NORASEPT II Study Investigators. North American Sepsis Trial II
18. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. Am J Med 2003; 114:180-7.
19. Anonymous. [3. Surviving sepsis guidelines campaign]. Nippon Naika Gakkai Zasshi 2006; 95:2484-9.
20. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, Pineda LA. Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis "bundle". J Am Geriatr Soc 2008; 56:272-8.
21. Marz W, Koenig W. HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering? J Cardiovasc Risk 2003; 10:169-79.
22. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG. Statins: panacea for sepsis? Lancet Infect Dis 2006; 6:242-8.
23. Falagas ME, Makris GC, Matthaïou DK, Rafailidis PI. Statins for infection and sepsis: a systematic review of the clinical evidence. J Antimicrob

Chemother 2008; 61:774-85.

24. Donnino MW, Cocchi MN, Howell M, Clardy P, Talmor D, Cataldo L, et al. Statin therapy is associated with decreased mortality in patients with infection. *Acad Emerg Med* 2009; 16:230-4.
25. Yang KC, Chien JY, Tseng WK, Hsueh PR, Yu CJ, Wu CC. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *Am J Emerg Med* 2007; 25:494-501.
26. Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation*.2004; 110(7):880–5.
27. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303–10.
28. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;162(1):179–85.
29. Rasmussen LM, Hansen PR, Nabipour MT, Olesen P, Kristiansen MT, Ledet T. Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells. *Biochem J* 2001; 360(pt 2):363–70.
30. Merx MW, Liehn EA, Janssens U, et al. HMG-CoA reductasa inhibitor

simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004; 109(21):2560–5.

31. Timothy D. Girard, E. Wesley Ely. Bacteremia and Sepsis in Older Adults. *Clinics in Geriatrics Medicine* 23 (2007) 633–647
32. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;294(3):1043.
33. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet.* 2006;367(9508):413.
34. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Fox CS, Levin NW, Powe NR. Statin use and sepsis events [corrected] in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2007;297(13):1455
35. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, et al. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333:999.
36. Thomsen RW, Riis A, Kornum JB, et al. Preadmission use of statins and outcomes after hospitalization with pneumonia: population-based cohort study of 29,900 patients. *Arch Intern Med* 2008; 168:2081.
37. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP, Hill AT. Prior statin use is associated with improved outcomes in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121:1002.

38. Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ* 2011; 342:d1642.
39. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169:1658.
40. Marz W, Koenig W. HMG-CoA reductase inhibition: antiinflammatory effects beyond lipid lowering? *J Cardiovasc Risk* 2003;10: 169–79.
41. Mueck AO, Seeger H. Statins and direct vascular actions. *Panminerva Med* 2003; 45: 1–6.
42. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 482–86.
43. Shovman O, Levy Y, Gilburd B, Shoenfeld Y. Antiinflammatory and immunomodulatory properties of statins. *Immunol Res* 2002; 25:271–85.
44. Rosenson RS, Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 325–31.
45. Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al. Evidence for antiinflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 2004; 103: 4188–94.
46. Wang HR, Li JJ, Huang CX, Jiang H. Fluvastatin inhibits the expression of tumor necrosis factor-alpha and activation of nuclear factor-kappaB in

human endothelial cells stimulated by C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 53–60.

47. Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 58–63.
48. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPARgamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Infl amm Res* 2002; 51: 58–62.
49. Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma SF, Tuder RM, Garcia JG. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: 1026–32.
50. Diomedede L, Albani D, Sottocorno M, et al. In vivo antiinflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1327–32.
51. Kothe H, Dalho" K, Rupp J, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000; 101: 1760–63.
52. Romano M, Diomedede L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* 2000; 80:1095–100.
53. Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, et al. Simvastatin blunts endotoxin induced

tissue factor in vivo. *Circulation* 2005; 111: 1841–46.

54. Pruefer D, Makowski J, Schnell M, et al. Simvastatin inhibits inflammatory properties of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin. *Circulation* 2002; 106: 2104–10.
55. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion. *Int J Cardiol* 2002; 82: 25–31.
56. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1212–17.
57. Yoshida M, Sawada T, Ishii H, et al. HMG-CoA reductase inhibitor modulates monocyte-endothelial cell interaction under physiological flow conditions in vitro: involvement of rho GTPase-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1165–71.
58. Kallen J, Welzenbach K, Ramage P, et al. Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a I-domain. *J Mol Biol* 1999; 292: 1–9.
59. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 1043–46.

60. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6: 1399–402.
61. Shi J, Wang J, Zheng H, et al. Statins increase thrombomodulin expression and function in human endothelial cells by a nitric oxide-dependent mechanism and counteract tumor necrosis factor alpha-induced thrombomodulin downregulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 575–85.
62. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 556–62.
63. Madonna R, Di Napoli P, Massaro M, et al. Simvastatin attenuates expression of cytokine-inducible nitric oxide synthase in embryonic cardiac myoblasts. *J Biol Chem* 2005; 280: 13503–11.
64. Degraeve F, Bolla M, Blaie S, et al. Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells. Involvement of geranylgeranylated proteins. *J Biol Chem* 2001; 276:46849–55.
65. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356–63.
66. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, et al. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 871–76.

67. Li X, Klintman D, Weitz-Schmidt G, Schramm R, Thorlacius H. Lymphocyte function antigen-1 mediates leukocyte adhesion and subsequent liver damage in endotoxemic mice. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 709–16.
68. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 6:1004–10.
69. Terkeltaub R, Solan J, Barry M Jr, Santoro D, Bokoch GM. Role of the mevalonate pathway of isoprenoid synthesis in IL-8 generation by activated monocytic cells. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 749–55.
70. Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353: 983–84.
71. Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: reduction of mRNA levels for interleukin-1beta, interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in primary endothelial cells. *Life Sci* 2000; 67: 863–76.
72. Ridker PM, Rifai N, Miles JS, et al. Lovastatin 20-40 mg/day lowers high sensitivity C-reactive protein levels in AFCAPS/TexCAPS. *Circulation* 2000; 102 (suppl): 833.
73. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–65.

74. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191–93.
75. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230–35.
76. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2001; 77: 247–53.
77. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165:335–38.
78. Girona J, La Ville AE, Sola R, Plana N, Masana L. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 846–51.
79. Palomaki A, Malminiemi K, Malminiemi O, Solakivi T. Effects of lovastatin therapy on susceptibility of LDL to oxidation during alpha-tocopherol supplementation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1541–48.
80. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87–96.

81. Wassmann S, Laufs U, Muller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 300–05.
82. Durant R, Klouche K, Delbosc S, et al. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. *Shock* 2004; 22: 34–39.
83. Fukui T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest* 2000;105: 1631–39.
84. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92: 3172–77.
85. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247–51.
86. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64: 196–201.
87. Alfon J, Pueyo Palazon C, Royo T, Badimon L. Effects of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb Haemost* 1999; 81: 822–27.
88. Huhle G, Abletshauser C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg J, Heene DL.

Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999; 95: 229–34.

89. Hale LP, Craver KT, Berrier AM, She! eld MV, Case LD, Owen J. Combination of fosinopril and pravastatin decreases platelet response to thrombin receptor agonist in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1643–46.
90. Laufs U, Fata VL, Liao JK. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1997; 272: 31725–29.
91. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998; 273: 24266–71.
92. Laufs U, Endres M, Stagliano N, et al. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 2000;106: 15–24.
93. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 234–41.
94. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83: 490–500.

Tablas y Anexos

Tabla 1. Datos generales

Variable	Total
Edad (DE)	78,49 (6,19)
Mujer	116(55,77)
Hombre	92(44,23)
Peso	62,88(12,81)
Charlson (DE)	5,20 (1,50)
Estatina	83 (40,10)
Atorvastatina	27 (12,98)
IVU	88 (42,31)
MMSE	24,10(5,19)
GDS	4,06(3,12)
Rosow-Breslau (movilidad)	1,41(1,09)
Nagi (discapacidad)	3,65(1,51)
Katz	4,67(1,85)
Lawton	4,41(2,72)
Barthel	3,39(2,13)
MNA	20,04(5,92)
DNA	3,39(2,13)
Ulceras	30 (14,85)
Delirium (CAM)	44 (22)
Sepsis Grave	56 (26.92)
Choque Séptico	34 (16.34)
Muerte	14 (6,73)

Tabla 2. Características de casos y controles

Variable	Control	Caso	P
Edad (DE)	78,49 (6,23)	78,5(6,18)	0,97
Mujer%	58 (55,77)	58 (55,77)	0,99
Peso	62,88(13,09)	62,88(12,61)	0,83
Charlson (DE)	5,26(1,50)	5,14(1,50)	0,70
Sitio infección IVU	44(42,31)	44(42,31)	0,99
Estatina	57(54,81)	26(25,24)	<0,0001*
MMS	23,73(5,6)	24,51(4,7)	0,61
GDS	3,80(2,64)	4,32(3,56)	0,60
Rosow-Breslau (movilidad)	1,43(1,09)	1,39(1,10)	0,82
Nagi (discapacidad)	3,73(1,46)	3,58(1,57)	0,41
Katz	4,77(1,71)	4,57(1,98)	0,58
Lawton	4,37(2,7)	4,44(2,75)	0,88
Barthel	82,76(26,98)	76,9(32,16)	0,28
DNA	3,34(2,26)	3,45(2,01)	0,47
Ulceras	7(7)	23(22,55)	<0,001*
Delirium (CAM)	20(21,51)	24(24)	0,68

Tabla 3. Razón de momios

Variable	Control N=104	Caso n=104	OR	IC95%	P
Estatina					
No uso			1		
Uso	57	26	0,27	0,14-0,52	<0,0001*

Tabla 4. Regresión logística condicional

Modelo	OR	IC95%	P
1	0,24	0,11-0,52	<0,0001*
2	0,23	0,10-0,54	<0,001*
3	0,22	0,11-0,47	<0,000*

1: Estatina, Katz, Lawton, Barthel (funcionalidad)

2. Estatina, MMSE, GDS (estado neuropsicológico)

3. Estatina, DNA (estado nutricio)

Anexos

Método de evaluación de confusión (CAM)

METODO DE EVALUACIÓN DE CONFUSIÓN (CAM)		CRITERIO	DESCRIPCIÓN	PRESENCIA
A		Cambio agudo en el estado mental	Reportado por familiar, cuidador, personal medico o de enfermería	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
B		Fluctuación de síntomas en minutos u horas	Reportado por familiar, cuidador o personal de enfermería	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
C		Alteraciones en la atención	Incapacidad para realizar números en regresión (20 al 1) o meses en regresión (Diciembre a Enero)	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
D		Alteración del Estado de Conciencia	Agitación <input type="checkbox"/> Somnolencia <input type="checkbox"/> Estupor <input type="checkbox"/> Coma <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
E		Pensamiento Desorganizado	Lenguaje incoherente o divagante	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

(A+B+C) + D o E: Confirmación de Diagnóstico de *Delirium* SÍ NO
 ¿Cumple con criterios del **DSM IV** para *Delirium*? SÍ NO

Examen Mínimo del Estado Mental (Minimental)

EXAMEN MÍNIMO DEL ESTADO MENTAL (MMSE)	1. ¿Qué fecha es hoy? (día, mes, año, día de la semana, estación)	_____ /5
	2. ¿En dónde estamos? (hospital, piso, delegación, ciudad, país)	_____ /5
	3. ¿Repita estos 3 objetos? (MESA, LLAVE, LIBRO)	_____ /3
	4. Reste 7 a 100 y al resultado vuélvale a restar 7 (93, 86, 79, 72, 65) Deletree la palabra M-U-N-D-O al revés	_____ /5
	5. ¿Cuáles fueron los 3 objetos mencionados anteriormente?	_____ /3
	6. Muestre una Pluma y un Reloj y pida que los identifique	_____ /2
	7. Repita la siguiente frase: " <i>NI SI ES, NI NO ES, NI PEROS</i> "	_____ /1
	8. Cumpla la siguiente orden verbal (no se podrá repetir nuevamente): <i>"Tome esta hoja con su mano derecha, dóblela por la mitad y colóquela en el piso"</i>	_____ /3
	9. Lea la siguiente frase y realice lo que en ella dice " <i>CIERRE LOS OJOS</i> "	_____ /1
	10. Escriba una Frase, Enunciado u Oración con cualquier cosa que me quiera decir	_____ /1
	11. Copie estos dibujos (Pentágonos cruzados)	_____ /1
TOTAL		_____ /30

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA

ESTADO DE ÁNIMO

	Sí	No
1. En general, ¿está satisfecho/a con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	1	0
3. ¿Siente que su vida esta vacía?	1	0
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido/a?	1	0
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	0	1
6. ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle?	1	0
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	0	1
8. ¿Con frecuencia se siente desamparado o desprotegido?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
11. En estos momentos, ¿piensa que es estupendo estar vivo/a?	0	1
12. ¿Actualmente se siente inútil?	1	0
13. ¿Se siente lleno/a de energía?	0	1
14. ¿Se siente sin esperanza en este momento?	1	0
15. ¿Piensa que la mayoría de la gente esta en mejor situación que usted?	1	0

TOTAL / 15

Tiempo

ESCALA DE ROSOW-BRESLAU (MOVILIDAD)

1. Sube y baja escaleras para llegar al siguiente piso.
2. Es capaz de caminar 500 metros.
3. Realiza trabajo pesado en casa (ej. lavar paredes).

Premorbido Actual

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TOTAL

<input type="text" value="___"/> /3	<input type="text" value="___"/> /3
-------------------------------------	-------------------------------------

ÍNDICE DE NAGI (DISCAPACIDAD)

¿Es el paciente es capaz de ?

1. Inclinarsse, agacharse, arrodillarse (ej. recoger objetos)
2. Levantar los brazos por arriba de los hombros
3. Escribir o manipular pequeños objetos (ej. monedas)
4. Empujar o jalar objetos (ej. silla)
5. Levantar y cargar objetos de 5kg o más

Premorbido Actual

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TOTAL

<input type="text" value="___"/> /5	<input type="text" value="___"/> /5
-------------------------------------	-------------------------------------

ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (KATZ)

Tiempo

1. Baño (Esponja, regadera o tina)

- 1: No recibe asistencia (puede entrar y salir de la tina u otra forma de baño).
 1: Que reciba asistencia durante el baño en una sola parte del cuerpo (ej. espalda o pierna).
 0: Que reciba asistencia durante el baño en más de una parte.

Premorbido Actual

2. Vestido

- 1: Que pueda tomar las prendas y vestirse completamente, sin asistencia.
 1: Que pueda tomar las prendas y vestirse sin asistencia excepto en abrocharse los zapatos.
 0: Que reciba asistencia para tomar las prendas y vestirse.

3. Uso del Sanitario

- 1: Sin ninguna asistencia (puede utilizar algún objeto de soporte como bastón o silla de ruedas y/o que pueda arreglar su ropa o el uso de pañal o cómodo).
 1: Que reciba asistencia al ir al baño, en limpiarse y que pueda manejar por si mismo el pañal o cómodo vaciándolo.
 0: Que no vaya al baño por si mismo.

4. Transferencias

- 1: Que se mueva dentro y fuera de la cama y silla sin ninguna asistencia (puede estar utilizando un auxiliar de la marcha u objeto de soporte).
 1: Que pueda moverse dentro y fuera de la cama y silla con asistencia.
 0: Que no pueda salir de la cama.

5. Continencia

- 1: Control total de esfínteres.
 1: Que tenga accidentes ocasionales.
 0: Necesita ayuda para supervisión del control de esfínteres, utiliza sonda o es incontinente.

(a) Urinaria (Tipo): _____

(b) Fecal (Tipo): _____

¿Utiliza pañal o protector?

Sí No Tiempo: _____

6. Alimentación

- 1: Que se alimente por si solo sin asistencia alguna.
 1: Que se alimente solo y que tenga asistencia sólo para cortar la carne o untar mantequilla.
 0: Que reciba asistencia en la alimentación o que se alimente parcial o totalmente por vía enteral o parenteral.

TOTAL

/6 [] /6 []

CALIFICACIÓN DE KATZ

- [A] Independencia en todas las funciones.
 [B] Independencia en todas las funciones menos en una.
 [C] Independencia en todo menos en bañarse y otra función adicional.
 [D] Independencia en todo menos bañarse, vestirse y otra función adicional.
 [E] Dependencia en el baño, vestido, uso del sanitario y otra función adicional.
 [F] Dependencia en el baño, vestido, uso del sanitario, transferencias y otra función adicional.
 [G] Dependiente en las seis funciones.
 [H] Dependencia en dos funciones pero que no clasifican en C, D, E y F.

ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (BARTHEL)

tiempo

Baño/Ducha

Independiente. Se baña completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin ayuda, ni ser supervisado.
Dependiente. Necesita ayuda o supervisión.

Premorbido	Actual
5	5
0	0

Vestido

Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, amarrarse los zapatos, abotonarse y colocarse otros complementos sin necesitar ayuda.
Ayuda. Necesita ayuda, pero al menos realiza la mitad de las tareas en un tiempo razonable sin ayuda.
Dependiente. Necesita ayuda para la mayoría de las tareas.

10	10
5	5
0	0

Aseo personal

Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna, incluye lavarse la cara y las manos, peinarse, lavarse los dientes, maquillarse y afeitarse.
Dependiente. Necesita alguna ayuda para alguna de estas actividades.

5	5
0	0

Uso del retrete (taza de baño)

Independiente. Usa el retrete o taza de baño. Se sienta, se levanta, se limpia y se pone la ropa solo.
Ayuda. Necesita ayuda para mantener el equilibrio sentado, limpiarse, ponerse o quitarse la ropa.
Dependiente. Necesita ayuda completa para el uso del retrete o taza de baño.

10	10
5	5
0	0

Uso de escaleras

Independiente. Sube o baja escaleras sin supervisión, puede utilizar el barandal o bastón si lo necesita.
Ayuda. Necesita ayuda física o supervisión para subir o bajar escaleras.
Dependiente. Es incapaz de subir y bajar escaleras, requiere de ascensor o de ayuda completa.

10	10
5	5
0	0

Traslado cama-sillón

Independiente. No necesita ayuda. Si usa silla de ruedas se traslada a la cama independientemente.
Mínima ayuda. Incluye supervisión o una pequeña ayuda para el traslado.
Gran ayuda. Requiere de una gran ayuda para el traslado (de una persona fuerte o entrenada), es capaz de permanecer sentado sin ayuda.
Dependiente. Requiere de 2 personas o una grúa de transporte, es incapaz de permanecer sentado.

15	15
10	10
5	5
0	0

Desplazamiento

Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica, excepto un andador. Si utiliza prótesis, puede ponérsela y quitársela solo.
Mínima ayuda. Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda o supervisión por otra persona (física o verbal), o utiliza andador.
Independiente en silla de ruedas. Propulsa su silla de ruedas al menos 50 metros sin ayuda ni supervisión.
Dependiente. No camina solo o no propulsa su silla solo.

15	15
10	10
5	5
0	0

Control de orina

Continente. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, es capaz de atender solo su cuidado.
Incontinencia ocasional. Como máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Necesita ayuda para el cuidado de la sonda o el colector.
Incontinente. Episodios de incontinencia con frecuencia más de una vez en 24 horas. Incapaz de manejarse solo con sonda o colector.

10	10
5	5
0	0

Control de heces

Continente. No presenta episodios de incontinencia. Si usa enemas o supositorios, se los administra solo.
Incontinente ocasional. Episodios ocasionales una vez por semana. Necesita ayuda para usar enemas o supositorios.
Incontinente. Más de un episodio por semana.

10	10
5	5
0	0

Alimentación

Independiente. Capaz de utilizar cualquier instrumento. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada o servida por otra persona.
Ayuda. Necesita ayuda para cortar la carne, el pan, extender la mantequilla, pero es capaz de comer solo.
Dependiente. Depende de otra persona para comer.

10	10
5	5
0	0

TOTAL

___/100	___/100
---------	---------

ACTIVIDADES INSTRUMENTADAS DE LA VIDA DIARIA (LAWTON)

Tiempo

	Premorbido	Actual
1) Capacidad para usar el teléfono 1: Lo opera por iniciativa propia, lo marca sin problema. 1: Marca sólo unos cuantos números bien conocidos. 1: Contesta el teléfono pero no llama. 0: No usa el teléfono.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Transporte 1: Se transporta solo. 1: Se transporta solo, únicamente en taxi pero no puede usar otros recursos. 1: Viaja en transporte colectivo acompañado. 0: Viaja en taxi o auto acompañado. 0: No sale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Medicación 1: Es capaz de tomarla a su hora y dosis correctas. 0: Se hace responsable sólo si le preparan por adelantado. 0: Es incapaz de hacerse cargo.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Finanzas 1: Maneja sus asuntos independientemente. 0: Sólo puede manejar lo necesario para pequeñas compras. 0: Es incapaz de manejar dinero.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Compras 1: Vigila sus necesidades independientemente. 0: Hace independientemente sólo pequeñas compras. 0: Necesita compañía para cualquier compra. 0: Incapaz de cualquier compra.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Cocina 1: Planea, prepara y sirve los alimentos correctamente. 0: Prepara los alimentos sólo si se le provee lo necesario. 0: Calienta, sirve y prepara pero no lleva una dieta adecuada. 0: Necesita que le preparen los alimentos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) Cuidado del Hogar 1: Mantiene la casa solo o con ayuda mínima. 1: Efectúa diariamente trabajo ligero eficientemente. 1: Efectúa diariamente trabajo ligero sin eficiencia. 1: Necesita ayuda en todas la actividades. 0: No participa.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Lavandería 1: Se ocupa de su ropa independientemente. 1: Lava sólo pequeñas cosas. 0: Todos se lo tienen que lavar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOTAL	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/> /8	<input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/> /8

CUESTIONARIO PARA LA DETECCIÓN DE DESNUTRICIÓN EN PERSONAS ADULTAS MAYORES (DNA®)

LA PERSONA		
Es muy delgada (percepción del encuestador)	Sí	2
	No	0
¿Ha perdido peso en el curso del último año? ¿Cuánto?	Sí	1
	No	0
¿Sufre de artritis con repercusión en su funcionalidad global?	Sí	1
	No	0
Incluso con anteojos, ¿su visión es...?	BUENA	0
	MEDIOCRE	1
	MALA	2
¿Tiene buen apetito?	CON FRECUENCIA	0
	A VECES	1
	NUNCA	2
¿Ha vivido recientemente acontecimientos que le han afectado profundamente (enfermedad personal, pérdida de un familiar)?	Sí	1
	No	0
LA PERSONA COME HABITUALMENTE		
Frutas o jugo de frutas	Sí	0
	No	1
Huevos, queso, frijoles o carne	Sí	0
	No	1
Tortilla, pan o cereal	Sí	0
	No	1
Leche (más de ¼ de taza)	Sí	0
	No	1
TOTAL		

- 6-13: RIESGO NUTRICIONAL *ELEVADO*: Auxilio en la preparación de las comidas y colaciones, consulta con profesional de la nutrición. Aplique MNA.
- 3-5: RIESGO NUTRICIONAL *MODERADO*: Supervisión constante de la alimentación (seguimiento para informarse regularmente, aconsejar y animar). Aplique MNA.
- 0-2: RIESGO NUTRICIONAL *BAJO*: Vigilancia en cuanto a la aparición de un factor de riesgo (cambio de situación, baja ponderal).

EXAMEN MÍNIMO DEL ESTADO NUTRICIO (MNA)

1. ÍNDICE DE MASA CORPORAL 0 = < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 < IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	[]	11. ¿CUANTAS COMIDAS COMPLETAS HACE AL DÍA? (EQUIVALENTE A DOS PLATOS Y POSTRE) 0 = UNA COMIDA 1 = DOS COMIDAS 2 = TRES COMIDAS	[]
2. CIRCUNFERENCIA MEDIA BRAQUIAL 0 = CMB < 21cm 0.5 = 21cm ≤ CMB ≤ 22cm <input type="text"/> cm 1 = CMB > 22cm	[]	12. ¿CONSUME USTED? 1. UNA O MAS RACIONES DE PRODUCTOS LACTEOS AL DIA sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 2. UNA O DOS RACIONES DE LEGUMINOSAS O HUEVO POR SEMANA sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 3. CARNE, PESCADO O AVES DIARIAMENTE sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> 0 = 0 ó 1 AFIRMATIVO 0.5 = 2 AFIRMATIVOS 1 = 3 AFIRMATIVOS	[]
3. CIRCUNFERENCIA DE PANTORRILLA 0 = CP < 31cm 1 = CP ≥ 31cm <input type="text"/> cm	[]		
4. PERDIDA RECIENTE DE PESO (< 3 MESES) 0 = PÉRDIDA > 3KG 1 = NO LO SABE 2 = 1 A 3 KG 3 = NO HA PERDIDO PESO	[]		
5. ¿EL PACIENTE VIVE EN SU DÓMICILIO? 0 = NO 1 = SI	[]	13. ¿CONSUME UD. DOS O MAS RACIONES DE FRUTAS O VERDURAS AL DÍA? 0 = NO 1 = SI	[]
6. ¿TOMA MAS DE TRES MEDICAMENTOS AL DÍA? 0 = SI 1 = NO	[]	14. ¿HA PERDIDO EL APETITO? ¿HA COMIDO MENOS POR FALTA DE APETITO, PROBLEMAS DIGESTIVOS, DIFICULTAD PARA MASTICAR O DEGLUTIR EN LOS ULTIMOS TRES MESES? 0 = ANOREXIA SEVERA 1 = ANOREXIA MODERADA 2 = SIN ANOREXIA	[]
7. ¿EN LOS ULTIMOS TRES MESES, HA SUFRIDO ALGUNA ENFERMEDAD AGUDA O SITUACIÓN DE ESTRES PSICOLOGICO? 0 = SI 2 = NO	[]	15. ¿CUANTOS VASOS DE AGUA U OTROS LIQUIDOS CONSUME DIARIAMENTE? (CAFE, LECHE, JUGOS, VINO, ETC.) 0 = < DE 3 VASOS 0.5 = 3 A 5 VASOS 1 = > DE 5 VASOS	[]
8. MOVILIDAD 0 = DE LA CAMA AL SILLON 1 = AUTONOMIA EN EL INTERIOR 2 = SALE DEL DOMICILIO	[]	16. FORMA DE ALIMENTARSE: 0 = NECESITA AYUDA 1 = SE ALIMENTA SÓLO CON DIFICULTAD 2 = SE ALIMENTA SOLO Y SIN DIFICULTAD	[]
9. PROBLEMAS NEUROPSICOLOGICOS 0 = DEMENCIA O DEPRESION SEVERA 1 = DEMENCIA O DEPRESION MODERADA 2 = SIN PROBLEMAS PSICOLÓGICOS	[]	17. ¿EL PACIENTE SE CONSIDERA, ASI MISMO, BIEN NUTRIDO? (PROBLEMAS NUTRICIONALES) 0 = DESNUTRICIÓN SEVERA 1 = DESNUTRICIÓN MODERADA 2 = NINGUN PROBLEMA DE NUTRICION	[]
10. ¿ULCERAS O LESIONES CUTÁNEAS? 0 = SI 1 = NO	[]	18. ¿EN COMPARACION CON OTRAS PERSONAS DE SU EDAD, COMO CONSIDERA USTED SU SALUD? 0 = PEOR 0.5 = NO LO SABE 1 = IGUAL 2 = MEJOR	[]
TOTAL		<input type="text"/>	puntos

PUNTAJE: ≤17 = Desnutrición. 17-23.5 = Riesgo de Desnutrición. ≥24 = Normal*.

ESCALA DE NORTON

PARÁMETRO	ESCALA	PUNTOS
Condición Física	4= Buena. 3= Adecuada. 2= Pobre. 1= Muy mala.	
Condición Mental	4= Alerta. 3= Apático. 2= Confuso. 1= Estuporoso.	
Actividad	4= Deambula solo. 3= Deambula con asistencia. 2= Confinado a silla. 1= Confinado a cama.	
Movilidad	4= Completa. 3= Levemente afectada. 2= Muy limitada. 1= Inmóvil.	
Incontinencia	4= Ausente. 3= Ocasional. 2= Frecuente / Urinaria. 1= Urinaria + Fecal.	
TOTAL		

< 14 puntos: **Alto riesgo de desarrollar Úlceras por Presión** SI NO

1. ¿Tiene úlceras por presión? SÍ NO