



11227  
UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO 126

FACULTAD DE MEDICINA 26j

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
SECRETARIA DE SALUD

ALTERACIONES DE LA TERMORREGULA-  
CION EN EL PACIENTE DIABETICO CON  
PROCESO INFECCIOSO AGUDO.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN:

**MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A :**

DR. ISIDRO RODOLFO VILLEGAS CADENA

ASESORES: DRA. GUADALUPE FABIAN SAN MIGUEL

DR. VICTOR HUGGO CORDOVA PLUMA



MEXICO D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

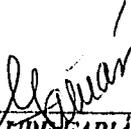
HOSPITAL GENERAL  
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

  
DR. CARLOS RIVERO LÓPEZ

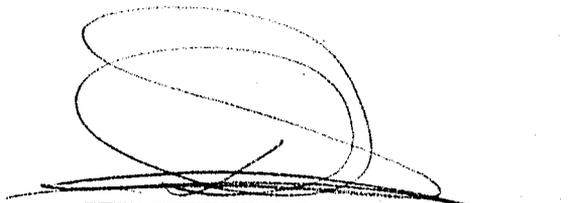
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



  
DRA. GUADALUPE FABIÁN SAN MIGUEL

SUBDIRECTORA DE MEDICINA

PROFRA. TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS  
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

**COOLABORADORES**

***DRA. GUADALUPE CASTRO MARTÍNEZ***  
***DRA. GUADALUPE FABIÁN SAN MIGUEL***  
***DR. VÍCTOR HUGGO CÓRDOVA PLUMA***

*DOY GRACIAS;*

*A MIS PADRES, ISIDRO Y ROSA SILVIA, POR ESTAR SIEMPRE CON MIGO,*

*A MIS COMPAÑEROS Y MAESTROS POR HABERME ENSEÑADO,*

*Y A LIZBETH, MI ESPOSA, POR SUS DESEOS QUE HAN SIDO LOS MÍOS.*

## INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.- RESULTADOS	9
4.- DISCUSIÓN	11
5.- CONCLUSIONES	13
6.- GRÁFICA 1	14
7.- GRÁFICA 2	15
8.- GRÁFICA 3	16
9.- GRÁFICA 4	17
10.- GRÁFICA 5	18
11.- GRÁFICA 6	19
12.- GRÁFICA 7	20
13.- GRÁFICA 8	21
14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

## INTRODUCCIÓN

Como definición de fiebre podemos utilizar, ésta que la define desde su fisiopatología: "Síndrome producido por aumento transitorio de la termoregulación normal, a consecuencia de la acción central del pirógeno. Se caracteriza por signos y síntomas relacionados con la termogénesis, otros con la termolisis y uno más dependiente del aumento de la temperatura." (1)

Durante la fase termogénica participan los mismos mecanismos que generan calor cuando hace frío, fundamentalmente vasoconstricción cutánea y aumento de la actividad muscular; mientras que en la fase termolítica es mediada por los mecanismos que protegen a un organismo cuando la temperatura del ambiente es caliente, principalmente vasodilatación, hiperventilación y sudoración. (1,2). Los clínicos reconocemos como fiebre al registro mediante termómetros con mercurio, las unidades son los grados centígrados; por arriba de 37°C si se realiza en la axila, 37.3°C en la boca y 37.5°C en el recto.

Existen otras condiciones distintas de la fiebre en las cuales la temperatura del cuerpo se eleva, pero en la que no existen los clásicamente llamados pirógenos endógenos (PE) circulantes, no hay síntesis de prostaglandinas termogénicas hipotalámicas, no se observan los mecanismos de la termoregulación y no habrán de ser tratados con inhibidores de la ciclooxigenasa, en estos casos hay una alteración en el centro termorregulador, situado en el núcleo supraóptico hipotalámico. Para ello se ha propuesto el término "hipertermia", sus causas son variables, pero ninguna es por proceso

infeccioso. Mientras que en la fiebre la temperatura nunca asciende mas allá de 41.7°C, en la "hiperterrnia" se han registrado hasta de 46°C ocasionando que el paciente fallezca a causa de esta elevación térmica. (1-3)

Así como el dolor es el síntoma más frecuente de la enfermedad, la temperatura es el signo clínico más comunmente observado. Dinarello y Wolff señalan que la fiebre es mediada por un polipéptido originado de células fagocíticas al que llamaron pirógeno leucocitario; sugieren que el fagocito mononuclear es el mayor productor de pirógeno leucocitario (PL), el cual incrementa la acción de las fosfolipasas y a su vez la producción de metabolitos de los fosfolípidos como el ácido araquidónico; éste, al ser metabolizado por la vía de la ciclooxigenasa da como resultado prostaglandinas de tipo E2 (PGE2) con acción directa sobre el centro termorregulador hipotalámico; y por la vía de la lipoxigenasa da lugar a la formación de leucotrienos. El PL, además de actuar en la producción de fiebre, también estimula células no hipotalámicas involucradas en respuestas de fase aguda, por lo que fue calificado como importante mecanismo de defensa del huésped. (4-5)

En la fiebre, por cada grado por arriba de la temperatura corporal, se incrementa aproximadamente el 10% el índice metabólico, y con esto las reacciones bioquímicas. Es generalmente aceptado que la respuesta inflamatoria es esencial para la homeostasis; sin el movimiento de fagocito en la zona de lesión para destruir a los patógenos y la subsecuente activación de los mecanismos de reparación, (a la menor ruptura del epitelio de revestimiento) podría resultar una infección masiva y la muerte. Por estudios que se vienen realizando desde hace 12 años (5-13), se sabe que

elevaciones de la temperatura corporal similares a la fiebre aumentan la respuesta inmune por acción directa e indirecta con los siguientes mecanismos:

1.- Incremento de la movilidad y actividad de los leucocitos: Una vez que un patógeno potencial rompe las barreras de defensa ya sea piel, epitelio respiratorio o digestivo, la siguiente línea de defensa es probablemente la activación de leucocitos polimorfonucleares (PMN) o neutrófilos, estas células rápidamente emigran al sitio de la infección y fagocitan al cuerpo extraño. De la fagocitosis resulta un "estallido" de actividad destacando la producción de sustancias antibacterianas, incluyendo peróxido de hidrógeno, anión superóxido, lisosima y lactoferrina. Estudios han demostrado que la temperatura en la fiebre ayuda a la migración más rápida de PMN y secreción de químicos antibacterianos producidos por éstos.

2.- Estimulación en la producción y función del interferón: El interferón ejerce un potente efecto antiviral y antibacteriano, estas acciones son incrementadas por la fiebre la cual por sí misma es pirogénica.

3.- Activación de linfocitos T: Como es sabido la interleucina 1 (IL 1) tiene muchos efectos sobre los mecanismos de defensa del huésped, de los efectos mas estudiados es quizá el de estimular la activación de los linfocitos T y la proliferación de células T. La fiebre estimula la producción de IL 1 por los monocitos.

4.- Efecto de hipoferremia para el crecimiento de los patógenos: Es también dado por la IL 1 y presumiblemente también por la interleucina 6 (IL

6), esta reducción de la concentración plasmática de hierro disminuye el índice de crecimiento de las bacterias, quienes lo utilizan para su metabolismo. Aunque la concentración plasmática de hierro aparentemente es independiente de la fiebre, parece haber un sinergismo entre la fiebre y la hipoferremia para reducir el crecimiento de bacterias. Ambas citocinas provocan la disminución de Zinc y este fenómeno también tiene la misma repercusión en el crecimiento bacteriano. En relación a la IL 1 cabe mencionar el papel que desempeña en la síntesis o mediación en la respuesta de fase aguda, propiamente en la síntesis de amiloide A sérico, fibrinógeno, haptoglobina, proteína C reactiva; su poder catabólico en los procesos infecciosos por el incremento en la oxidación de aminoácidos, guarda relación con la proteólisis del músculo esquelético. Dentro de las propiedades inmunorreguladoras, además de la activación de células T, está la expresión de IL 2 y producción de citocinas por esta misma célula, acción directa sobre los mismos macrófagos y monocitos para incrementar aún más la producción de IL 1, sobre los linfocitos B teniendo efecto en la estimulación y crecimiento, diferenciación y producción de inmunoglobulinas, sobre las células asesinas activadas por linfocinas (LAK) y células asesinas naturales (NK) estimulándolas para su acción antitumoral; otra de las acciones importantes es la que tiene a nivel del sistema nervioso central (SNC), provocando sueño, produciendo factor liberador de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica y esteroides, además hace acción sobre el centro termorregulador.

La Diabetes Mellitus (DM) en México es un problema de Salud Pública con consecuencias médicas, sociales y económicas considerables. En el IMSS ha habido un incremento de la atención de la DM y sus complicaciones en servicios de atención primaria a terciaria en un período reciente de 10 años. Para 1988 del 3.5 al 12.7% de la población de 65 años o más se creía que eran portadores. El Impacto de complicaciones específicas, es decir en morbi-mortalidad por DM en México no está bien señalado. (14) Dentro de las enfermedades crónico degenerativas en la República Mexicana para 1993, encontramos a la DM con una prevalencia del 8.2. (15-17)

En los pacientes diabéticos se ha visto que los procesos infecciosos cursan con comportamientos diferentes y más agresivos que en la población general, entre los que se pueden mencionar la otitis externa maligna, mucormicosis rinocerebral, tuberculosis, neumonía bacteriana, colecistitis enfisematosa, infección de vías urinarias incluso con complicaciones (pielonefritis, cistitis enfisematosa, necrosis papilar, absceso perinefrítico e infección metastásica), infección de la piel y tejidos blandos, infecciones por hongos y pie diabético. Los pacientes diabéticos descontrolados presentan una disminución importante de la actividad bactericida intracelular del leucocito para *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en comparación con la población general. La actividad de la opsonina sérica para estos dos patógenos fue significativamente más baja que en los sujetos controles; esto sugiere que el control de la glucosa ayuda a la prevención de ciertas infecciones y asegura las defensas normales de huésped. (18-20)

En los pacientes diabéticos hay alteraciones en el sistema hematológico que van desde los eritrocitos, serie blanca y plaquetas, estas alteraciones son tanto de la sangre como de la médula ósea, y pueden ser en cantidad y en la morfología de la células. Dentro de los cambios de los eritrocitos está la glucosilación de la hemoglobina, disminución del 2,3 difosfoglicerato, dando como resultado disminución en el acarreo de Oxígeno, factores eritrocíticos y proteínas plasmáticas a las células, siendo otro factor no menos importante, el aumento en la viscosidad de la sangre y deformidad de la membrana de las células. Los leucocitos polimorfonucleares también se ven afectados; se ha visto disminución en su cuenta ante procesos infecciosos severos, sobre todo de linfocitos y eosinófilos (como en pacientes sometidos a elevadas concentraciones de corticosteroides), otra alteración es en la adherencia, la cual se encuentra disminuida en un 53 a 55% comparado con sujetos normales, defecto que se supera al recuperarse los niveles normales de glucemia. Han sido detectados problemas en la migración, quimiotaxis, fagocitosis y muerte bacteriana. Entrando más en detalle, hay afección en los linfocitos tanto B como T, es decir, hay alteración en la inmunidad humoral y celular; además, los linfocitos de los diabéticos tienen disminuido la síntesis de citrato, este efecto se corrige con insulina, la cual también se ha demostrado que estimula la actividad de ATP y la glucosa de linfocitos humanos. El daño en la función leucocitaria de diabéticos con pobre control y sus alteraciones en la fagocitosis y en el índice de destrucción de microorganismos mejora al llevarlo a la euglucemia, y en otros diabéticos con infección bacteriana aguda la función leucocitaria permanece disminuida aún con euglucemia. La alteración de polimorfonucleares se ha demostrado con respuesta a quimioluminiscencia sugiriendo que la concentración elevada de glucosa tiene efectos inhibitorios en los PMN y que ésta posiblemente se deba

a glucosilación de proteínas que contribuyen en parte a la alteración en la defensa del huésped.(21-24) En los diabéticos se ha demostrado una disminución substancial de la viscosidad y de la elasticidad de la membrana tanto de los eritrocitos como de los leucocitos, estos cambios son más marcados cuando han presentado eventos vasculares agudos y el índice biológico de elasticidad-viscosidad es independiente del nivel de glucosa con que cursen. (25)

Varias secuelas han sido atribuidas a la importante glucosilación de proteínas; en estudios recientes *in vitro* se ha visto que pueden estimular específicamente a los monocitos y su producción de TNF e IL-1B. Lo anterior sugiere que los diabéticos descontrolados cursen con elevación de estas interleucinas y deterioro a largo plazo de varios parámetros metabólicos. En otros estudios *in vitro* se encontró que no hay cambios significativos en la producción de TNF, IL-1alfa, IL-1beta y radicales libres pero sí de los PMN y que estos cambios mejoran con la aplicación de insulina. (26-28)

La finalidad de este estudio se puede resumir en dos objetivos importantes, el de realizar una prueba de campo tanto para conocer una muestra de nuestra población, dato que nos permita encontrar el valor de ZALFA para calcular un tamaño de muestra adecuado para estudios prospectivos en el universo conocido, y con lo anterior plantear hipótesis básicas para un ensayo clínico controlado. Saber el comportamiento de nuestros pacientes diabéticos cuando cursan con un proceso infeccioso agudo aún subclínico y entender la respuesta febril relacionada a la respuesta leucocitaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los censos de los ingresos al servicio de Medicina Interna, así como también de consulta externa; durante el tiempo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre de 1993, seleccionando los pacientes con diagnóstico de Diabetes mellitus no Insulinodependiente (DMNID), resultando un total de 192 casos; incluyéndose 52 casos que tenían los siguientes criterios: 1. Diabéticos que, independientemente de la causa de ingreso, cursaran con proceso infeccioso agudo demostrado por cultivo positivo, sin importar el agente ni a qué nivel se aisló; 2. Que tuvieran el expediente completo. Se excluyeron aquéllos que: 1. Estuvieran recibiendo esteroides o digital; 2. Que cursaran con otra enfermedad inflamatoria ; 3. Que fueran intervenidos quirúrgicamente y 4. Los que fallecieron sin saberse la causa (o el diagnóstico). Se formuló una hoja de captación para analizar las variables dependientes: curva térmica, si recibieron antibióticos, antipiréticos, citología hemática con cuenta diferencial y glucemia, durante las primeras 48 horas; y las variables independientes: edad y sexo.

La validación de los datos fue mediante estadística descriptiva.

## RESULTADOS

De los 52 casos, la distribución por sexo fue de 30 mujeres (57.6%) y 22 hombres (42.3%), ver gráfica 1; y de edad fué, para las mujeres de 34 a 78 años con una media de 54.4 y los hombres de 35 a 68 años con una media de 57.2 años; tanto para los hombres como para las mujeres la media fue de 55.7 años y el rango de 34 a 78, llama la atención que no hubo diferencia de la presencia de fiebre entre los grupos mayores y menores de 60 años, ver gráfica 2.

Nuestra muestra fué estadísticamente significativa. Nosotros calculamos una ZALFA de 80 individuos. El diseño del estudio, es transversal, abierto y descriptivo.

La falta de respuesta febril fue lo más frecuente en el grupo de estudio, ya que, como se muestra en la gráfica 3, el 85% tuvieron temperaturas menores de 37°C y en el 15% restante fue mayor de 37.8°C.

Fue más frecuente la presencia de fiebre durante las primeras 8 horas del ingreso y hubo una menor tendencia a presentar fiebre en el grupo femenino a diferencia de los masculinos como se observa en las gráficas 4 y 5.

De todos los pacientes, sólo 2 no recibieron antibióticos (3.8%), los demás sí los recibieron y correspondieron al 96%, de estos los que recibieron antibióticos bactericidas fueron el 35%, los que recibieron bacteriostáticos el 34% y quienes los recibieron mixtos el 31%. Solo 1 (1.9%) recibió antipirético el cual fué del tipo de la dipirona, una sola dosis de 1 gr, ver gráficas 6 y 7.

Por otro lado, analizando el comportamiento de la serie blanca de la citología hemática, encontramos que entre mayor fue la cuenta total de leucocitos se observó mejor respuesta febril, y algo más interesante fue el comportamiento de los linfocitos en la cuenta diferencial, ya que hubo un decremento en el número de linfocitos totales en el promedio general de nuestra población. Las pacientes sin fiebre presentaron un promedio de 800 U/L, de linfocitos, a diferencia de los pacientes con fiebre que tuvieron un promedio de 2040 U/L, ver gráficas 3 y 8.

## DISCUSIÓN

El ligero incremento de pacientes diabéticos en el grupo femenino sobre el masculino es semejante a la cifra reportada en la literatura, así como también la distribución por edad encontrada por nosotros. El hecho que durante las primeras 8 hrs. del ingreso hubo menor tendencia a la presencia de fiebre se pudo deber a varios factores, además de pensar que tengan afección inmunológica, que recibieron antibióticos y otra posibilidad pudo haber sido el uso de antiinflamatorios no esteroideos que interfieren en la vía de la ciclooxigenasa para la producción de tromboxano A<sub>2</sub> y éste a su vez interfiere con la aparición de fiebre, sin embargo no encontramos diferencia significativa entre los que recibieron antibióticos bactericidas y bacteriostáticos para pensar que esto haya influido en la respuesta febril, así como tampoco influyó la aplicación de antipiréticos ya que solo fué un paciente.(5-13)

Un dato importante y que no se menciona en la literatura es que el grupo femenino tuvo una menor tendencia a la fiebre que el masculino, lo que nos obliga a pensar si los estrógenos tienen algo que ver con el comportamiento de la fiebre.

No esperábamos; que no hubiera diferencia entre los grupos mayores y menores de 60 años, como se menciona en la literatura del mayor deterioro del sistema inmune en los mayores de 60 años y la tendencia a presentar menos fiebre que el resto de la población, sin embargo parecer ser que sea un sesgo la muestra pequeña para buscar esta asociación.

La literatura internacional refiere con detalle a los trastornos funcionales de los leucocitos en general y directamente en los linfocitos de los diabéticos, que repercuten en mayor predisposición ante procesos infecciosos agudos, sin embargo nos llama la atención los datos encontrados en nuestra muestra de mexicanos con DMNID.

En términos generales, se acepta que dentro de las alteraciones hematológicas en los pacientes diabéticos haya disminución en la función como en la cuenta de leucocitos, a diferencia de lo encontrado en nuestra población, y lo interesante es la asociación con la menor respuesta febril, nos hace pensar que aunque haya leucocitos en nuestros pacientes diabéticos infectados, éstos se deben encontrar bajo un estado de "enfermedad" y esto repercutir en una mala respuesta inmune; y nos hace pensar si puede tener peso como marcador pronóstico la presencia de fiebre, la respuesta leucocitaria y específicamente la linfocitaria. Se ha propuesto que los pacientes diabéticos mal controlados cursen con glucosilación de proteínas, entre ellas las interleucinas; ya que cuando revierten el estado de control metabólico por medio de la insulina, la inmunidad mediada por células mejora. Por otra parte se dice que los pacientes con DMID tienen defecto adquirido en la producción de IL-2, y que en los linfocitos están aumentados los receptores para esta citocina, y que los NK tienen una respuesta disminuida al interferón. Lo que nos hace pensar cual de los mecanismos sea el predominante en nuestros diabéticos, la afección a las interleucinas, o que nos encontramos ante "células leucocitarias enfermas", lo que las hace sujetos de estudio tanto clínico, bioquímico y morfológico. (18-25)

## CONCLUSIONES

1.- Tenemos una prueba de campo con la que podemos conocer a nuestra población de diabéticos que acuden a nuestro hospital.

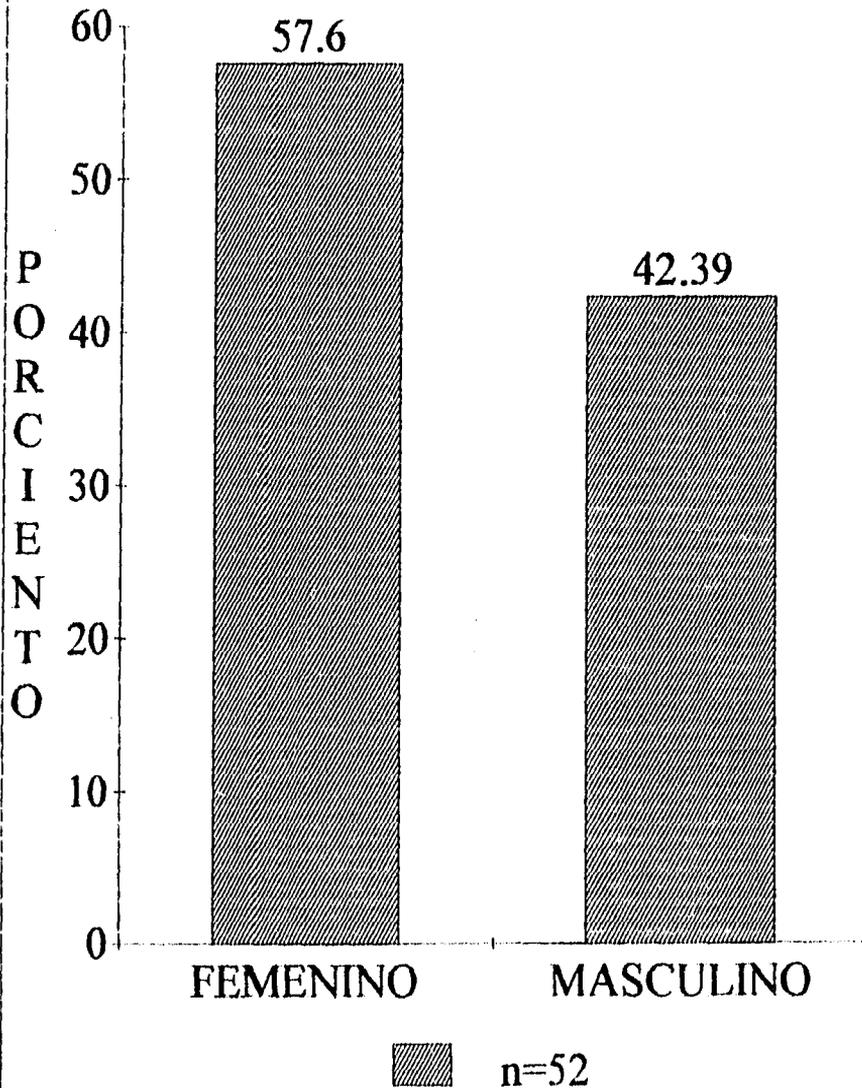
2.- Nuestra muestra de pacientes diabéticos con proceso infeccioso agudo presentaron poca tendencia a hacer fiebre y esto de acompañó con una baja respuesta linfocitaria.

3.- El grupo femenino presentó menor tendencia a la fiebre que el grupo masculino.

4.- Planteamos hipótesis básicas necesarias para realizar un ensayo clínico controlado.

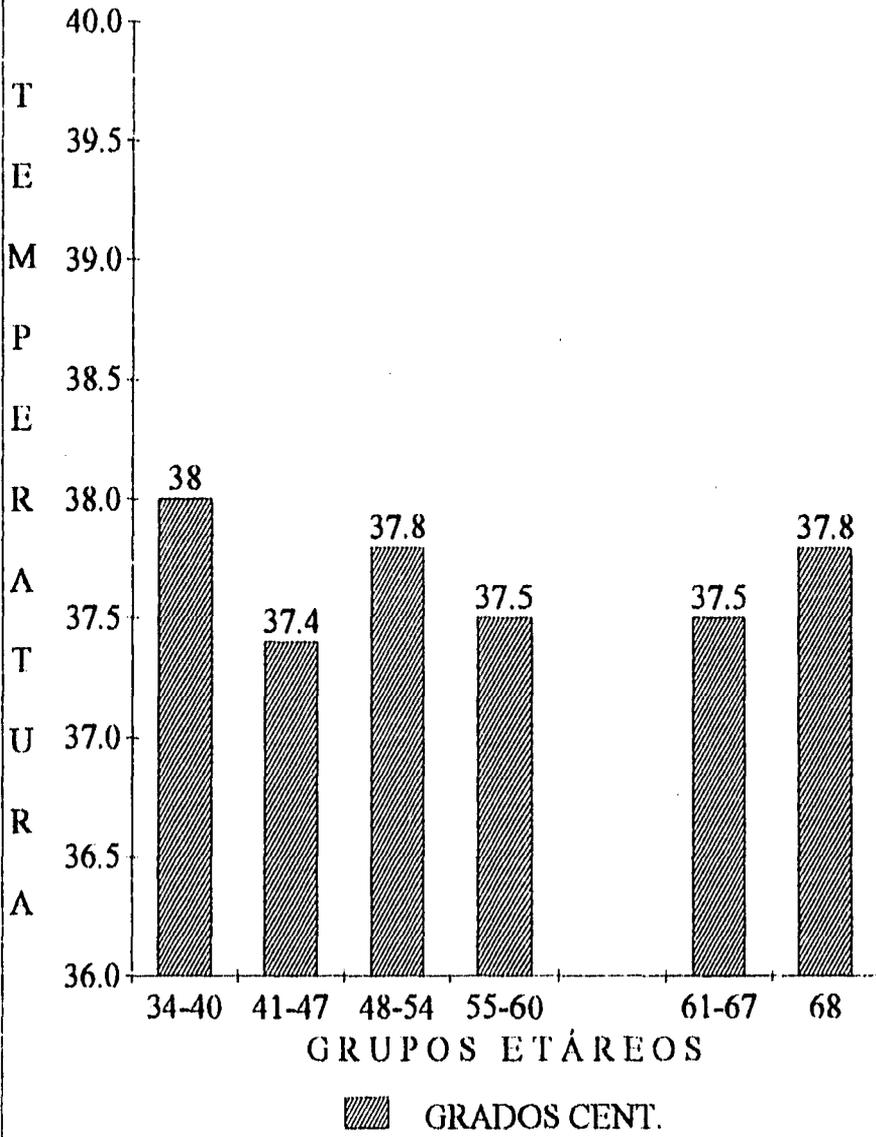
# DIABETES Y FIEBRE

DISTRIBUCIÓN POR SEXO



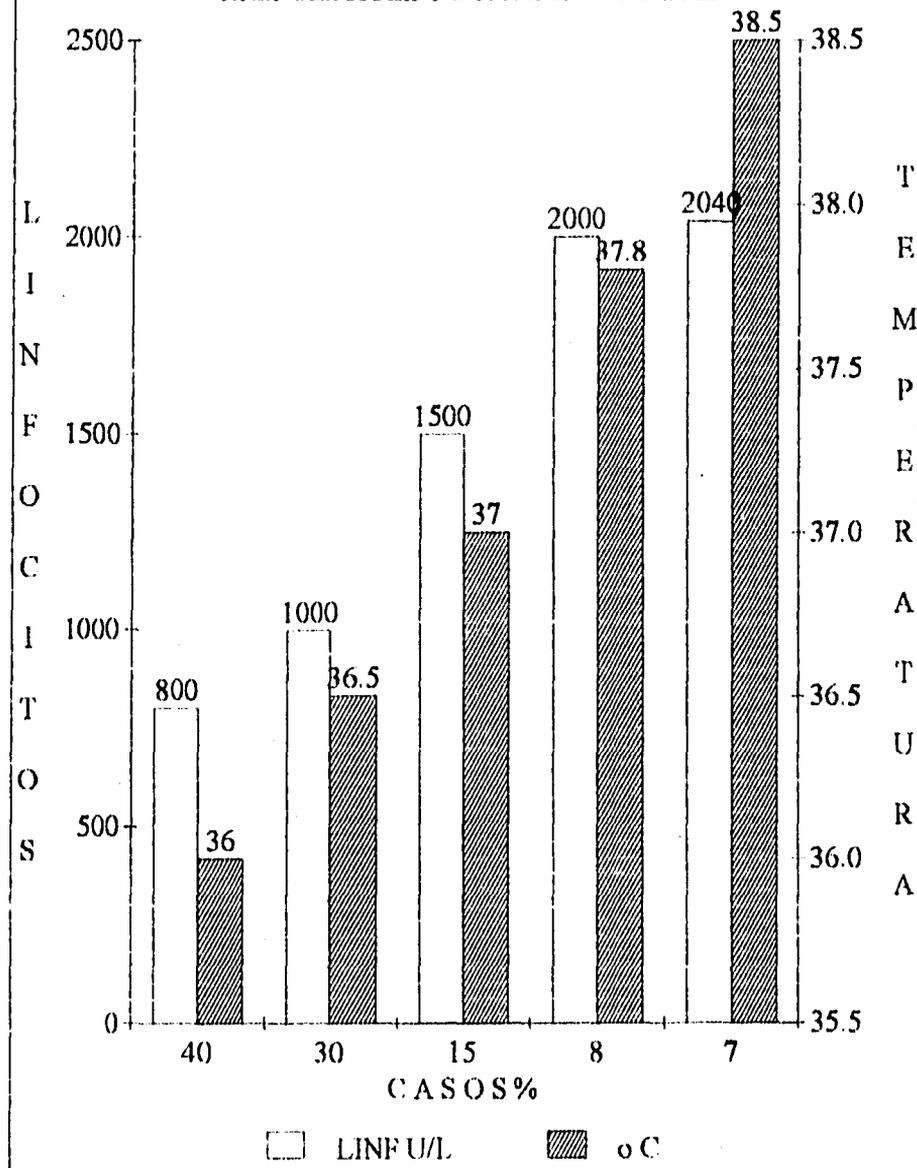
# FIEBRE Y DIABETES

FIEBRE ENTRE MAYORES Y MENORES DE 60a



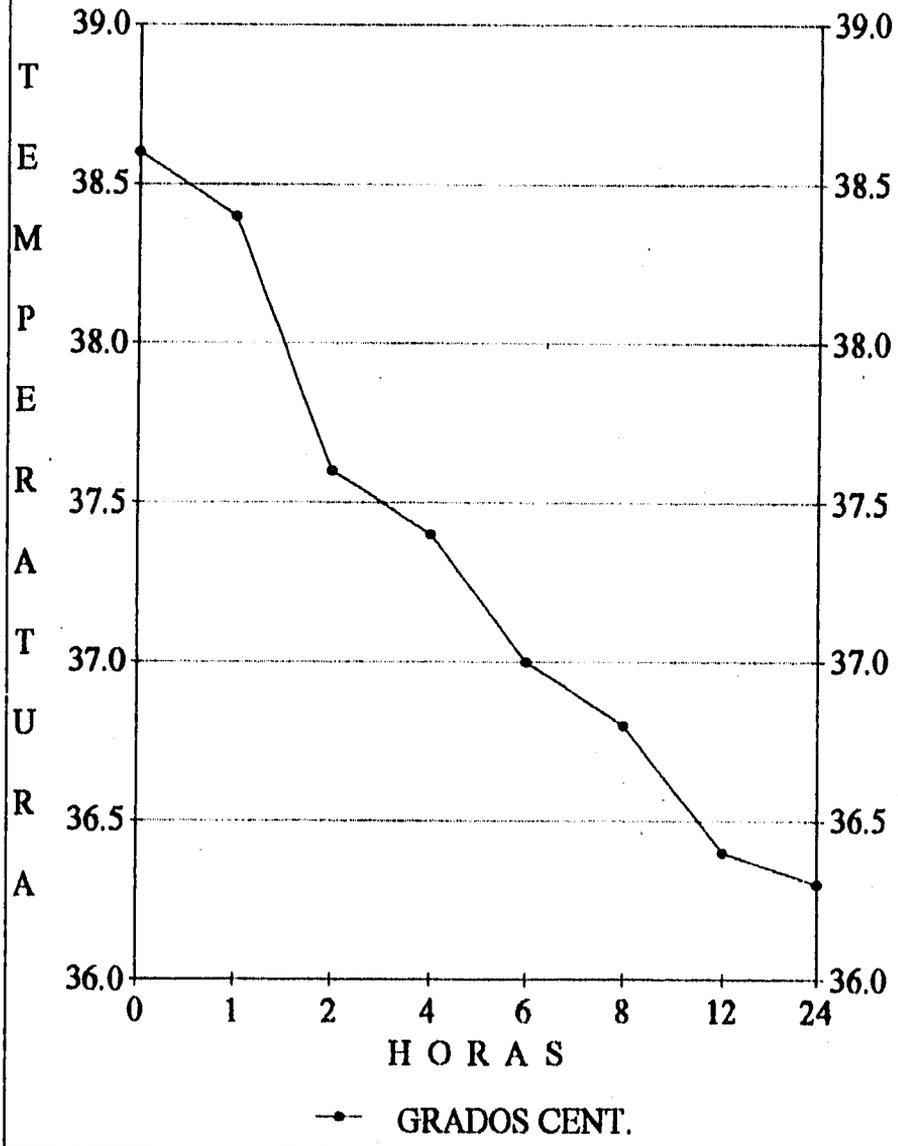
# FIEBRE Y DIABETES

RESPUESTA LINFOCITARIA Y FIEBRE



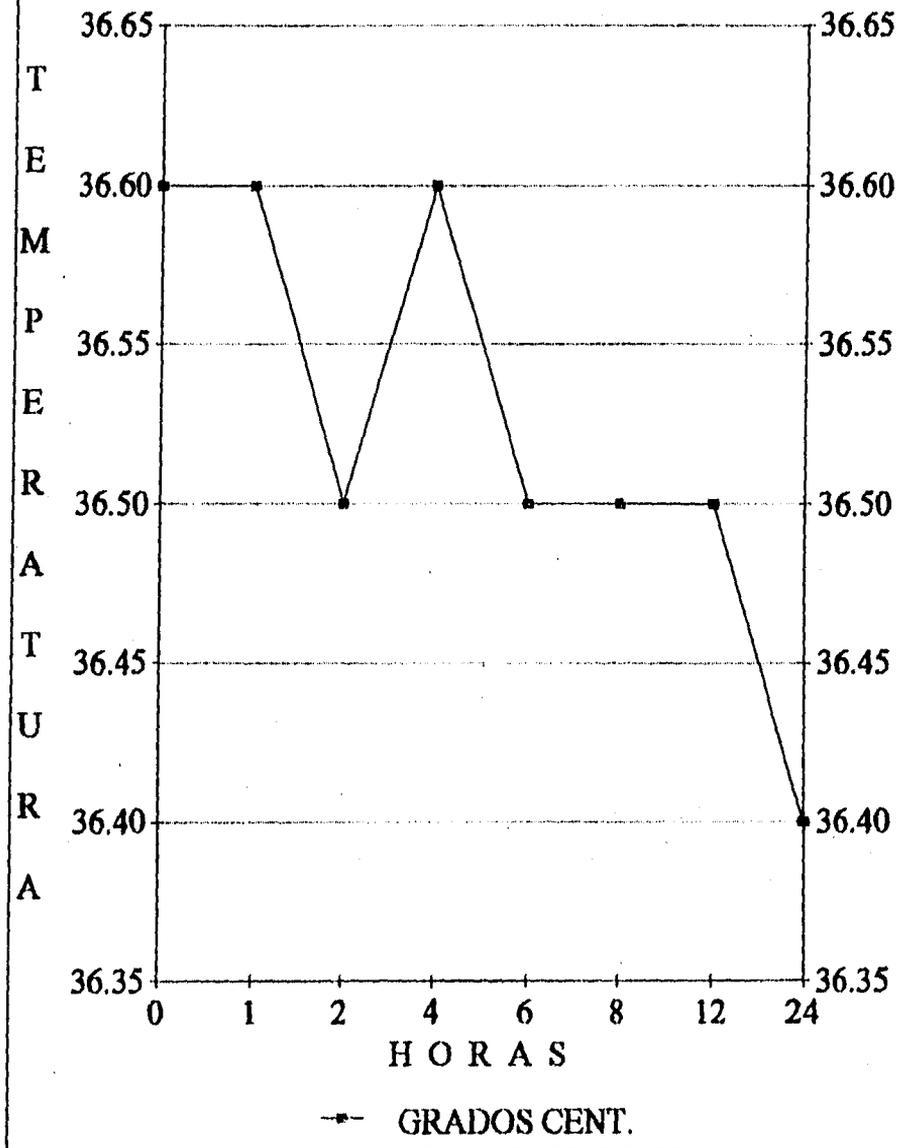
# FIEBRE Y DIABETES

GRUPO MASCULINO 24hrs



# FIEBRE Y DIABETES

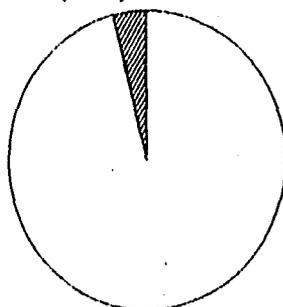
GRUPO FEMENINO 24hrs



# FIEBRE Y DIABETES

CASOS QUE RECIBIERON ANTIBIÓTICOS

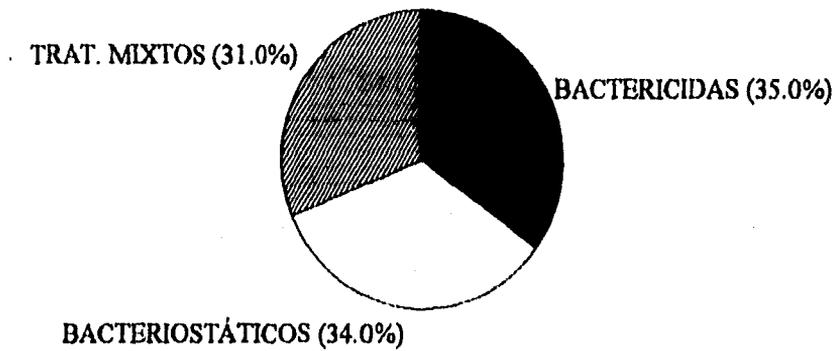
NO RECIBIERON (3.8%)



RECIBIERON ANTIBIÓTICOS (96.2%)

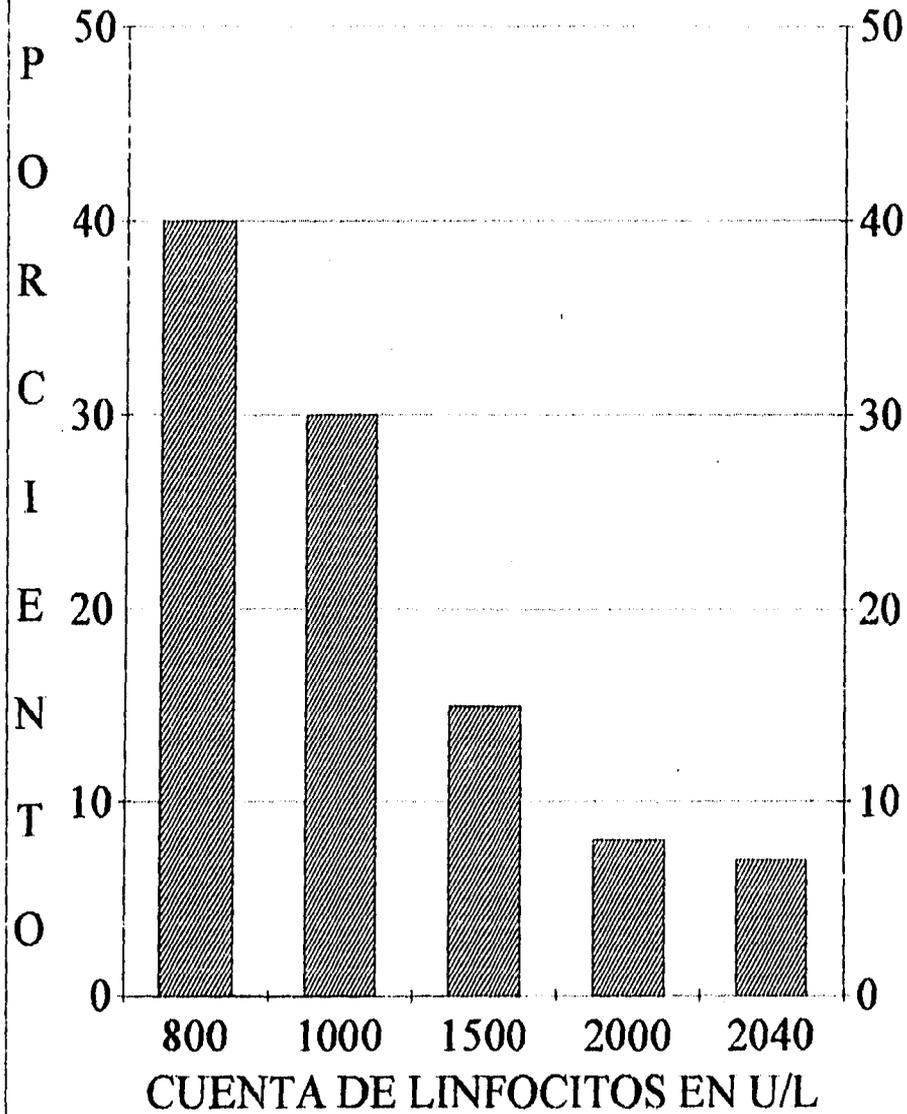
# FIEBRE Y DIABETES

TIPO DE ANTIBIÓTICO ADMINISTRADO



# FIEBRE Y DIABETES

## RESPUESTA LINFOCITARIA



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lifshitz A. Fiebre. Enfermedades Infecciosas I. Temas de Medicina Interna. Asoc. de Med. Interna de México, 1993; 1 (2) : 207-223.
- 2.- Lifshitz A. Fiebre. Tratado de Medicina interna, M. Uribe. Edit. Medica Panamericana, México, 1988; 21-26.
- 3.- Caroff S. N. Neuroleptic malignant syndrome. Med. Clin. Noth. Am. 1993; 77(1): 185-202.
- 4.- Kluger J. M. Fever: Role of pyrogens and cryogens. Physiological Rev. 1991; 71 (1): 93-127.
- 5.- Dinarello Ch. A., Wolffs M. Molecular basis of fever in humans. Am. J. Med. 1982; 72: 799-819.
- 6.- Dinarello Ch. A. Interleukin-1. Rev. Infect. Dis. 1984; 6(1): 51-91.
- 7.- Dinarello Ch. A., Cannon J. G., Wolff S. M. et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces productions on interleukin 1. J. Exp. Med. 1986; 163: 1433-1450.
- 8.- Dinarello Ch. A., Cannon J. G., Mier W. J. et al. Multiple biological activities of human recombinant interleukin 1. J. Clin. Invest. 1986; 77: 1734-1739.
- 9.- Dinarello Ch. A. and Mier J. W. Lymphokines. N. Engl. J. Med. 1987; 317(15): 940-945.
- 10.- Dinarello Ch. A. Biology of interleukin 1. FASEB J. 1988; 2: 108-115.
- 11.- Breder C. D., Dinarello Ch. A. and Saper C. B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. Science. 1988; 240: 321-324.

- 12.- Davatelis G., Wolpe S. D., Sherry B. et al. Macrophage Inflammatory protein-1: A prostaglandin-independent endogenous pyrogen. *Science*. 1989; 243: 1066-1068.
- 13.- Plataniias L. C. and Volgenzang N. J. Interleukin-1: Biology, pathophysiology, and clinical prospects. *Am. J. Med.* 1990; 89: 621-629.
- 14.- Zárate A. Diabetes mellitus in Mexico. *Diabetes Care*. 1991; 14(7) suppl 3: 672-675.
- 15.- Llanos G. y Libman I. La diabetes en las américas. 1995; *Bol Oficina Sanit Panam* 118(1): 117.
- 16.- Rull J. A., Rios J. M., Gómez-Pérez F. J., Olaiz G. et al. The impact of diabetes mellitus on public health in Mexico. *NW Horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease* edited by Colin J. Schwartz and Gustav V. R. Born, *Current Science*, 1995; 64-72.
- 17.- Dirección General de Epidemiología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán: Encuesta Nacional de enfermedades crónicas. Informe Preliminar 1993. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Secretaría de Salud, México.
- 18.- Leibovici L., Samra Z., Konisberger H., Kalter-Leibovici O. et al. Bacteremia in adult diabetic patients. *Diabetes Care*. 1991; 14(2): 89-94.
- 19.- Wheat J. L. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1990; 3(4): 187-197.
- 20.- Rayfield E. J., Ault M. J., Keusch G. T. et al. Infection and diabetes: The case for glucose control. *Am. J. Med.* 1982; 72: 439-450.
- 21.- Bagdade J. D., Root K. R., Bulger R. J. Impaired Leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1974; 23(1): 9-15.

- 22.- Repine E. J., Clawson C. C. and Goetz F. C. Leucocytes and host defense. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bactericidal infections and from diabetics. *J. Infect. Dis.* 1980; 142(60): 869-875.
- 23.- Jones R. L. and Peterson Ch. M. Hematologic alterations in diabetes mellitus *Am. J. Med.* 1981; 70: 339-352.
- 24.- Marhoffer W., Stein M., Maeser E., and Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 1992; 15(2): 256-260.
- 25.- Perego M.A., Danese C., Volpe M. S., Zavattaro E. and Calisi L. Rheological leukocyte indexes in diabetes mellitus tipo II. *Angéiologie.* 1992; 4: A.75-A.80.
- 26.- Mooradian A. D., Reed R. L., Meredith K. E. and Scuderi Ph. Serum levels of tumor necrosis factor and IL-1alpha and IL-1beta in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1991; 14(1): 63-65.
- 27.- Sato N., Shimizu H., Suwa K., et al. MPO activity and generation of active O<sub>2</sub> species in leukocytes from poorly controlled diabetic patients. *Diabetes Care.* 1992; 15(8): 1050-1052.
- 28.- Hostetter M. K. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes.* 1990; 39: 271-275.