

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Interna



**RIESGO DE INFECCIONES HABITUALES DEL DIABÉTICO
TIPO 2: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE SALUD A LO
LARGO DE 10 AÑOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Cristina Martín Muñoz

Bajo la dirección del doctor

Ángel del Palacio Pérez - Medel

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2068-4

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Departamento de Medicina Interna

**RIESGO DE INFECCIONES HABITUALES DEL
DIABÉTICO TIPO 2: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE
SALUD A LO LARGO DE 10 AÑOS.**

TESIS DOCTORAL

M^a. CRISTINA MARTÍN MUÑOZ

Madrid, 2001

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Ángel del Palacio, que ha sabido encontrar tiempo entre sus múltiples ocupaciones para dirigir con gran dedicación e interés la presente investigación. Me merecen especial reconocimiento sus orientaciones y su trato entrañable que me han animado y ayudado en todo lo referente a la realización de esta Tesis.

Al Doctor Agustín Gómez de la Cámara, que me ha iniciado en el complicado mundo de la investigación con gran paciencia y amabilidad. Sin su apoyo metodológico me hubiera sido muy difícil ordenar y expresar el cúmulo de ideas y datos y darles la forma que la investigación actual exige.

A D. Roberto Segura- mi tutor en el Centro de Salud- que ha sido un gran estímulo para mí durante el periodo de formación como residente en Medicina Familiar y Comunitaria. Ha colaborado con sus ideas y su apoyo continuo para el desarrollo y realización de la presente Tesis y, sin duda, es copartícipe de pleno de la misma.

A Susana Lorenzo que ayudó en los aspectos técnicos relacionados con la obtención de datos sobre las historias clínicas.

A Pedro Negro, por su cariño y disposición incondicional. Gracias por ello.

A mis Padres

INDICE

RESUMEN	6
I. INTRODUCCIÓN	8
I. 1. JUSTIFICACIÓN	9
I. 1.1. PREVALENCIA	10
I. 1.2. DM TIPO 2	14
I. 1.2.1. DEFINICIÓN	14
I. 1.2.2. IMPORTANCIA SANITARIA	21
I. 1.3. AUMENTO DE INFECCIONES EN DM	22
I. 1.3.1. SISTEMA INMUNE Y DM	22
I. 1.3.2. CONTROL METABÓLICO Y DM 2	25
I. 1.3.3. INFECCIONES POR ÓRGANOS Y APARATOS	27
I. 1.3.4. MICROORGANISMOS CON FUERTE ASOCIACIÓN	42
I. 1.3.5. INFECCIONES CASI EXCLUSIVAS EN DM	59
I. 1.4. INTERACCIONES DE LA DM CON LOS ANTIMICROBIANOS	72
I. 1.5. INFECCIONES EN DM: ESTUDIOS SELECCIONADOS	73
II. HIPÓTESIS	79
III. OBJETIVOS	81
III.1. PRINCIPAL	82
III.2. ESPECÍFICOS	82
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	83
IV.1. DISEÑO	84
IV.2. VARIABLES	88
IV.3. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE DATOS	95
IV.4. PLAN DE ANÁLISIS	96
IV.5. PROCEDIMIENTOS	97

V. RESULTADOS	98
--- V. 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	99
--- V. 2. TABLA DE FRECUENCIAS	100
--- V. 3. DISTRIBUCIÓN DE INFECCIONES	102
--- V. 4. RIESGO DE INFECCIONES	104
VI. DISCUSIÓN	109
VII. CONCLUSIONES	118
VIII. BIBLIOGRAFÍA	121

ANEXO: TABLAS Y GRÁFICOS

ABREVIATURAS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. No hay evidencias de que las infecciones habituales sean más frecuentes en el diabético que en el resto de la población.

HIPÓTESIS. En la DM está aumentado el riesgo de infección con respecto a los pacientes no diabéticos con otras enfermedades crónicas.

OBJETIVOS. Estimar el riesgo de infección de los diabéticos tipo 2 en comparación con la población no diabética con patología crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO. Estudio de cohortes históricas. Revisión de las historias clínicas de los diabéticos tipo 2 y un grupo de la población de enfermos crónicos no diabéticos mayores de 35 años, seguidos en un centro de salud. Registro de las infecciones observadas en 10 años desde 1.991 hasta 2.000.

VARIABLES

SUJETOS DE ESTUDIO. 105 pacientes con DM 2, mayores de 35 años, seguidos en el Equipo de Atención Primaria, EAP, Embajadores I, seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y consulta.

GRUPO CONTROL. 105 pacientes no diabéticos con patología crónica, mayores de 35 años, seleccionados del registro de morbilidad mediante muestreo aleatorio estratificado con las mismas características que el grupo de estudio.

PLAN DE ANÁLISIS. Estimación del riesgo de padecer infección mediante el cálculo de las tasas de incidencia, determinación del riesgo relativo, RR, y de las diferencias del riesgo absoluto de infección con sus intervalos de confianza, IC, al 95%, determinando la significación estadística mediante la prueba de la Chi-cuadrado.

RESULTADOS. Existe una mayor densidad de incidencia, DI, de entre las infecciones que se reseñaron en diabéticos: 39/ 100 personas-año, p-a, frente a 28/ 100 p-a considerándose estadísticamente significativo y siendo

$p=0.0009$. Los episodios, ep, más incidentes fueron las infecciones respiratorias: 20/ 100 p-a frente a 14/ 100 p-a con $p=0.006$, al igual que las infecciones cutáneas: 7/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a ($p=0.008$), cuyo incremento se observó sobre todo en el sexo masculino: 8/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a ($p=0.008$) y edad mayor de 65 años: 6/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a ($p=0.028$).

Aunque hallamos aumento de la proporción de infecciones urológicas: 6,32/ 100 p-a vs 5,49/ 100 p-a, ORL: 2,53/ 100 p-a vs 2,23/ 100 p-a y oftalmológicas: 1,99/ 100 p-a vs 1,72/ 100 p-a en diabéticos tipo 2, este incremento no alcanza significación estadística.

La distribución de infecciones muestra una diferencia significativa según el tipo de tratamiento, predominando los ep. infecciosos en diabéticos con dieta: media 3,2 ep./ p-a, frente a 1,9 ep./ p-a y 1,1 ep./ p-a en tratamiento con ADO e Insulina respectivamente ($p=0,04$).

La DI de infecciones en diabéticos con más de 5 años de evolución desde su diagnóstico fue de 40/ 100 p-a, frente a 27/ 100 p-a en DM con evolución menor a 5 años, considerando la diferencia significativa ($p=0,05$).

DISCUSIÓN. Discusión de los resultados del estudio en el contexto del conocimiento actual.

CONCLUSIONES. Nuestro estudio muestra claramente un mayor riesgo (en torno a dos veces) de infecciones respiratorias y cutáneas en los enfermos diabéticos que en los no diabéticos. En línea con lo publicado hasta ahora, para el resto de infecciones habituales (urinarias, ORL, oftalmológicas, etc), no hemos podido observar una correlación significativa entre mayor riesgo de infección y diabetes.

El número de episodios infecciosos por persona y año son significativamente superiores en diabéticos con más de 5 años transcurridos desde su diagnóstico.

I. INTRODUCCIÓN

I. 1. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Diabetes Mellitus, DM, consultan más a su médico por procesos infecciosos que los no diabéticos, así se constató en los diabéticos de un grupo de 280.000 personas con 80 patologías distintas (1).

A nivel hospitalario el 10% de los enfermos con bacteriemia eran diabéticos, siendo en el 43% de ellos la infección del tracto urinario, ITU, la causante (2). Finalmente el porcentaje de mortalidad atribuible a la bacteriemia fue mayor en pacientes hospitalizados diabéticos que en los no diabéticos (3).

Clásicamente se ha asociado DM a mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas y a un curso más tórpido en la práctica clínica habitual; las localizaciones con mayor predisposición a sufrir infecciones son el tracto urinario, el aparato respiratorio y la dermis (4). Sin embargo no hay estudios concluyentes que así lo demuestren, especialmente en lo referente a las infecciones más comunes y frecuentes características de atención primaria. Es importante reseñar que sólo 38, 27%, de las 141 publicaciones que hemos encontrado en la bibliografía son del año 1994 o posteriores, lo que indica que los trabajos son antiguos y escasos respecto a este tema.

El propósito de este estudio es investigar el riesgo de infecciones que presentan los pacientes con DM 2 en la práctica general. Estudios futuros podrían proporcionar luz a cerca de los mecanismos básicos de la enfermedad y permitir el desarrollo de una profilaxis mejorada y regímenes de tratamiento para las infecciones en diabéticos.

I. 1. 1. PREVALENCIA DE LA DM

La DM es un importante problema de salud en todo el mundo, con elevada morbimortalidad (5). Del número total de diabéticos, aproximadamente un 90% corresponde a DM 2, un 10% a Diabetes Mellitus tipo 1, DM 1, (6). En España se da una incidencia de 14,9/100.000 p-a para la DM 1 (6).

La DM es la enfermedad crónica más frecuente en la edad pediátrica, después del asma. DM 1 supone el 89%, la diabetes tipo Maturity onset diabetes young, MODY, el 5,8% y la DM 2 de comienzo precoz el 2,6% (6). En la comunidad de Madrid se registró por primera vez una muestra representativa de la población infantil en España donde se incluyeron todos los casos diagnosticados como DM de 1985-1988 con edad de inicio menor a 15 años, la incidencia global se estimó en 11,3/ 100.000 p-a, la edad

cumbre de diagnóstico fue en la pubertad (entre 10-12 años) y estos resultados fueron intermedios respecto a los países nórdicos en que la incidencia es alta y los mediterráneos como Israel en que es baja (7). El registro de incidencia realizado en el servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid desde 1996-1998 en menores de 15 años constató una tasa de incidencia media anual de 14,3/ 100.000 p-a. El incremento respecto al estudio anterior fue del 17,7%, encontrándose un claro aumento de la incidencia de DM 1 en niños menores de 5 años (6).

La DM 2 tiene una alta frecuencia y es una de las alteraciones endocrinas más comunes, afecta hasta un 7% de la población de EE.UU. La prevalencia aumenta de forma rápida por la mayor vida media de la población general y por más factores ambientales y de estilo de vida (nutrición excesiva, sedentarismo) que favorecen su presentación (6).

En España, el primer estudio de prevalencia de DM siguiendo los criterios de la OMS y usando la determinación de glucosa en plasma venoso para detectar casos desconocidos de DM se realizó en Aragón entre Abril de 1993 y Febrero de 1994 sobre residentes de 10-74 años. La prevalencia de DM diagnosticada fue de un 3,1%, sin diagnosticar un 3% e intolerancia hidrocarbonada un 7,2%, existiendo una proporción de casos

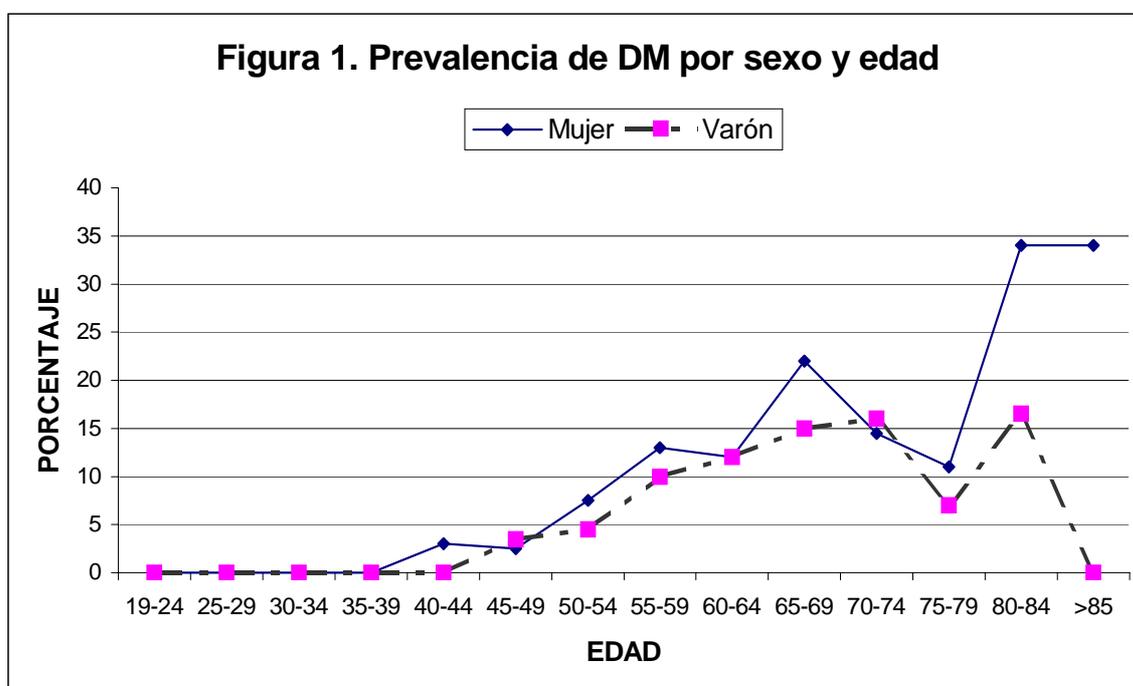
de diabetes desconocidos de casi un 50%. Ajustado por edad, entre 30-64 años, la prevalencia fue de 7,1% en hombres y 5,6% en mujeres (8).

La OMS situaba en 1985 la prevalencia de DM en los países europeos en un 2-5% (9). Pallardo la estimó en un 5% en 1978 aunque con variaciones geográficas importantes (10) y del 6% en la década de los 70, al 12% en los 90, considerando sólo los casos de DM conocida en EE.UU (11), calculó que sumando la intolerancia a la glucosa, ITG, la DM 2 diagnosticada y la no diagnosticada en mayores de 65 años, la prevalencia superaría el 30-40%, siendo estos datos aplicables a Europa. En España, según la Estadística de Salud 1978-1987 supondría la cuarta causa de defunción (12).

Es importante el conocimiento de la situación real de la DM en un país a la hora de establecer medidas preventivas y terapéuticas precoces que disminuyan en lo posible las complicaciones de la enfermedad. El aumento de DM en nuestro país puede deberse al envejecimiento de la población y a mejoras diagnósticas epidemiológicas.

La prevalencia de DM aumenta con la edad, en particular a partir de los 45 años (13,1,14) y sobre todo en el anciano que llega al 20% en diversos estudios (11). En cuanto al sexo, unos objetivan predominio femenino sin

diferencias significativas (13), otros sí encuentran diferencias a favor de las mujeres (15). Un estudio transversal realizado en el año 2000 sobre población general censal, mayor de 18 años, en la provincia de Albacete, seleccionó una muestra de 2.121 sujetos (843 capital y 1.278 provincia) en la que aparece una prevalencia global de DM del 6,7% aplicando los criterios de la OMS, correspondiendo un 6,5% a diabetes conocida y el 0,2% a diabetes no conocida. Por edad, el 52,9% tenía más de 65 años y sólo el 3,5% era menor de 45 años. Aplicando los nuevos criterios diagnósticos de DM, con cifras de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, la tasa de prevalencia ascendería al 9,8% (la figura 1 muestra la prevalencia de DM por quinquenios, tanto en varones como en mujeres) (15).



Investigaciones epidemiológicas como el estudio NHANESII (National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980), usando el test de tolerancia oral a la glucosa, TTOG, con 75 g, la acumulación de diabetes conocida, más “diabetes detectada por la sobrecarga oral de glucosa”, produjo en dicho estudio una prevalencia total de alrededor de un 20%. Además, estudios de este tipo apuntaban hacia un aumento sostenido de las tasas de prevalencia de la DM por encima de los 65 años. Por ello la DM y la ITG, se convierten en un serio problema de salud pública (11).

I. 1. 2. DM 2

I. 1. 2. 1. DEFINICIÓN

La DM es un conjunto de síndromes que se caracterizan por un déficit en la secreción de insulina o de su acción y que conduce a hiperglucemia crónica que es responsable de complicaciones en los pequeños vasos del riñón y de la retina, de los nervios y los grandes vasos, del corazón, de las extremidades y del cerebro.

La historia natural de la DM viene marcada por la de sus complicaciones, la retinopatía puede conducir a ceguera, la nefropatía a insuficiencia renal, IR, y la neuropatía periférica puede complicar el pie

diabético y originar úlceras tórpidas y amputaciones, pero además también se puede afectar el sistema nervioso autónomo, con alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, y genitourinarias, con disfunción eréctil.

CLASIFICACIÓN DE LA DM

En 1997 se establece una nueva clasificación fundamentalmente etiológica:

I. DM 1: destrucción de la célula beta que conduce habitualmente a déficit insulínico absoluto.

a) De causa inmune

b) Idiopática

II. DM 2: puede oscilar entre insulino-resistencia predominante con relativo déficit de insulina a predominio del defecto secretor con insulino-resistencia.

III. Otros tipos específicos

A) Defectos genéticos de la función de la célula beta

1. Cromosoma 12, HNF-1 a (previamente MODY 3)
2. Cromosoma 7, glucoquinasa (previamente MODY 2)
3. Cromosoma 20, HNF-4 a (previamente MODY 1)
4. Otros

B) Defectos genéticos en la acción de la insulina

1. Insulino-resistencia tipo A
2. Leprechaunismo
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
4. Otros

C) Enfermedades del páncreas exocrino

1. Pancreatitis
2. Traumas/ pancreatomectomía
3. Neoplasias
4. Otros

D) Endocrinopatías

1. Acromagalia
2. Síndrome de Cushing
3. Glucagonoma
4. Otros

E) Inducida por fármacos o sustancias químicas

1. Vacor
2. Pentamidina
3. Glucocorticoides
4. Otros

F) Infecciones

1. Rubéola congénita
2. Citomegalovirus
3. Otros

G) Formas infrecuentes de diabetes de causa inmune

1. Síndrome del hombre rígido (“Stiff-man”)
2. Anticuerpos anti-receptor de insulina
3. Otros

H) Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes

1. Síndrome de Down
2. Síndrome de Klinefelter
3. Síndrome de Turner
4. Otros

IV. Diabetes Mellitus gestacional

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES

Los criterios establecidos por la OMS, en 1980 y 1985 han sido modificados. En 1997 el “Comité de expertos para el Diagnóstico y la Clasificación de la DM” de la Asociación Americana de Diabetes, ADA, establece los siguiente criterios:

1. Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) más glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/ l) o;
2. Glucemia plasmática basal ≥ 126 mg/ dl (7,0 mmol/ l) o;
3. Glucemia a las dos horas en el TTOG, ≥ 200 mg/ dl (11,1 mmol/l).

Entendiéndose por “casual” cualquier momento del día independientemente del horario de comidas, y por “glucemia basal” la ausencia de ingesta calórica de al menos ocho horas.

Por lo tanto son posibles tres vías para llegar al diagnóstico y cada una de ellas ha de ser confirmada, en un día posterior, por uno de los tres métodos mostrados anteriormente.

Los pacientes con cualquier forma de diabetes pueden requerir tratamiento insulínico en algún momento de su enfermedad, pero esto no clasifica por sí mismo al paciente.

En la DM 2, previamente conocida como DM No Insulin-Dependiente, DMNID, predomina fundamentalmente la insulino-resistencia donde coexisten aumento de la producción hepática de glucosa y defectos en la secreción de insulina (6). Suele iniciarse de forma progresiva después de los 40 años (16), se le atribuye una base genética importante, pero es evidente la relación con otros factores como la obesidad (en nuestra sociedad más del 80% de los pacientes con DM 2 la sufren) asociado con un grado mayor o menor de resistencia a la insulina que podría ser el defecto inicial necesario pero no suficiente para el desarrollo de DM 2, dieta muy rica en grasas, sedentarismo e incluso se relaciona con retraso del crecimiento en la vida fetal y bajo peso en el momento del nacimiento. Se asocia además con HTA, dislipemia, enfermedad cardiovascular y también tiene tendencia al desarrollo de complicaciones microvasculares. Puede que en un futuro se identifiquen mecanismos etiopatogénicos e incluso trastornos genéticos que permitan una mejor identificación y clasificación más definitiva (6).

En el apartado: otros tipos específicos de diabetes, se han incluido defectos genéticos de las células beta, que son diabetes que comienzan con hiperglucemia moderada y, en general, antes de los 25 años, es una forma de diabetes hereditaria de patrón autosómico dominante y que se denominó tipo MODY (diabetes de la madurez que comenzaba en la edad joven). A parte de estas formas MODY que son consecuencia de mutaciones en el ADN genómico, hay otras mutaciones que afectan al ADN mitocondrial y que pueden provocar diabetes, se trata de la llamada Maternally inherited diabetes and deafness, MIDD, que suele asociarse a sordera. MODY y MIDD representan un 5% de todas las formas de DM 2.

La diabetes gestacional se refiere a la ITG o diabetes que se descubre durante el embarazo; debe ser reclasificada 6 semanas o más después del parto y entonces puede volver a la normalidad, quedarse en estadio de ITG o persistir como diabetes, por lo que debemos considerar la diabetes gestacional como una situación de prediabetes (6).

En la tercera edad pueden existir diabetes anteriormente comentadas y nuevos diabéticos. La DM 1 constituye el 10-15 % de los casos, la DM 2 es más frecuente. Los nuevos diabéticos (diabetes de la senectud), en su mayor parte no son insulino-dependientes, aunque existe un 16,5% (17) que necesitan insulina desde el comienzo. Aparece después de los 65 años,

es una diabetes “benigna”, de comienzo solapado. Con una disminución del umbral renal para la glucosa, encontrándose glucosurias discretas o negativas con cifras de glucemia considerablemente elevadas, lo que evita la poliuria osmótica. Debe reseñarse la existencia frecuente de antecedentes obstétricos en las diabéticas que comienzan el proceso en la tercera edad.

La evolución es estable, sin tendencia a la cetosis, pero el pronóstico depende de las complicaciones vasculares, que constituyen la mayor causa de muerte en estos pacientes (2/3 de los casos) y que son más de tipo macro que microangiopático (6).

I. 1. 2. 2. IMPORTANCIA SANITARIA DE LA DM 2 EN ATENCIÓN PRIMARIA SANITARIA, APS

No se han realizado estudios longitudinales que demuestren que las infecciones habituales sean más frecuentes en el diabético que en resto de la población. A pesar de esto numerosas veces la decisión en la forma de tratar una infección en un paciente puede estar influenciada por el hecho de ser o no diabético, y su supuesta menor protección ante las infecciones. Esto lleva a utilizar con más frecuencia y en mayores dosis, tratamientos antibióticos, que a su vez acarrear un riesgo aumentado de reacciones adversas medicamentosas y un gasto farmacéutico más elevado.

Por ello nos planteamos realizar un estudio de seguimiento analizando las infecciones observadas en 10 años, desde 1991 hasta 2000, a través de la revisión de historias clínicas de dos muestras de los diabéticos tipo 2 y de la población de enfermos no diabéticos mayores de 35 años, controlados en el EAP Embajadores I.

I. 1. 3. AUMENTO DE INFECCIONES ASOCIADO A DM2

I. 1. 3. 1. SISTEMA INMUNE Y DM 2

Algunos opinan que las infecciones en diabéticos no son más frecuentes pero sí más graves (1). A pesar de su disminución progresiva como causa de muerte, las infecciones son responsables del 5,5% de la mortalidad en estos pacientes (18) y siguen siendo la principal causa de descompensación metabólica diabética.

Existen infecciones que prácticamente son exclusivas de diabéticos, otras que se dan con mayor severidad y complicaciones.

Se conoce que la inmunidad está alterada en los pacientes con DM (19). La disminución del poder fagocitario de los leucocitos, podría estar

directamente relacionado con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo (20). El quimiotactismo y el poder bactericida de los linfocitos también están muy disminuidos en los diabéticos.

Las reacciones de defensa ligadas a las funciones inmunitarias celulares están también deprimidas, al igual que la respuesta de los linfocitos T y de la activación monocitaria secundaria a una agresión. Otros factores involucrados son: la disminución de las reacciones de defensa hormonales (disminución de la respuesta de las hormonas de estrés), microvasculares (isquemia de los tejidos) y neurológicas (disminución de la sensibilidad cutánea) (20).

Algunos autores afirman que el buen control glucémico mejora la función inmune: se estimó la actividad bactericida de los neutrófilos mediante técnica de quimioluminiscencia en 45 pacientes con DM 1, 68 pacientes con DM 2 y un grupo control no diabético de 40 pacientes. Se midieron los valores de la quimioluminiscencia global en sangre, que tendieron a ser mayores en los no diabéticos. También estudiaron durante 21 días 10 pacientes con DM 2 tratados con insulina y se observó que los valores de quimioluminiscencia tendían a subir, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguno de los casos. Sin embargo, la

correlación negativa entre quimioluminiscencia y hemoglobina glicosilada, Hb A1c, en pacientes con DM 1 y 2 sí fue significativa. Esto sugiere que la función bactericida de los neutrófilos está asociada al control glucémico, por lo que se debe hacer un especial seguimiento de las glucemias en pacientes diabéticos con infección (21). Aunque no queda demostrado que con un mejor control glucémico se reduzca la infección bacteriana clínica (22).

En DM 2 se considera que un aumento en la producción hepática de glucosa, con afectación especial de la gluconeogénesis, es la responsable del aumento de la glucemia basal. También en situación postprandial, hay una menor inhibición de la producción hepática de glucosa (6). Las infecciones constituyen una causa frecuente de descompensación de la DM debido a que aumentan de manera franca las necesidades de insulina aunque el paciente ingiera menos cantidad de alimentos. Este incremento de las necesidades de insulina se debe, sobre todo, a la secreción de cortisol y glucagón en estas circunstancias (16).

I. 1. 3. 2. CONTROL METABÓLICO Y DM 2

En los pacientes diabéticos que presentan glucemias normales o cercanas a la normalidad, la prevalencia de infecciones es similar a la encontrada en la población general. Sin embargo, cuando la DM cursa con hiperglucemia mantenida (mal control metabólico), la resistencia a las infecciones está disminuida y su prevalencia es alta (23). Ascaso (23) tras un seguimiento de 61 pacientes diabéticos durante 2 años concluye que la hiperglucemia y la malnutrición proteica son factores predisponentes a la infección en la DM. El 11% de los pacientes con glucemias inferiores a 140 mg/ dl se infectaron, mientras que lo hizo el 79% de los individuos con glucemias superiores a 200 mg/dl. La infección más frecuente fue la ITU producida por bacilos gram negativos, G -, fundamentalmente Escherichia Coli, EC, seguida de las respiratorias y cutáneas. En el grupo de individuos que tuvieron un proceso infeccioso se encontraron 24 pacientes con malnutrición, 77,4%, mientras que sólo 11 individuos en el grupo no infectado, 36,6% (estas diferencias fueron significativas).

También se encontró una alteración de la inmunidad general, con anergia cutánea en 17 de los 31 pacientes infectados y sólo en 9 de los 30 no infectados. Estas alteraciones se han descrito en el individuo diabético con mal control metabólico.

Por otro lado, las infecciones constituyen una causa frecuente de descompensación de la DM, ya que aumentan las necesidades de insulina por el aumento de secreción de cortisol y glucagón, haciendo difícil la distinción entre causa y efecto respecto a la descompensación de los niveles de glucosa durante la infección.

En Holanda se valoró si existía relación entre el nivel glucémico en diabéticos (tratados con dieta, ADO o insulina) y la incidencia de infecciones en un periodo de 2 años, relacionando determinaciones de HbA_{1c} y glucemias basales. Hubo diferencias significativas de incidencia en pacientes bien o mal controlados (24). Sin embargo, los pacientes que presentaron infección mostraban niveles significativamente mayores de HbA_{1c} en este periodo comparado con los niveles medios en los periodos sin infección, por lo que se concluyó que la hiperglucemia es más un resultado que una causa de infecciones comunes, siendo importante el diagnóstico y tratamiento precoces de estas infecciones en la práctica general. En este estudio participaron 328 pacientes que presentaban uno o más episodios infecciosos (un total de 458 infecciones con una media de 2.4 \pm 1.9), pero no se usó un grupo control porque no era el objeto del estudio y no sabemos si los pacientes diabéticos fueron más proclives a adquirir o no una infección respecto a los no diabéticos.

I. 1. 3. 3. INFECCIONES POR ÓRGANOS Y APARATOS

- INFECCIONES RESPIRATORIAS

ALTERACIONES EN MECANISMOS DE DEFENSA PULMONAR EN DIABÉTICOS.

En pacientes diabéticos se han descrito defectos fisiopatológicos a distintos niveles que podrían predisponer a infecciones respiratorias inferiores. En el tracto respiratorio superior mecanismos de filtración e impacto aerodinámico, de aclaramiento mucociliar, tos y mecanismos neuroreflejos para evitar la aspiración eliminan partículas de gran tamaño. En el tracto inferior el tejido linfoide asociado a bronquios, Ig A e Ig G, surfactante y varios factores quimiotácticos extracelulares están integrados en la respuesta inflamatoria pulmonar. Macrófagos alveolares fagocíticos, respuesta inmune específica, como células dendríticas y linfocitos T y B también forman parte de los mecanismos de defensa (25). La neumonía puede ser resultado del mal funcionamiento de estos mecanismos. La gastroparesia, que afecta al 20-25% de los diabéticos (26) puede aumentar

el riesgo de aspiración como resultado del reflujo gastroesofágico , RGE, y el vómito.

Las revisiones realizadas no aclaran suficientemente si la DM es un factor de riesgo para la mayor incidencia o severidad de las infecciones respiratorias de vías altas y bajas (27,28). Antes de 1924 el 19% de las muertes en diabéticos se atribuían a infecciones y la mayoría eran pulmonares (29). Warren y LeCompte (30) entre 1958-65 en la Joslin Clinic de Boston observaron que de 779 muertes en pacientes diabéticos, 170 se atribuyeron a infección y la neumonía fue la causante del 54% de ellas, pero estos trabajos presentan defectos metodológicos como su realización sin grupos de control asociados. Contrariamente a esto, estudios posteriores sugerían que la incidencia global de neumonía no estaba aumentada entre diabéticos (49,32,33,34).

Las infecciones causadas por ciertos microorganismos como el estafilococo aureus, EA, los G -, y las micobacterias, son más comunes en diabéticos que en no diabéticos (19). Hasata estima que un 30% de diabéticos son portadores nasales de EA comparado con el 11% de individuos sanos (35) y parece ser que la tasa de transporte está directamente relacionada con el nivel de Hb A1c. La mayoría de los gérmenes aerobios G - causantes de neumonía en pacientes diabéticos

pertenece a las enterobacteriaceas. Como se demostró en un amplio estudio realizado entre 1993-94 en el Hospital General de Massachusetts, los gérmenes aislados más frecuentes fueron: Enterobacter, H. Influenza, HI, Klebsiella, Pseudomona Aeruginosa, PA, y Acinetobacter, entre 19.523 cultivos de esputo.

Otras opiniones defienden que la DM es un factor de riesgo para bacteriemia en pacientes con neumonía por neumococo y está asociada a mayor mortalidad (36,37), aunque revisando los datos publicados al respecto no hemos logrado comprobar esta afirmación. Winterbauer (38), observó 158 casos de neumonía recurrente de los que el 93% tenía una o más condiciones predisponentes asociadas, 20 de ellos eran diabéticos. Kirkland informó del perfil clínico de 105 individuos con neumonía bacteriana crónica e identificó DM en 8 de 65 individuos con condiciones predisponentes (39). Se estableció un 10-15% de incidencia de DM en pacientes con neumonías complicadas, pero no se daban grupos de control (40,41).

PREVENCIÓN

Se ha sugerido que la vacuna neumocócica era menos eficaz en diabéticos que en el resto de la población, sin embargo otros apreciaban

similares respuestas (42). La eficacia de la vacuna entre los diabéticos se estima en un 80%, en mayores de 65 años del 75% (43) y en pacientes en los que se dan estas dos condiciones del 61% (44). La respuesta inmunológica a la vacuna contra HI es similar y no afecta al control glucémico (45). Dada su eficacia, estas vacunas se consideran recomendables en los diabéticos (46, 19).

Existe un aumento de mortalidad e incidencia de neumonía bacteriana asociada a cetoacidosis entre pacientes diabéticos. En Holanda desde 1976 a 1979 se observó una mortalidad del 25,4% debida a cetoacidosis diabética en pacientes con neumonía en los años de epidemia de gripe, 1976 y 78, y del 14,7% en años no epidémicos, 1977 y 79, ($p < 0,01$) (37). Las tasas de mortalidad atribuible a HI pueden incrementarse un 5-15% durante las epidemias, especialmente en pacientes mayores que padecen enfermedad cardiovascular coexistente. La disminución del movimiento y aclaramiento ciliar en estos pacientes combinado con la alta incidencia de portadores nasales de EA entre diabéticos, hace que se produzca un aumento de la incidencia de neumonía estafilocócica postgripal (HI) (19), la cual tiene una tasa de mortalidad asociada del 30% (34).

El aumento de mortalidad e incidencia de neumonías bacterianas por neumococo y estafilocócica postgripal (H.I) asociada a cetoacidosis (47), hace recomendable la vacunación a todos los diabéticos de HI y neumococo (46).

-INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

En autopsias se ha observado una frecuencia 3-4 veces mayor de ITU en diabéticos respecto a los no diabéticos (48). La prevalencia de bacteriuria en la mujer diabética (49,50) es 2-3 veces superior a la detectada en la población general (51), a diferencia del varón donde las diferencias encontradas no son significativas (52,53), y puede que la DM sea un factor de riesgo independiente de ITU nosocomial (54), aunque se debe tener en cuenta que muchos de las referencias no son recientes.

En Dinamarca, comparando 269 pacientes diabéticos con 260 no diabéticos apareció mayor frecuencia de bacteriuria en diabéticos aunque la diferencia no fue significativa, 9,3% frente a 4,5%. En mujeres sí lo fue, 18,8% frente al 8%, siendo la mayoría asintomáticas, 88%, y no se objetivó relación de bacteriuria con la edad. La presencia de sonda en diabéticos fue más frecuente, pero no se relacionó con manipulación previa del instrumental ni bacteriuria (48). Tampoco se conoce la incidencia real de

ITU en la población activa, ya que en los estudios realizados no se diferenciaba entre bacteriuria sintomática y asintomática.

Una vez instaurada la bacteriuria en el diabético el riesgo de afectación del parénquima renal aumenta, la bacteriuria asintomática en el diabético en muchas ocasiones es de origen renal. Forland cultivó la orina (55) de 333 pacientes diabéticos asintomáticos y utilizó la técnica de las bacterias recubiertas de anticuerpos, TBRA, como indicador de infección renal. Inicialmente encuentra un 43% de pacientes con TBRA positivos, pero en el seguimiento observó que 15 pacientes positivizaron TBRA a las siete semanas, indicando ascenso de la infección al parénquima renal. En total un 79% de los pacientes estudiados tenían la TBRA positiva. Además observó que en los pacientes con afectación renal (TBRA positivos) se produjeron un 67% de recurrencias y un 57% en los pacientes con infección localizada en vejiga, predominando las reinfecciones.

En la actualidad, la mayoría de investigadores están de acuerdo en que la bacteriuria asintomática en la mujer sana sin patología obstructiva es una entidad banal que no requiere tratamiento excepto en gestantes y niños (56), en cambio no existen conclusiones definitivas para el paciente diabético ni suficientes estudios al respecto, aunque la mayoría consideran que los diabéticos son personas de riesgo que deben ser tratados si tienen bacteriuria asintomática (57). El régimen de 3 días recomendado para la

cistitis aguda no complicada en mujer no diabética no es suficiente para las cistitis en diabéticos, se recomienda 7-14 días de tratamiento antibiótico vía oral, VO, en infección no complicada (58). Ciprofloxacino es de primera elección VO en infección urinaria causada por PA y las Fluoroquinolonas son efectivas en caso de prostatitis. Trimetoprim-Sulfametoxazol, TMP-SMX, debe usarse con precaución en pacientes tratados con ADO, ya que pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de estos fármacos.

ITU complicadas con Enterococos no responden a estos tratamientos, es necesaria la Ampicilina o Vancomicina vía intravenosa, VIV (59).

Los factores predisponentes fundamentales en una ITU son:

1- Disfunción neurógena vesical de los diabéticos. Sawers (60) encontró bacteriuria significativa en el 10% de 400 mujeres diabéticas entre 15-65 años, tras un seguimiento de 20 pacientes con bacteriuria y 21 sin ella. Se midieron reflejos autonómicos cardiovasculares y el residuo vesical por ultrasonidos y se observó mayor frecuencia de bacteriuria en las mujeres diabéticas con neuropatía, pero sin evidenciarse en ellas un incremento de la orina residual postmiccional

2- Alteración de la función leucocitaria (61).

3-Mayor presencia de alteraciones anatómicas (cistocele, rectocele). Forland (62) detectó cistocele, cistouretocele o rectocele en un 30% de mujeres diabéticas con bacteriuria, frente al 4% en mujeres no diabéticas con ITU de repetición (154, 155).

4-Presencia de retinopatía diabética y de enfermedad coronaria y tiempo de evolución de la DM superior a 20 años (63,64,65).

Otros opinan que las ITU sólo son más frecuentes en mujeres diabéticas mayores de 50 años (52); la glucosuria, aunque no está directamente relacionada (63), cuando es intensa, podría facilitar una disminución de la actividad fagocitaria de los leucocitos (66). Tal vez el factor más importante sea la afectación vesical por la neuropatía diabética, que provocaría una paresia progresiva de la vejiga con un aumento de residuo postmicción, esta orina residual se coloniza más fácilmente por los gérmenes uropatógenos y por alteración neurógena de los orificios ureterovesicales, podrían ascender por los uréteres hasta llegar al riñón (67).

Algunos consideran que la DM predispone a infecciones más severas del tracto urinario superior (29) y que las complicaciones son más frecuentes (68).

Los gérmenes causantes de una ITU en diabéticos son los mismos que en la población general excepto en el caso del Streptococo del grupo B, SB, que siendo infrecuente parece aislarse en más ocasiones en las pielonefritis de pacientes con DM (69). El EC es el patógeno más frecuente y se aísla en un 75% de los urocultivos en las mujeres diabéticas (8).

No se conocen con exactitud las causas que motivan la mayor incidencia de ITU y de sus complicaciones en diabéticos, la mayoría de los trabajos no son recientes y la muestra es insuficiente.

PIELONEFRITIS

Se afirma que existe un riesgo 5 veces mayor de sufrir pielonefritis en el diabético (70), otros refieren que la presentación clínica es similar en diabéticos que en no diabéticos, excepto por la afectación bilateral que es frecuente en los primeros (71). Semetkowska-Jurkiewicz (72) siguió 2 cohortes de diabéticos afectados de bacteriuria asintomática de los cuales uno recibe tratamiento y el otro es el control; no encontró diferencias entre

los ep. de pielonefritis presentados por ambos grupos a lo largo de los 14 años de seguimiento, no se observó deterioro de la función renal y la tensión arterial no presentó diferencias significativas al inicio y al final del estudio en ambos grupos. Participaron 53 pacientes por rama y parece carecer de la suficiente potencia estadística para encontrar diferencias; los datos de Semetkowska-Jurkiewicz contrastan con la afirmación generalizada de que los pacientes con bacteriuria asintomática tienen un riesgo elevado de presentar NPR, absceso perinefrítico o pielonefritis agudas (hallazgos de autopsias).

La pielonefritis aguda suele manifestarse por fiebre elevada y dolor espontáneo en la fosa renal o a la puñopercusión lumbar. Suele acompañarse de malestar general, escalofríos, náuseas y/o vómitos, la disuria y la polaquiuria pueden estar ausentes. Hay dos complicaciones que aunque infrecuentes son de extrema gravedad, la pielonefritis enfisematosa y la necrosis papilar renal, NPR.

NECROSIS PAPILAR RENAL

La NPR está producida por una isquemia en el territorio de las pirámides renales. Algunos autores lo definen como necrosis medular renal por su alteración en el territorio medular (72).

La asociación de NPR y DM es conocida desde hace tiempo. Estudios realizados en 1947 (73,74) sobre autopsias de pacientes diabéticos, encontraron 29 casos de NPR sobre 859 autopsias de diabéticos, 3,4%, (73) y en otro (74) 16 casos de 307 autopsias, 3,4 %. Estos estudios de prevalencia basados en autopsias pueden infraestimar la proporción real de pacientes diabéticos afectados de NPR, ya que en un trabajo posterior (75) se llegó a encontrar hasta en un 23,7% de los pacientes con Diabetes Mellitus Insulin-Dependiente, DMID.

En enfermos diabéticos, las causas más frecuentes de NPR son la infección del parénquima renal (pielonefritis) y la uropatía obstructiva (el porcentaje de necrosis en autopsias aumentaba hasta el 25% en pacientes diabéticos que habían presentado pielonefritis) (73, 74).

La NPR se presenta más frecuentemente en la mujer, 3:1, y entre la sexta y séptima décadas de la vida, conduciendo de modo inevitable a la insuficiencia renal, IR, en el 15% de los casos (72).

La instauración del cuadro puede ser brusca o indolente. Debe sospecharse siempre que el diabético con ITU no responda adecuadamente al tratamiento antibiótico o desarrolle un fallo renal (75). La hematuria

microscópica se da en la mitad de los pacientes diabéticos afectados de NPR y en la mayoría de casos existe una historia previa de ITU (72).

El diagnóstico de NPR requiere demostrar la alteración en las papilas o los cálices renales. La prueba diagnóstica más sensible es la pielografía retrógrada en la que aparece dilatación de los fornix caliciliares, extensión del contraste dentro del parénquima y retracción e irregularidad de las pirámides papilares. En algunas ocasiones la eliminación por la orina de los restos necróticos del tejido papilar puede ser la confirmación diagnóstica de la entidad (72).

El tratamiento requiere una antibioterapia precoz y agresiva e hidratación VIV hasta que la fiebre y sintomatología se resuelvan, normalmente 2-3 días desde su inicio. Después TMP-SMX o Fluoroquinolonas por VO se administrarán según el antibiograma hasta completar al menos 14 días de tratamiento, aunque la duración total de éste se regirá según la resolución radiográfica y clínica (59).

Si se evidencia ITU, en los casos en los que se demuestre uropatía obstructiva, deberá resolverse prioritariamente este problema. Aunque la progresión de la NPR es variable, sin conocerse con exactitud cuales son los factores que condicionan el pronóstico, puede haber pacientes afectados

de una extensa NPR que mantienen una función renal conservada, mientras que otros evolucionan a una IR progresiva a pesar de las medidas terapéuticas (72).

ABSCESOS PERINEFRITICOS

En varias series de pacientes estudiados con abscesos perinefríticos (una complicación de la pielonefritis), al menos un 35-40 % (76) era diabético (77). En un 80 % de los casos ocurría como una complicación del ascenso de la infección desde el tracto urinario bajo y eran causadas por EC o Proteus, afectando más al riñón izquierdo que al derecho (78).

- INFECCIONES DE PARTES BLANDAS

La frecuencia de lesiones cutáneas en diabéticos no es bien conocida, algunas alteraciones son claramente más frecuentes en diabéticos, pero es difícil entender la naturaleza de esta asociación y los datos epidemiológicos de que se dispone no son recientes (79,80,81).

Las lesiones cutáneas se observan frecuentemente en pacientes diabéticos (incidencia del 30%). Según una revisión realizada en 1994 (82), las manifestaciones cutáneas de la DM se pueden clasificar en 4 categorías:

1. Enfermedades de la piel que se asocian con DM (necrobiosis lipoídica, dermatopatía diabética, liquen plano, acantosis nigricans, xantomas eruptivos, leucoplaquia oral,...).
2. Infecciones (bacterianas o fúngicas).
3. Manifestaciones cutáneas de complicaciones de la DM (micro-macroangiopatía y neuropatía).
4. Reacciones de la piel frente al tratamiento de la DM (Sulfonilureas e insulina).

INFECCIONES BACTERIANAS CUTÁNEAS

Algunos autores indican la necesidad de descartar DM ante infecciones bacterianas cutáneas recidivantes. La DM a su vez puede descompensarse debido a estas infecciones (20).

En la facultad de medicina de Messina (83) se observaron 457 diabéticos que acudían de forma ambulatoria. De ellos, 276, 60%, tenían alteraciones cutáneas. Las infecciones de piel más comunes fueron las dermatofitosis e infecciones por C, 81%, mientras que las virales y bacterianas fueron las menos frecuentes, es por tanto un tema controvertido.

El "pie de atleta " es característico del diabético; las lesiones interdigitales son por sí solas inofensivas, pero pueden sobreinfectarse por estafilococos llegando a complicarse con celulitis y con infecciones osteoarticulares. En Messina (83) se observó que 35 de 64 pacientes con DM 1, 54%, tuvieron alteraciones cutáneas, principalmente vitíligo, 9%, y psoriasis, 9%, los diabéticos tipo 2, 240 de 393, 61%, presentaron alteraciones de las cuales fueron infecciones el 20% y dermatopatía diabética el 12.5%. La prevalencia de lesiones cutáneas fue mayor en los diabéticos tipo 2; esta diferencia podría ser explicada por la menor edad y duración de la diabetes y por un mayor nivel de conocimiento de la enfermedad y autocuidado de los pacientes con DM 1. La incidencia de las alteraciones cutáneas en grandes poblaciones de diabéticos no seleccionados fue mayor de la esperada. Un cuidadoso examen dermatológico y un buen control metabólico podrían mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

En los pacientes con DM 1 la alta frecuencia de alteraciones cutáneas puede ser explicada por un trasfondo inmunológico común, sin embargo, el número relativamente pequeño de estos pacientes no permite conclusiones definitivas. Por el contrario, en los diabéticos tipo 2 las infecciones de piel parecen estar asociadas a un peor control metabólico, alterando la función fagocitaria de los leucocitos en situaciones de

hiperglucemia o en casos de hiperglucemia y cetosis (84) y (85). No se puede excluir que otros factores desconocidos, aparte del control metabólico, influyan en un mayor riesgo de infección en estos pacientes, ya que pacientes bien controlados metabólicamente presentan infecciones cutáneas, aunque en un número menor.

I.1.3.4. MICROORGANISMOS CON FUERTE ASOCIACIÓN A LAS INFECCIONES EN DM

- INFECCIONES BACTERIANAS

ESTREPTOCOCO BETAHEMOLÍTICO DEL GRUPO A, SA

Fascitis Necrotizante: También conocida como gangrena estreptocócica, está producida por SA (*Streptococcus pyogenes*) (86). Es una infección rara que pone en peligro la vida del enfermo, se trata de una celulitis necrotizante que afecta a la fascia superficial y al tejido subcutáneo produciendo una característica tunelización devastadora por su rápida evolución hacia la muerte (86). Datos publicados en 1997 sugieren un aumento de la frecuencia de la fascitis necrotizante (87), aunque en España no existen evidencias de ello. DM y otras enfermedades predisponen a

padecerla. Empiezan en el tejido celular subcutáneo, y se extiende a lo largo de las fascias. La infección puede ser (19):

-polimicrobiana: bacilos G-, anaerobios (Bacteroides Frágilis o Clostridios) (90% de los casos).

-monomicrobiana: Estreptococo.

Clínicamente la gangrena se presenta de forma súbita con fiebre y gran toxicidad sistémica, a menudo los pacientes desarrollan shock. Las localizaciones más frecuentes son los brazos, piernas y la pared abdominal, el miembro afecto aparece enrojecido, tumefacto, muy sensible y doloroso. Aunque inicialmente la piel está intacta, en horas se torna azulada o violácea y posteriormente aparecen placas negruzcas con bullas sanguinolentas. En ocasiones se puede encontrar crepitación por existencia de gas subcutáneo. El daño causado es característicamente desproporcionado respecto a los hallazgos de la exploración física (eritema y calor característicos de la inflamación) (88).

El diagnóstico es primariamente clínico y microbiológico. El aspecto hemorrágico de las lesiones y la aspiración de las flictenas y tejidos permite sugerir el tipo de infección, la crepitación es muy útil para el diagnóstico

pero no se aprecia más que en el 50% de los casos, la identificación radiológica del gas puede ser más precoz y efectivo (89). Se ha empleado la TAC y la RMN, pero no existen pruebas que indiquen que estos procedimientos aceleren el diagnóstico y mejoren el pronóstico (86). El diagnóstico de seguridad es anatómico y se realiza durante la cirugía observando la necrosis de la fascia y demostrando la tunelización mediante la pérdida de resistencia del tejido celular subcutáneo al paso del dedo. La mortalidad depende en gran medida de la rapidez con que se proceda a su desbridaje amplio. Freischlag observó una mortalidad del 32% cuando la operación se realizaba antes de las 24 horas del diagnóstico frente al 70% cuando dicho periodo era mayor (90). Por lo tanto, debe considerarse una urgencia quirúrgica, ya que la mortalidad se acerca al 100% sin cirugía (87). Ésta debe afrontarse con determinación, debe ser extensa, muy agresiva y resolutiva, extirpando todas las zonas necróticas y desvitalizadas.

La Gangrena de Fournier es una forma de fascitis necrotizante característica del periné (91).

El tratamiento con Clindamicina combinada con Penicilina y asociada a Gentamicina por VIV (92), una inmediata y decidida intervención

quirúrgica y las medidas de soporte del shock son las claves del tratamiento.

ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B, SB

La DM está claramente asociada a las infecciones por SB. Eickhoff (93) enfatizó la relación de la DM y este patógeno, especialmente cuando existe enfermedad vascular periférica severa. Aunque al principio eran casos de bacteriemia, endocarditis y meningitis, ahora está claro que pueden darse infecciones pulmonares e ITU. No parece necesario que exista enfermedad valvular cardíaca para el desarrollo de endocarditis debida a SB (42).

Cuando la infección invasiva por SB ocurre en adultos, la DM es el factor más importante. En pacientes jóvenes, <30 años, con DM el RR de SB invasivo es 30 veces superior al de la población control, para diabéticos entre 45-64 años el RR es del 5.7 (94).

INFECCIONES POR KLEBSIELA

Se calcula una incidencia de infecciones por Klebsiela del 30-60% en diabéticos, incluyendo bacteriemia (2) y endoftalmitis (95). En un estudio

prospectivo realizado en el hospital Beilinson Medical Center por Leibovici (2) se incluyeron todos los episodios de bacteriemia observados en pacientes mayores de 18 años en un periodo de 19 meses, en los que 119 pacientes diabéticos tuvieron 124 ep. de bacteriemia y 508 ep. en 480 no diabéticos, la edad media de los diabéticos fue de 74 años y sólo el 14% se trataba con insulina, lo que refleja una población anciana con DM 2. La única diferencia significativa en análisis univariante fue la preponderancia de ITU como fuente de bacteriemia entre pacientes diabéticos, 40% frente a 30% en no diabéticos, pero esta diferencia se explicaba por la mayor edad de los pacientes diabéticos, en estos ep. el porcentaje de Klebsiela fue del 25% en diabéticos y del 12% en no diabéticos. En pacientes con sonda vesical y bacteriemia la Klebsiela se aisló en el 60% de diabéticos frente al 17% de los no diabéticos (2).

SALMONELA ENTERÍTIDIS, SE

En un estudio de casos-control en un hospital de New York durante un periodo de brote (151), desde 28 de Julio al 16 de Agosto de 1987, de 883, 92%, pacientes infectados por SE tras exposición a una dieta contaminada 75 pacientes sintomáticos elegidos al azar (casos) se compararon con 80 pacientes asintomáticos (controles) elegidos en las mismas condiciones de edad y sexo. La DM se consideró una enfermedad

subyacente sólo en el caso de que el paciente fuera tratado con insulina o ADO (Esta relación era independiente del nivel de exposición a SE con la dieta). El análisis multivariante mostró que la DM era el único factor de riesgo de infección independiente (OR=3.8 para un IC 95%), cuando la definición de caso se restringió a aquellos con síntomas, la DM seguía siendo un factor de riesgo de infección (12/ 48 v.s 7/ 80, OR=3.5; IC 95% =1.1, 10.8). Que los diabéticos tuvieran mayor riesgo de desarrollar la infección tras exposición a SE se explica por la menor producción de ácido gástrico, que funciona como una barrera para la bacteria ingerida (96) y la disminución de la motilidad con un mayor tiempo de tránsito gastrointestinal (97), las anomalías en la función de los granulocitos y linfocitos T en los diabéticos predisponen también a la infección (151).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, TBC

En algunas series de pacientes en 1920 se calculó una incidencia 3-4 veces mayor en diabéticos (98,99), así como de cavitaciones (100), otros calculan entre 2-3,6 veces más comparada con no diabéticos (101). Una revisión en Philadelphia en el año 1946 revela una incidencia de 8.4% de

TBC en 3.106 radiografías, Rx, de pacientes diabéticos comparado con 4.3% de 71.767 Rx en grupos control (102).

En pacientes diabéticos la TBC puede presentarse en estadíos más avanzados en el momento del diagnóstico y se asocia a mayor tasa de mortalidad. En Birmingham, durante 10 años, 1970-79, 36 pacientes del continente asiático diagnosticados de DM presentaron TBC pulmonar infiltrativa, al compararse con el grupo control se encontró un incremento significativo de la enfermedad cavitada y esputo positiva en diabéticos respecto a los no diabéticos, 86 y 71% respectivamente, lo que sugiere una forma más severa de la TBC. En la Joslin Clinic entre 1922-68 se objetivó un 5,9% de mortalidad en diabéticos frente al 0,3% en los no diabéticos (103), aunque el efecto de enfermedad médica coexistente estaba infraestimado.

La DM podría estar relacionada con la TBC (Holden y Hied 1972), los investigadores describen tanto una mayor incidencia de TBC en diabéticos, como una elevada incidencia de diabetes en pacientes con TBC (104, 105). Holden (106) describió 106 pacientes con TBC y DM en los que esta última aparecía primero en 48 casos, mientras que TBC fue la primera en aparecer en 40, las dos patologías aparecieron en 18 casos. Los clínicos anotaron una mayor incidencia de presentaciones radiológicas

inusuales de TBC pulmonar en diabéticos, en una serie, el 29% de pacientes diabéticos con TBC tenía afectación del campo inferior, y el 4,5% en no diabéticos (107).

En un metanálisis se objetivó un 50% de reducción de casos de TBC en receptores de la vacuna BCG, pero no se encontraron datos sobre la eficacia de esta vacuna, por lo que podrían ser interesantes estudios para reevaluar su utilidad (108).

ESTAFILOCOCO AUREUS

se ha relacionado con una mayor incidencia de infecciones en diabéticos (causante del 40-70% de infecciones bacteriémicas y la mayoría de infecciones locales) (109), pero en series posteriores esta relación no estaba clara (110).

- Infecciones crónicas

Aunque hay poca evidencia que sugiera que los diabéticos con bacteriemia por EA tengan un mayor riesgo de Endocarditis infecciosa u otros focos metastásicos de infección respecto a los no diabéticos, existe una excepción: en el caso de pacientes diabéticos que tienen focos de

infección crónicas, tales como úlceras neuropáticas del pie se recomienda ecocardiografía para detectar cualquier evidencia de Endocarditis Infecciosa (110).

-Hemodiálisis

Quarles (111) indicó que el 48% de las bacteriemias por EA entre pacientes que recibían hemodiálisis eran precedidos por infecciones no bacteriémicas o eran portadores estafilococales. Linnemann (112), en una epidemia de infección por EA que se dio en una unidad de hemodiálisis, observó que altas tasas de portadores de EA entre diabéticos conducían a mayores tasas de autoinfección e infecciones cruzadas a pacientes no diabéticos dentro de la unidad, lo que ha impulsado esfuerzos para eliminar el estado de portador reduciendo las infecciones invasivas estafilocócicas.

- Diálisis peritoneal

La incidencia de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria crónica, CAPD, es de 0.4-6.3 ep./ p-a (113, 114), de las series publicadas que comparaban la incidencia de peritonitis entre diabéticos y no diabéticos que sufrían CAPD unos estimaron que las tasas eran similares (115,116), mientras que otros notaron más incidencia entre diabéticos,

0.69% vs 0.27% (117). Según Krauss y Spector el porcentaje de infecciones por EA fue mayor en los no diabéticos, 26% vs 8%, $p < 0.01$ (116), comparando las secuelas de peritonitis ligada a CAPD no notaron diferencias entre los grupos. En una revisión de 422 ep.de peritonitis abarcando 14 estudios, el EA era el responsable de 88 ep., 21% de los casos, (109) pero la frecuencia de peritonitis entre diabéticos y no diabéticos no fue especificada.

-Bacteriemia sin foco

En el estudio de Leibovici (2), en pacientes sin claro foco de bacteriemia el porcentaje de EA aislados fue del 19% en diabéticos frente al 14% en no diabéticos. Esta cifra seguía siendo significativa cuando se comparaba con la variable de adquisición en el hospital, vías intravenosas centrales o periféricas y desordenes subyacentes. Para Mellors (118) y MacFarlane (119) el porcentaje de bacteriemia sin foco claro fue similar en diabéticos que en los no diabéticos. En conjunto, fueron incapaces de demostrar diferencias significativas en este aspecto. El riesgo de mortalidad por bacteriemia en los diabéticos fue similar al de los no diabéticos, al igual que describe Bryan (3) y McFarlane (119).

-Infecciones de partes blandas

El porcentaje de EA aislados en un estudio de diabéticos con infección en las extremidades fue del 63% y del 40% en los no diabéticos, siendo los pies las zonas más afectadas (120, 121).

- INFECCIONES FÚNGICAS

MICOSIS CUTÁNEAS

Se opina que las dermatofitosis son las infecciones más comunes en diabéticos, por el contrario otros objetivan que estas infecciones no son las más frecuentes (122). La colonización por *Cándida*, C, en pacientes con infección de piel y uñas se cree que son mucho más frecuentes en diabéticos. Las formas más comunes de candidiasis incluyen intertrigo, paroniquia y onicomicosis y formas generalizadas con lesiones diseminadas se dan fundamentalmente en estos pacientes. *C. Albicans* es el patógeno que más frecuentemente coloniza la piel, especialmente si está dañada, destruyendo los tejidos (123).

Paroniquia y onicomicosis por C son unas de las infecciones fúngicas más frecuentes en atención primaria. Paroniquia es una infección crónica inflamatoria de la porción proximal de la uña, es más frecuente en las manos que en los pies y suelen ser precursores de la onicomicosis que se caracteriza por una placa descolorida, quebradiza, endurecida, de mayor espesor y coloración amarronada, que puede ser muy dolorosa. El tratamiento requiere prolongadas o repetidas series de antifúngicos tópicos o sistémicos. Desafortunadamente los estudios sobre la terapia antifúngica sistémica excluyeron sujetos diabéticos, por lo que la eficacia en diabéticos resultó desconocida (123).

Moniliasis: El agente causal suele ser la *C. Albicans* (las infecciones por C son un indicador temprano de la diabetes no diagnosticada, o un marcador de mal control). Se localizan a nivel de pliegues de flexión, órganos genitales (es típico de mujeres) y comisuras labiales (típico en niños) (122). Preparaciones antifúngicas tópicas suelen ser insuficientes en muchos casos de candidiasis intertriginosa, en casos de infección severa o recurrente se utilizan derivados de Azol por vía sistémica (Ketoconazol, Fluconazol o Itraconazol) (123).

Eritrasma: Causado por el *Corinebacterium Minutissimum*. Es típico de mujeres obesas (122).

Erisipela: Aparece en miembros inferiores, y suele complicarse con lesiones ampollosas de posible progresión a gangrena y fascitis necrotizante (122).

La zygomycosis cutánea en los diabéticos aparece en heridas ya formadas previamente, con inflamación necrótica progresiva de la piel (123).

MICOSIS DEL TRACTO URINARIO

La DM es un factor predisponente de ITU causadas por hongos (124), sobre todo la C. Distinguir estas infecciones de la colonización es difícil, la presencia de síntomas o piuria sugiere infección (19). La prevalencia global de C en orina es de 0,2-4,8% incluyendo pacientes con sonda urinaria y hospitalizados (125), teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes tienen sonda u obstrucción urinaria. Parece que la glucosuria asociada a estasis urinario predispone a colonización por C en orina. Complicaciones tales como neumatúria son más frecuentes en diabéticos, ocasionalmente aparece una pielonefritis por infección retrógrada ascendente en presencia de obstrucción o glucosuria, si la C en

orina persiste tras 3-5 días de lavados vesicales diarios sugiere candidiasis renal (123).

El tratamiento de pacientes asintomáticos con sonda en que no hay sospecha de obstrucción ni candidiasis renal requiere cambio de sonda y observación. En el caso de diabéticos es controvertido debido a que el riesgo de infección ascendente está ligeramente aumentado (123).

Existe una tendencia hacia la resolución espontánea de este tipo de infecciones, Schonebeck (126) realizó un seguimiento durante 2 años de 64 pacientes diabéticos y con otros factores predisponentes para infecciones por hongos, sólo el 11% de los casos desarrolló infección sintomática, se observó que en algunos casos persistían varios meses hasta la resolución espontánea y el *Proteus* era generalmente el agente asociado, Schonebeck concluye que la micosis urinaria desaparece y no constituye peligro para el paciente, a no ser que su estado general esté muy deteriorado (127). En caso de ser necesario el tratamiento incluye Anfotericina B en dosis única por VIV (128), aunque el Fluconazol por VO (129) es el fármaco preferido por la facilidad de administración, la baja toxicidad y por permitir el tratamiento ambulatorio.

La DM también constituye un factor predisponente para prostatitis por *C.* Estas infecciones tienden a la diseminación local de vejiga y ocasionalmente hematológica. El tratamiento consiste en antifúngicos sistémicos junto a drenaje quirúrgico de los abscesos si procede (123).

MICOSIS OROFARÍNGEA

La Candidiasis oral es una complicación muy frecuente en los diabéticos mal controlados, *C. Albicans* es responsable de la mayoría de los casos. Pueden complicarse con infecciones por Herpes Simple, HS, o leucoplaquia. El diagnóstico requiere confirmación del agente causal. El tratamiento tópico con antifúngicos (Clotrimazol 10 mg 5 veces al día) resulta efectivo, Fluconazol o Itraconazol sistémicos se usan en casos severos (123).

La estomatitis atrófica crónica es la forma más común de enfermedad asociada a *C.*, siendo muy frecuente en diabéticos. Pueden ser asintomáticos o sufrir irritación y quemazón en la boca, los signos característicos son eritema crónico y edema en la porción del paladar que contacta con las piezas dentales con queilosis angular asociada. Se trata con antimicóticos no absorbibles de Nistatina o Clotrimazol, desinfección de la dentadura y educación sobre la higiene del paciente (123).

No hay datos que indiquen mayor frecuencia de esofagitis por *Cándida* en diabéticos (123).

MICOSIS GENITAL

Todas las mujeres diabéticas premenopáusicas están predispuestas a padecer vulvovaginitis por *C*, pueden presentar formas severas con afectación vulvar extensiva hacia región inguinal adyacente. La afección vulvar es la presentación dominante en diabéticas postmenopausicas al inicio de la madurez. La mayoría de episodios responden a tratamiento antimicótico tópico o sistémico convencional.

En varones, el síndrome de balanopostitis aparece más frecuentemente en diabéticos con inflamación del glande y pene que puede extenderse a escroto, en casos de inflamación severa puede dar lugar a fimosis. El tratamiento con derivados del Azol tópico son muy eficaces (123).

SINUSITIS MICÓTICA

Aunque la infección de senos paranasales puede ser grave en diabéticos, sobre todo en asociación con cetoacidosis, la sinusitis por C es mucho menos agresiva que la causada por *Aspergillus* o *Zygomycetes*, y responde al tratamiento antifúngico convencional y drenaje del seno infectado. Debe ser considerada en todo diabético que no responde al tratamiento antibiótico.

La aspergilosis afecta al tracto respiratorio superior (senos) y pulmón. Además su tendencia es a la invasión vascular produciendo trombosis, isquemia, infarto y necrosis tisular.

Los agentes más frecuentes de *Zygomycosis* son *Rhizopus Arrhizus* (*R. Oryzae*), que tiende a producir una infección aguda y rápidamente fatal similar a mucormicosis, independientemente de su diagnóstico y tratamiento precoz. La forma rinocerebral es la más frecuente y propia de diabéticos acidóticos, con una mortalidad del 85% (130). Las formas pulmonares se inician por la inhalación de hongos y diseminación hematógona a través de los bronquios con trombosis vascular pulmonar, infarto y hemorragia. El diagnóstico requiere biopsia y cultivo de la lesión (123).

MICOSIS SISTÉMICAS

Aunque la DM es considerada factor de riesgo para infección por C sistémica, no se ha demostrado y no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la morbilidad y mortalidad de candidiasis sistémica en diabéticos respecto a los no diabéticos (123).

I.1. 3. 5. INFECCIONES CASI EXCLUSIVAS EN EL PACIENTE DIABÉTICO

-MUCORMICOSIS RINOCEREBRAL

La mucormicosis es una infección oportunista poco frecuente y de mal pronóstico, causada por hongos de la clase Zygomycetos, *Rhizopus Oryzae* según Tierney (131), que suele afectar a pacientes diabéticos y/o inmunodeprimidos con mal estado general, y tiene una elevada mortalidad, en torno al 50% de los casos (132).

El espectro clínico de la mucormicosis es bastante amplio. La forma más frecuente es la rinocerebral, también existen formas cutáneas,

pulmonar, diseminada, y muy raramente localización gastrointestinal, renal, cerebral aislada,... (132).

La puerta de entrada es la nariz, desde donde se extiende a los senos paranasales, paladar, órbita y estructuras intracraneales, siguiendo por lo general un curso crónico. Los síntomas de comienzo, rinorrea y congestión, se confunden con los de cualquier catarro nasal, pero la aparición en pacientes diabéticos de tumefacción orbitaria dolorosa (133) o de unas costras necróticas en paladar o mucosa nasal (134), debe hacer sospechar la posibilidad de mucormicosis rinocerebral, pueden presentar fiebre, cefalea o confusión, así como oftalmoplejía o pérdida de visión por afectación de pares craneales con trombosis del seno cavernoso.

Según Morais (135), un 80% de los pacientes con mucormicosis son diabéticos, siendo la enfermedad de mejor pronóstico que en otras etiologías con supervivencias en torno al 60-80%. La mucormicosis en diabéticos suele ocurrir en presencia de cetoacidosis o mal control, aunque puede afectar también a pacientes bien controlados. Se ha comprobado que la acidosis interfiere la actividad fagocítica de los macrófagos y polimorfonucleares frente a mucorales, además provoca un aumento de hierro libre que parece favorecer el desarrollo de esta enfermedad.

El diagnóstico de mucormicosis se establece mediante la visualización de hifas en el estudio histopatológico de la mucosa afectada. El estudio del líquido cefalorraquídeo en la mucormicosis rinocerebral suele ser inespecífico.

El tratamiento es una combinación de cirugía agresiva y temprana y un antifúngico sistémico, casi siempre Anfotericina B a dosis de 0,7-1 mg/kg/ día hasta llegar a dosis totales habitualmente superiores a 3 g. El Fluconazol e Itraconazol también son de elección (136). La Anfotericina B puede provocar lesión renal, en estos casos su uso en la forma farmacológica encapsulada polisomal permite la administración de dosis elevadas al disminuir la nefrotoxicidad (132).

En el diabético, la estabilización metabólica mejora la respuesta al tratamiento, habiéndose descrito curaciones de formas rinoorbitarias exclusivamente con la corrección de la cetoacidosis. A pesar de ello, las claves para una buena evolución continúan siendo un diagnóstico y actitud terapéutica temprana y agresiva, así como una adecuada corrección de factores predisponentes. De hecho, estas medidas son la causa de que la incidencia de la enfermedad haya aumentado en paralelo a la mejoría del pronóstico, pasándose de una mortalidad superior al 90% a una inferior al

50% (137). La hiperglucemia por sí misma no es un factor predisponente (93).

PIE DIABÉTICO

Se define como el conjunto de lesiones agudas y crónicas que afectan de partida al territorio de los pies, mal perforante único o múltiples, con o sin infección de gravedad variable, que requiere simples cuidados locales o pérdida de sustancia, a veces, amputaciones limitadas como mínimo a una falange y como máximo a un miembro y a veces conduce al fallecimiento del paciente (138). Estas lesiones son principalmente secundarias a una neuropatía diabética grave. Se entiende también como tal, lesiones isquémicas agudas o crónicas de origen principalmente arterial, acompañándose de un riesgo elevado de amputaciones más o menos extensas (6).

El 15% de los diabéticos padecerán esta enfermedad, existe una mayor frecuencia entre los 45 y 64 años, la incidencia en DM es del 13% y prevalencia 10%. El 85% de amputaciones no traumáticas se deben a DM, el 70% de las amputaciones tendría lugar en pacientes con úlcera ligada a un traumatismo, úlcera crónica que se infectará y/ o originará una

gangrena. Más de la mitad de estos casos podrían evitarse con tratamiento precoz y adecuado, cicatrizando en el 80% de los casos.

Los cultivos obtenidos de especímenes quirúrgicos o de heridas mostraron distintas especies de organismos, el Estafilococo es el más frecuentemente aislado, pero aerobios G- y Gram positivos, G+, y bacterias anaeróbicas G- también se encuentran con frecuencia. Las úlceras del pie diabético están consideradas una mezcla de infección aeróbica-anaeróbica, Bacteroides Frágilis y Melaninogénicus se encuentran en muchos casos (93).

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La ulceración del pie ha sido tradicionalmente considerada como una triple consecuencia de enfermedad vascular periférica, neuropatía periférica e infección. Más recientemente anomalías de la presión sobre el pie y la presencia de callo han sido identificadas como las causas más importantes que contribuyen a la ulceración. Es posible que la duración de la diabetes, el control de la glucemia y otras características contribuyan a la patogénesis de la úlcera (6).

-Enfermedad vascular periférica

La elevada incidencia de enfermedad vascular periférica arteriosclerótica está bien reconocida en la DM. El paciente diabético que presenta claudicación o dolor isquémico debe ser investigado con métodos no invasivos vasculares y usualmente arteriografía. En la afectación del árbol vascular periférico, el índice de presión puede estar falsamente elevado en el paciente diabético debido a calcificación arterial y un resultado normal puede ocasionalmente hallarse en pacientes con enfermedad arterial significativa. Como se trata de una afectación de vaso pequeño los pulsos periféricos son palpables (93). Un tratamiento agresivo, usando angioplastia y cirugía con by-pass ha conseguido reducir cada categoría de amputación y demostrar la supervivencia de más del 80% de los pacientes en un seguimiento de 18 meses (6).

-Neuropatía diabética

1. Neuropatía somática: La neuropatía periférica sensitivo-motora crónica es una de las complicaciones a largo plazo de la DM. La identificación del pie neuropático de alto riesgo de ulceración debe realizarse con un cuidadoso examen, ya que la ausencia de síntomas nunca

debe interpretarse como un pie sano, típicamente tiene sensación reducida al dolor, calor y sensaciones vibratorias.

La neuropatía periférica somática se ha presentado asociada con ulceración del pie en muchos estudios, confirmándose el valor intenso y predictivo de la neuropatía en la ulceración.

2. Neuropatía autonómica: La neuropatía autonómica simpática origina reducción de la sudoración dando lugar a piel seca, propensa a rotura y fisura, y también aumenta el flujo sanguíneo con shunt arteriovenoso que conduce a piel caliente. Hay muchos individuos que con frecuencia presentan úlceras insensibles con el pie verdaderamente doloroso, sin embargo la ulceración es la combinación de neuropatía y traumatismo.

-Otros factores de riesgo de úlcera del pie son: úlceras del pie previas o deformidades como dedo en garra, presencia de callosidades, duración de la DM y control glucémico, retinopatía y nefropatía y en ancianos, especialmente si viven solos o están confusos (6).

DIAGNÓSTICO

El examen físico debe ser sencillo y detectar anomalías que pronosticarían ulceración del pie. Los pacientes se examinan anualmente, estas revisiones serán más frecuentes dependiendo del riesgo. Se imparte educación sobre cuidado e higiene de uñas y pies y se selecciona a los pacientes que deben acudir a clínicas especializadas en el pie (6).

TRATAMIENTO

Se establecerán medidas preventivas-educativas para alcanzar mejor control metabólico y cuidado de los pies. Tratamientos locales descargando el peso del cuerpo sobre la herida y desbridamiento completo y frecuente. En el control de la infección, la investigación bacteriológica es importante pero debe hacerse evitando frotis superficiales, se realizará curetage basal de la úlcera después del desbridamiento cogiendo una muestra por aspiración con aguja o biopsia.

Se recomienda para una infección superficial Clindamicina o Cefalosporina de primera generación, y para infección moderada, Cefoxitina o asociación de una quinolona con Clindamicina. En caso de

septicemia será preciso antibioterapia VIV y hospitalización. En caso de osteitis limitada daremos Amoxicilina, si la osteitis es grave antibioterapia intensa y hospitalización. Toda infección desequilibra la DM, por lo que el control metabólico será vigilado de cerca, siendo necesario la insulino-terapia.

-OTITIS EXTERNA MALIGNA

La PA es el agente causal. La clínica se presenta con síntomas de dolor intenso, otorrea e hipoacusia sin fiebre.

El diagnóstico se puede demorar 6-8 semanas si se confunde con una otitis externa, lo que hace importante tenerlo siempre presente en un diabético. En la otoscopia se aprecia celulitis y edema del conducto auditivo externo, CAE, con gránulos polipoideos, si se extiende puede causar osteomielitis y compromiso intracraneal (31). El diagnóstico definitivo es por biopsia del tejido blando que es obligada para descartar carcinoma epidermoide, la RMN con gadolinio es la mejor prueba para verificar la extensión intracraneal y al hueso (139,140).

El tratamiento incluye desbridamiento, ácido acético tópico, antibióticos antipseudomona (Imipenem 0,5 gr/ 6h VIV) o antibióticos

sistémicos como Ciprofloxacino 400mg/ 12h VIV, 750/ 12h VO ó Ceftazidima 2g/ 8h VIV (19).

Se han descrito casos de otitis externa maligna producida por *Aspergillus*, la presentación es igual a la causada por bacterias, pero no responde a tratamiento antipseudomona y se ven *Aspergillus* en el examen histopatológico que es obligado. El tratamiento de basa en altas dosis de Anfotericina B o Itraconazol oral asociado a resección quirúrgica si fuera necesario (123).

- INFECCIONES ENFISEMATOSAS

COLECISTITIS ENFISEMATOSA

Es la infección intraabdominal por excelencia, el 35% de los casos ocurre en diabéticos (141). Presentan dolor en hipocondrio derecho, vómitos y fiebre, los signos típicos de peritonitis están ausentes, aunque suele aparecer crepitación a la palpación (142). La causa es una infección polimicrobiana por G-, bacilos y anaerobios (19).

PIELONEFRITIS ENFISEMATOSA

La pielonefritis enfisematosa forma parte, junto con la pielitis y la cistitis enfisematosa, de la enfermedad enfisematosa del tracto urinario (143). Es una enfermedad poco frecuente, pero de extrema gravedad, que afecta básicamente a pacientes diabéticos, más del 90% (142), complicándose hacia NPR en un 21% de los casos (144). En el 50-75% de los casos el agente causal es el EC (144, 145) y en el resto los bacilos G-.

La edad media de presentación es de 54 años, afectando más a las mujeres, en una relación 1,8:1 (144) y al riñón izquierdo (146).

Clínicamente se manifiesta por un cuadro de pielonefritis severa, presentándose fiebre en el 95% de los casos, dolor lumbar en el 100%, vómitos en un 75%, masa abdominal palpable en el 45% (147) y a veces gas abdominal (68). Puede verse neumatúria en ancianas. Se presenta piuria en un 90% y crecimiento del cultivo urinario en el 100% (147), en el hemograma es frecuente la leucocitosis y la elevación del nitrógeno ureico y la glucemia. En los casos en los que el gas está confinado al parénquima renal la mortalidad se sitúa en el 60% en pacientes tratados con antibióticos, con o sin drenaje quirúrgico (146). Si se extiende al espacio perinéfrico la mortalidad es del 80% (148) con tratamiento antibiótico. La

cirugía sobre el riñón afecto reduce la mortalidad sustancialmente, 20% en pacientes con nefrectomía (146).

El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente diabético afectado de pielonefritis que no evolucione correctamente a partir del tercer o cuarto día. Evanoff (146) recomienda una Rx simple abdominal de screening en estos casos para descartar enfisema renal o para confirmar la existencia de gas dentro del riñón o del sistema colector. La ecografía renal es útil y sustituye a la urografía intravenosa (59), pero la prueba de elección es la TAC (72), que permite localizar mejor el lugar anatómico que ocupa el gas y determinar el pronóstico.

La mortalidad se sitúa sobre el 20% (72) y el tratamiento requiere la combinación de antibióticos y cirugía (143).

CISTITIS ENFISEMATOSA

La cistitis enfisematosa es una infección vesical, presenta síntomas del tracto urinario inferior: frecuencia, urgencia miccional y disuria, el dolor abdominal es frecuente y puede ser crónico. Rasgos clínicos que sugieren el diagnóstico son hematuria y neumaturia, aunque esta última es muy poco frecuente. Aproximadamente el 50% de estos pacientes son diabéticos

(149). El EC es el agente causal más frecuente. Con la Rx, ecografía y TAC debe demostrarse gas en la pared vesical. El tratamiento se basa en antimicrobianos sistémicos y liberación la válvula vesical si está obstruida (59).

PIELITIS ENFISEMATOSA (NEUMOPIONEFROSIS)

Aparece gas localizado en sistema colector renal. El 50% de los pacientes tienen DM, pero no suelen tener clara obstrucción del sistema colector (146). Se afecta más el riñón izquierdo con una relación 2:1 respecto al derecho.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y la causa bacteriana más frecuente es el EC. La Rx demuestra gas en la pelvis renal y uréteres. La mortalidad global es del 20% (148). El tratamiento se basa en antibióticos VIV, si existe obstrucción deberá corregirse.

OTRAS

La DM se incluye entre los desórdenes metabólicos que causan parotiditis (93).

I. 1. 4. INTERACCIONES DE LA DM CON LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

La presencia de desordenes metabólicos tales como la DM puede dar problemas a la terapia antimicrobiana. Ciertos agentes como las Sulfonamidas (especialmente las de larga acción) y Cloranfenicol pueden potenciar la actividad hipoglucémica de determinados agentes como la Tolbutamida y Clorpropamida. En el caso de Sulfonamidas esta acción puede estar relacionada por su similar estructura a las Sulfonilureas. El Cloranfenicol inhibe la actividad enzimática microsomal en el hígado, y esto desequilibra el metabolismo de los agentes hipoglucémicos de las Sulfonilureas.

La administración de sueros de Dextrosa VIV, con antibióticos puede ser suficiente para producir hiperglucemia y glucosuria en pacientes diabéticos. Otra clase de glucosuria puede ocurrir en pacientes que reciben agentes antimicrobianos: las Cefalosporinas, Cloranfenicol, Isoniacida, Ácido Nalidixico, Nitrofurantoina, Penicilina, Estreptomicina, Sulfanilamida y Tetraciclinas pueden causar falsos positivos cuando las determinaciones se realizan por un método que mide sustancias reductoras en orina (como el test de Benedict y Clinitest). En cambio, los test

específicos de glucosa (con reactivos como Dextrostix o Labstix no son afectados por agentes antimicrobianos.

La absorción de antibióticos VIM puede ser desigual en pacientes diabéticos, como en el caso de endocarditis bacteriana que no responde a la Penicilina VIM, mientras que la administración de la misma dosis de Penicilina por VIV sí resulta eficaz. Debido a la desigual absorción entre estas dos vías es prudente iniciar la terapia por VIV cuando se usen fármacos Aminoglucósidos para tratar pacientes diabéticos con bacteriemia por G- (especialmente si se asocia a hipotensión) u otras infecciones serias (93).

I.1. 5. INFECCIONES EN DM: ESTUDIOS SELECCIONADOS

A continuación se resumen los estudios más significativos conocidos sobre este tema:

1- Estudio poblacional de tipo transversal y descriptivo en la provincia de Albacete, se obtiene una prevalencia global de DM del 6,7%, considerándose una patología de alta prevalencia (15).

2- En 1995 se estimó la actividad bactericida de los neutrófilos usando como indicador la quimioluminiscencia global en sangre. Se compararon 113 pacientes diabéticos con un grupo control, existiendo correlación negativa significativa entre quimioluminiscencia y HbA_{1c} (21).

3- Estudio prospectivo realizado en 1998 sobre 328 pacientes con DM 2 en el departamento de medicina general de la universidad de Utrecht. Seguimiento durante 2 años contabilizando ep. infecciosos y realizando durante ellos mediciones de Hb A_{1c} y glucemia basal. Los niveles de HbA_{1c} aumentaron en los periodos de infección (150). El propósito de este estudio fue estudiar la relación entre el estado glucémico y la presencia de infecciones en pacientes con DM 2 en la práctica general.

4- Estudio casos-control realizado en Dinamarca en 1962, se compararon 269 diabéticos con 260 no diabéticos. Resultó una diferencia significativa en cuanto a la presencia de bacteriuria en las mujeres diabéticas, 18,8% frente al 8% en el grupo control, la mayoría fueron asintomáticas, 88%, y se apreció una mayor utilización de sonda vesical en los diabéticos (48).

5- Estudio prospectivo realizado en California en 1992. Seguimiento durante 2 años de 64 pacientes diabéticos y/o con otros factores

predisponentes para ITU por hongos, sólo el 11% desarrolló infección sintomática. La tendencia fue hacia la resolución espontánea, aunque algunos casos persistieron meses y era generalmente el *Proteus* el agente asociado (127).

6- Ensayo clínico realizado por Forland en 1997. Cultivó la orina de 333 pacientes diabéticos asintomáticos utilizando la TBRA como indicador de infección renal. Tras 7 semanas de seguimiento los TBRA se positivizaron en un 36% con respecto a los valores iniciales, produciéndose alto porcentaje de recurrencias y reinfecciones (55).

7- Estudio prospectivo realizado con 119 pacientes diabéticos y 480 no diabéticos en el hospital de Beilinson durante 19 meses, que reflejó una población anciana con DM 2 (media de edad de 74 años). Se observa un mayor porcentaje de *Klebsiela* como causante de episodios de ITU en diabéticos, 25% frente a 12% en no diabéticos (2)

8- Estudio comparativo realizado en una clínica de patología cardiovascular en EE.UU sobre dos grupos de 20 pacientes diabéticas, con y sin bacteriuria. Concluye que las alteraciones de la función autonómica cardiovascular son mayores en mujeres diabéticas con bacteriuria (60).

9- Estudio prospectivo realizado en la facultad de Messina sobre 457 diabéticos que acudieron de forma ambulatoria. Presentaron infecciones cutáneas el 20%. Las infecciones más comunes fueron dermatofitosis e infecciones por C, 81%, las virales y bacterianas fueron las menos frecuentes. La incidencia de alteraciones cutáneas en diabéticos fue mayor de la esperada (83).

10- Estudio casos-control realizado en 1987 sobre 75 pacientes sintomáticos infectados por SE en un hospital de New York durante un periodo de brote comparado con un grupo control de 80 pacientes asintomáticos. Se encontró que los diabéticos tenían mayor riesgo de desarrollar infección tras exposición por SE que los no diabéticos (OR=3,1) (151).

11- Revisión realizada en Philadelphia en 1946 reveló una incidencia mayor, 8,4% frente a 4,3%, de TBC en diabéticos tras observación de 3.106 Rx de diabéticos y 71.767 en un grupo control (102).

12- Estudio retrospectivo tipo casos-control durante 10 años, 1970-79, en un hospital de Birmingham sobre 36 pacientes asiáticos diabéticos con TBC pulmonar infiltrativa. Se objetiva un incremento de formas severas de infección tuberculosa (cavitaciones y cultivo positivo del esputo) (100).

Tras la revisión bibliográfica se concluye que la DM es una enfermedad de alta prevalencia, que existe una alteración de la inmunidad en diabéticos que podría estar relacionada con el grado de hiperglucemia y que las infecciones son una causa frecuente de descompensación de la DM.

Existen patologías casi exclusivas en el paciente diabético como son la otitis externa maligna, mucormicosis rinocerebral, pie diabético, colecistitis o pielonefritis enfisematosas. Otras están asociadas con mayor frecuencia a la DM: se opina que las dermatofitosis son las infecciones más comunes en diabéticos, las ITU en mujeres diabéticas mayores de 50 años también son más frecuentes y sobre todo las causadas por hongos (C).

Se habla de mayores complicaciones de las infecciones en el diabético, existe un aumento de incidencia por neumonía estafilococica postgripal (H I) y de mortalidad por neumonía bacteriana (Neumococo y Estafilococo) asociada a cetoacidosis en pacientes diabéticos. Por ello las vacunas contra HI y Neumococo se consideran recomendables como una de las principales actividades preventivas en ellos. Parece ser que la DM predispone también a ITU superior más severas con complicaciones más frecuentes.

Ciertos microorganismos se asocian con mayor frecuencia a las infecciones en diabéticos: EA, G- y Mycobacterias son los principales.

No se sabe si las infecciones habituales en diabéticos son más frecuentes que en el resto de la población, ni si el tratamiento de éstas debe ser o no más agresivo dada su supuesta menor protección ante las infecciones. El trabajo que a continuación se expone, a través de medir ep. infecciosos en diabéticos tipo 2 con respecto a los no diabéticos con otras patologías crónicas puede dar una idea de la frecuencia de infecciones habituales en APS, abriendo campo hacia nuevas investigaciones y actuaciones de tipo preventivo y terapéutico.

II. HIPÓTESIS

II.1. PREGUNTA

¿Presentan los diabéticos tipo 2 más infecciones que el resto de enfermos no diabéticos?

II.2. HIPÓTESIS CONCEPTUAL

En la DM está aumentado el riesgo de infección con respecto a los pacientes no diabéticos con otras enfermedades crónicas.

II.3. HIPÓTESIS NULA

No existen diferencias significativas entre el riesgo de infección en diabéticos y no diabéticos.

II.4. HIPÓTESIS OPERATIVA

Los diabéticos tipo 2 presentan una incidencia acumulada un 30% superior de infecciones habituales extrahospitalarias que los pacientes con otras patologías crónicas, lo que se traduce en un riesgo relativo de infección del 1,5 aproximadamente.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo del estudio es estimar el riesgo de infección de los diabéticos tipo 2 en un centro de salud comparándolos con un grupo de población no diabética con patología crónica.

III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las tasas de incidencia de infecciones habituales exceptuando síndromes catarrales-gripales (entendiéndose por síndrome catarral-gripal aquellas infecciones respiratorias consideradas virales sin afectación del tracto respiratorio inferior) en los diabéticos tipo 2 y en la población de enfermos crónicos no diabéticos, ya que no se recogen en su mayoría en la historia clínica, sobre todo en época epidémica.

- Estimar el RR de padecer infecciones de forma global y por cada tipo de infección entre los dos grupos.

-Estimar la asociación de infección en diabéticos tipo 2 respecto a la edad, el sexo, el tipo de tratamiento y los años de evolución de la enfermedad.

IV.MATERIAL Y METODOS

IV. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional analítico tipo cohorte histórica.

AMBITO DEL ESTUDIO

Población de diabéticos tipo 2 seguidos en un centro de salud del distrito de Argazuela del Area Sanitaria 11 de Madrid.

REVISIÓN DE HISTORIAS CLINICAS

Se revisaron las historias clínicas correspondientes a diabéticos tipo 2 y a la población de enfermos crónicos no diabéticos mayores de 35 años controlados en el EAP Embajadores I de la provincia de Madrid, registrándose las infecciones observadas en 10 años, desde Enero de 1991 hasta Diciembre de 2000.

SUJETOS DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Diabéticos tipo 2 mayores de 35 años controlados en el centro de salud y seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por edad, sexo y consulta. Se establecen unos criterios de inclusión (las infecciones

según tipo descritas en análisis de datos) y unos criterios de exclusión, enfermos con procesos patológicos que cursan con compromiso de la inmunidad y riesgo aumentado de infección como son los pacientes con:

- Neoplasias (desde el momento del diagnóstico).
- Tratamiento con esteroides e inmunosupresores.
- SIDA, infección por HIV y otros defectos inmunitarios.
- Enfermedades crónicas en situación terminal (IR crónica en diálisis, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca refractaria, etc.)
- Alcoholismo y otras tóxicodependencias.
- Demencias y enfermedades psiquiátricas graves.
- Encamamiento crónico.
- Portadores de sonda vesical.
- Infecciones del postoperatorio o adquiridas tras ingreso hospitalario.

FUENTES DE ESTUDIO

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (sistema CD Rom) de los años 1990-2000, utilizando de forma combinada los términos MESH “diabetes mellitus-non-insulin-dependent”, “infections”, “risk”, “family-practice”, “cohort-study” y “prospective-study”. No se obtuvo ningún estudio de interés.

Se revisaron todos los artículos referentes a la DM en APS , aunque muchos de ellos son antiguos para recoger los conocimientos actuales en este campo.

PREDETERMINACION DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para determinar el tamaño de la muestra hemos utilizado la fórmula:

$$N = \frac{(IE + I^{NE}) * F}{D^2}$$

Donde: N: tamaño muestral de cada grupo; IE: tasa de incidencia de infecciones en la población expuesta (diabéticos); I^{NE}: tasa de incidencia de infecciones en no expuestos (no diabéticos); D: diferencia entre las tasas de incidencia, y F: es la función $(Z\alpha + Z\beta)^2$ siendo $Z\alpha$ el punto de la distribución estándar normal correspondiente a un nivel de significación α de 0.05 y $Z\beta$ el punto correspondiente para un poder $(1-\beta)$ del 80%, el valor de F es de 7.84 según las tablas.

ESTUDIO PILOTO

Se determinaron las tasas de incidencia de infecciones en dos muestras piloto de 20 enfermos diabéticos y 20 enfermos no diabéticos con

algún tipo de patología crónica de una consulta elegida al azar entre las seleccionadas para el estudio, resultando éstas en 39.71/ 100 p-a y 28.3/ 100 p-a respectivamente.

Utilizando la fórmula mostrada en el apartado anterior y aplicando una media por persona de 5 años de permanencia en el periodo de observación (10 años) resultan $533/ 5 = 107$ personas por grupo.

MUESTREO

Se realizó un muestreo estratificado y aleatorio por edad, sexo y consulta con las mismas características para ambos grupos, se extrajo una muestra de la población mayor o igual a 65 años con algún tipo de patología crónica y otra entre 35 y 64 años.

El universo poblacional fue de 71 personas de edad mayor o igual a 65 años en ambos grupos. El trabajo de campo se realizó entre octubre y diciembre de 2000.

IV.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES DE SUJETO

Diabético tipo 2

Sexo

Edad

Tipo de tratamiento

Años de evolución

VARIABLES DE RESULTADO

Nº de episodios infecciosos

Nº de episodios infecciosos según tipo

O.R.L

Cutánea

Neurológica

Intestinal

Respiratoria

Urinaria

Oftalmológica

Otras

VARIABLES DE SUJETO

- Diabético tipo 2: enfermo diagnosticado de DM 2 según criterios de la OMS (glucemia al azar de 200 mg/dl con signos y/o síntomas de DM. Glucemia basal \geq 140 mg/ dl en dos o más determinaciones. Glucosa plasmática \geq 200 mg/ dl a las dos horas del TTOG con 75g).

- Enfermo con patología crónica: paciente no diabético que presenta alguno de los procesos incluidos en el registro de morbilidad crónica del Área 11 de Madrid. Estos pacientes están incluidos en programas de salud con revisiones periódicas y acuden a consulta de forma regular, al igual que los diabéticos tipo 2.

- Sexo: hombre o mujer.

- Edad: mayor de 35 años, debido a que la DM 2 no suele afectar a menores de esta edad.

- Tipo de tratamiento: dieta sólo, dieta más ADO o insulino-terapia.

- Años de evolución: años transcurridos desde el diagnóstico de la DM.

3.3.2. Variables de resultado:

- Número de ep. infecciosos: cuadro infeccioso con clínica y/o necesidad de tratamiento antibiótico registrado en la historia clínica entre Enero de 1991 a Diciembre de 2000.

NÚMERO DE EPISODIOS INFECCIOSOS SEGÚN TIPO. CLASIFICACIÓN (16)

Se investigó el número y tipo de infecciones. Se asumió el diagnóstico de infección cuando aparecía como tal en la hoja de evolución de la historia clínica y/o cuando se prescribieron antibióticos, ya que aparecieron registrados síntomas y diagnósticos de sospecha sin confirmación bacteriológica. Además se excluyeron los catarros y gripes del grupo de ep. de infección respiratoria por posible sesgo de información debido a la ausencia de registros, sobre todo en épocas epidémicas.

INFECCIÓN ORL

- Infección de los espacios profundos del cuello y del suelo de la boca (angina de Ludwig), paquete vasculonervioso, músculos, vía respiratoria, esófago, glándulas (tiroides, parótidas) y ganglios linfáticos englobados en diversas fascias desde la base del cráneo hasta el tórax y que delimitan espacios parafaríngeo, retrofaríngeo y/o prevertebral, submandibular y pretraqueal.
- Infección de laringe: epiglotitis y laringitis.
- Infección de oído: otitis externa, otitis externa maligna, otitis media, miringitis ampollar (inflamación aguda de la membrana timpánica).
- Sinusitis (inflamación de la mucosa de uno o varios senos paranasales).

INFECCIONES DE LA PIEL Y PARTES BLANDAS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN PREDOMINANTE

- Epidermis: impétigo, eritrasma, candidiasis y dermatofitosis (incluido varicela zoster y HS)
- Epidermis-dermis: ectima, ectima gangrenoso, gangrena bacteriana sinérgica progresiva.
- Dermis: erisipela. Erisipeloide.
- Folículo piloso: foliculitis, furúnculo, ántrax.

- Glándulas apocrinas: hidrosadenitis.
- Tejido subcutáneo: celulitis no necrosante, celulitis o fascitis necrosante, paroniquia (que rodea la uña)
- Vasos linfáticos: linfangitis aguda o crónica.
- Músculo: miositis, mionecrosis clostridia o gangrena gaseosa.

INFECCIONES NEUROLÓGICAS

- Meningitis bacteriana, tuberculosa y afines (fúngicas y víricas).
- Encefalitis aguda: herpética.
- Enfermedades neurológicas por "virus lentos":
 - Panencefalitis esclerosante subaguda (Van Bogaert) con afectación de sustancia blanca y cortex.
 - Leucoencefalitis multifocal progresiva (desmielinización de la sustancia blanca cerebral)
- Empiema subdural: infección del espacio comprendido entre la duramadre y aracnoides.
- Absceso epidural a nivel craneal, donde la duramadre esta unida al periostio.
- Flebitis supurada de las venas craneales y de los senos venosos.

INFECCIÓN INTESTINAL

- Gastroenteritis infecciosas (sólo con síndrome disentérico)
- Hepatitis vírica aguda: causada por distintos virus: A, B, D, C y/o E.

INFECCIÓN DEL APARATO RESPIRATORIO

- Farigitis, farigoamigdalitis.
- Bronquitis aguda: enfermedad inflamatoria autolimitada que afecta principalmente la tráquea y los bronquios en un individuo no portador de enfermedad broncopulmonar crónica.
- Neumonía extrahospitalaria: inflamación del parénquima pulmonar distal a los bronquiolos terminales que tiene traducción radiológica y está originada por un agente infeccioso.
- Absceso de pulmón: colección supurada con evacuación de material purulento y formación de una cavidad con paredes propias y nivel hidroaéreo.

- Neumonía necrosante: supurativa y con cavitaciones de pequeño tamaño.

ITU

El criterio diagnóstico es el aislamiento de un germen en número \geq 100.000 UFC/ ml en un cultivo de orina.

- Cistitis: ITU inferior.
- Prostatitis: inflamación de la glándula prostática debida a infecciones bacterianas, aguda o crónica.
- Pielonefritis: ITU superior

INFECCIÓN OFTALMOLÓGICA

- Conjuntivitis: bacterianas, víricas.
- Queratitis: por HS y Zoster, hongos o Amebas
- Úlceras corneales bacterianas.
- Uveitis exógenas infecciosas.
- Celulitis orbitaria.
- Seudotumor inflamatorio asociados a TBC.

- Orzuelo externo: infección de glándula de Zeiss y de Moll. Orzuelo interno: inflamación aguda de glándula de Meibomio.
- Chalazion: inflamación crónica de glándula de Meibomio.
- Blefaritis estafilocócica.
- Dacrioadenitis aguda.

OTRAS

Ginecológicas (Enfermedades de transmisión sexual, ETS, vaginitis) y endocarditis infecciosas.

IV. 3. RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Como instrumento de medición se utilizo una planilla de trabajo creada a tal efecto, con todas las variables objeto de análisis, para luego proceder a su inclusión en una base de datos y posterior análisis estadístico. La planilla queda dividida en cuatro apartados:

- Variables sociodemográficas (edad, sexo)
- Número de historia.
- Variables epidemiológicas: años de DM (transcurridos desde el diagnóstico de la DM) y p-a transcurridos en el estudio.

- Total de infecciones: número de ep. infecciosos según tipo (respiratorias, urológicas, cutáneas, digestivas-hepáticas, neurológicas, oftalmológicas, ORL, otras).

IV.4. PLAN DE ANÁLISIS

Las variables de resultado fueron expresadas como tasas de incidencia (número de infecciones/ 100 p-a). Los resultados que se presentaron como variables continuas son las medias, desviación estándar, valores máximos-mínimos y como variables categóricas: las frecuencias absolutas y relativas.

La estimación del riesgo de padecer infección se realizó mediante el cálculo de las tasas de incidencia, la determinación del RR y de las diferencias del riesgo absoluto de infecciones con un IC 95%, determinando la significación estadísticas mediante la prueba de la Chi-cuadrado y considerándose $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

IV. 5. PROCEDIMIENTOS

El estudio se ha realizado en cuatro de los seis cupos de medicina general. El centro fue inaugurado en 1991, realizándose desde entonces la obtención de los datos a partir de la información recogida en la historia clínica.

Se incluyeron los pacientes diagnosticados anterior o dentro del periodo estudiado, dado que en este periodo de tiempo no todos los pacientes estaban incluidos en el estudio (algunos participan en periodo de tiempo parcial) se incluye la variable p-a registrándose los datos correspondientes al periodo en el que estuvo incluido cada individuo.

V.RESULTADOS

V. 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el presente estudio se han analizado 105 pacientes con DM 2 y el mismo número en el grupo control durante un periodo de 10 años. En la tabla nº 1 se observa que de los 210 sujetos seleccionados, el 54.3% fueron mujeres frente al 45.7% varones en los dos grupos, diabéticos tipo 2 y controles.

En la distribución por edades se observó que el 67.6% tenía 65 años o más en ambos grupos, con una media de edad de 71 años (rango 42-92) en diabéticos tipo 2 y de 69 años (rango 35-96) en el grupo control.

En el periodo de seguimiento se contabilizaron un total de 554 p-a (media=5.27) diabéticos tipo 2 y 583 p-a (media=5.52) en el grupo control. Respecto al tratamiento, se objetivó un porcentaje del 23.8% y del 20% con dieta e insulina respectivamente, los ADO correspondieron al 56.2% de los tratados de DM 2.

V. 2. TABLA DE FRECUENCIAS (T.1)

En la tabla 1 se presenta la distribución porcentual y en números absolutos de pacientes diabéticos tipo 2 y los del grupo control en relación con las principales variables: edad, sexo, tipo de tratamiento (en el grupo de los diabéticos) y tiempo de seguimiento.

No se observan cambios significativos entre los dos grupos, debido a que el grupo control fue seleccionado aleatoriamente con las mismas características de número, edad, sexo, consulta y criterios de exclusión que el grupo de estudio.

Destaca una mayor proporción de pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con ADO respecto a los tratados con insulina o dieta. También refleja un mayor número de p-a en el grupo control respecto al de diabéticos.

Tabla 1. Tabla de Frecuencias

Variables	Diabéticos		No Diabéticos	
	Núm	%	Núm	%
Muestra	105		105	
Edad Media(años)	71		69	
Rango	42-92		35-96	
> = 65 años	71	67.6	71	67.6
Varones	57	54.3	57	54.3
Mujeres	48	45.7	48	45.7
Dieta	25	23.8		
ADO	59	56.2		
Insulina	21	20		
Duración DM2 (años)	10			
Duración media DM2	5.27		5.52	
Personas / año	554		583	

V.3. DISTRIBUCIÓN DE INFECCIONES (T.2)

El total de infecciones (con un incremento de incidencia del 25%) y seleccionadas por aparatos, así como personas que presenten algún tipo de infección se expresa en la tabla n°2 (anexo).

Los episodios más incidentes fueron las infecciones respiratorias (116 ep., 52.73%, en diabéticos tipo 2 frente a 83 ep., 50.3%, en el grupo control) (Figuras 2: A y B).

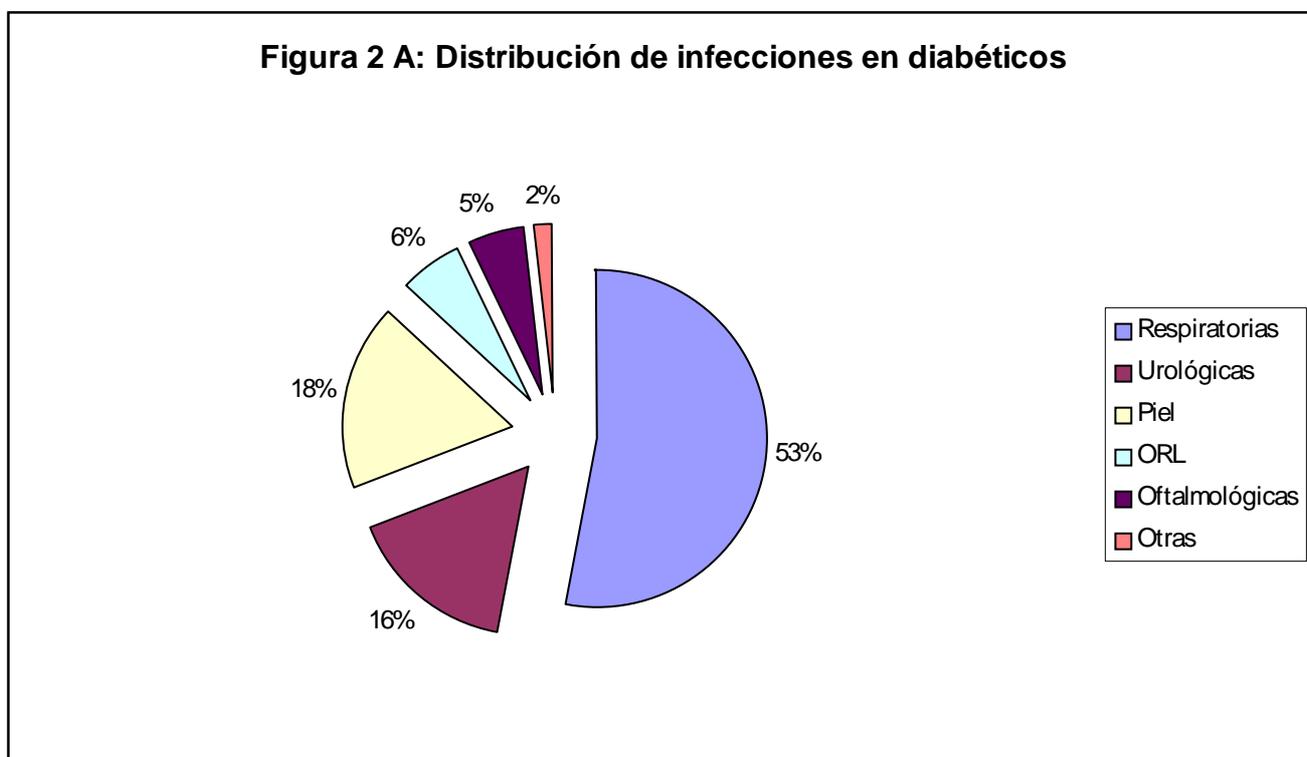
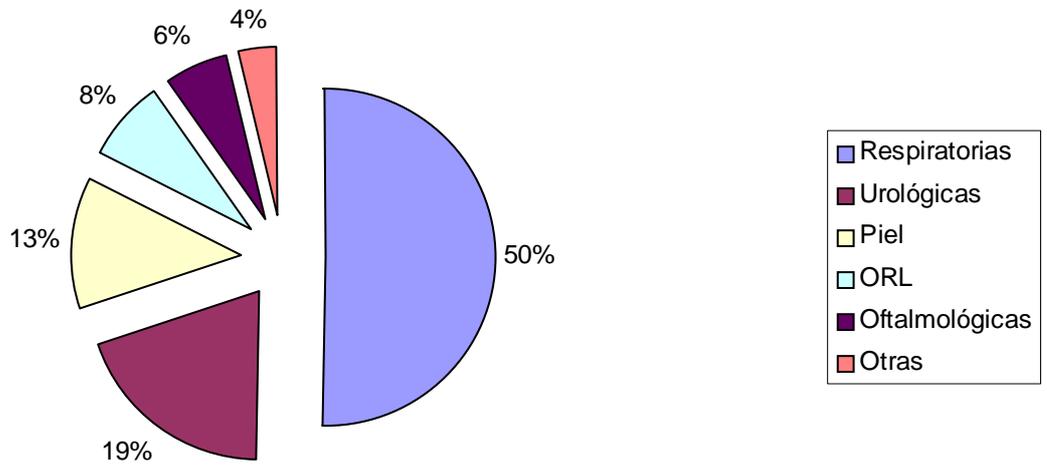
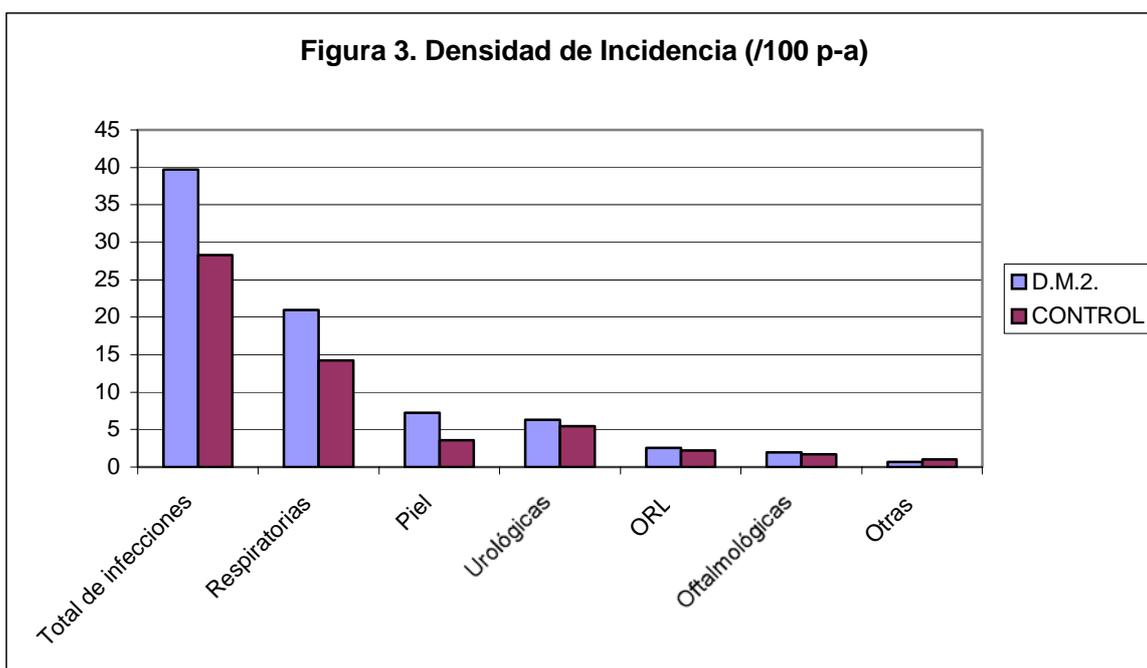


Figura 2 B: Distribución de infecciones en No diabéticos



V. 4. RIESGO DE INFECCIONES (T. 3)

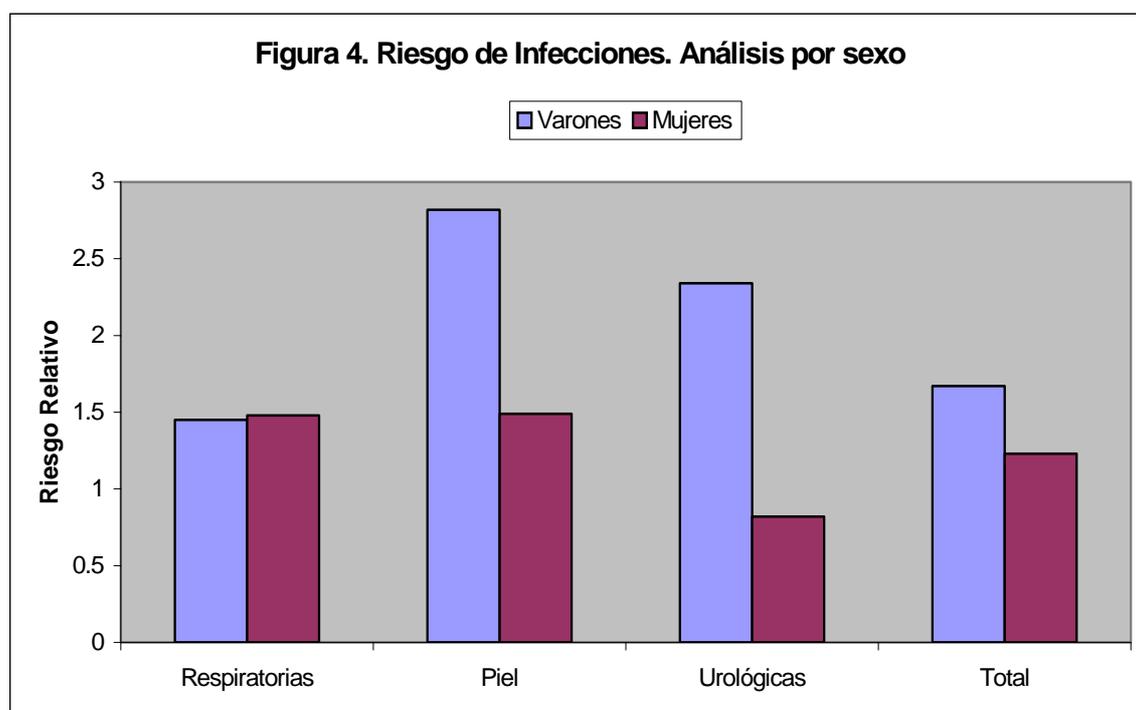
En la tabla 3 y en la figura 3 se presentan la DI de infecciones (número de infecciones por cada 100 diabéticos en un año), 39/ 100 p-a



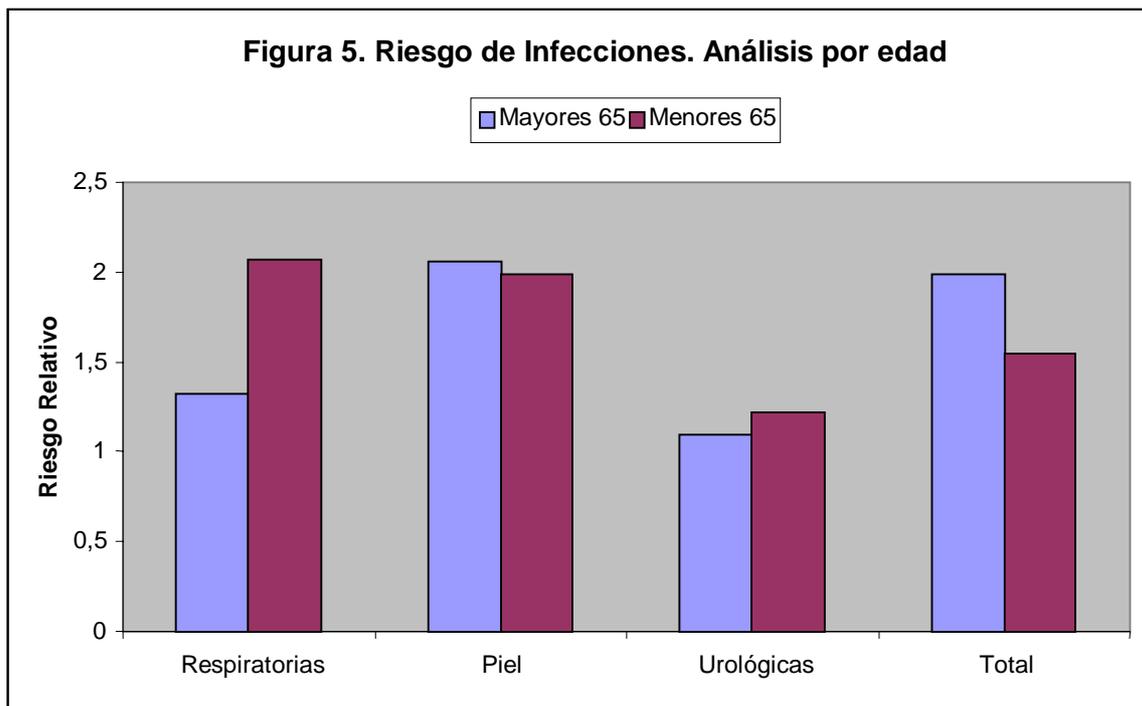
frente a 28/ 100 p-a en el grupo control, utilizando la Chi-cuadrado de Pearson resulta $p=0.0009$ y el RR (riesgo de infecciones en el diabético respecto al grupo control) es de 1,4. Esto refleja una diferencia significativa de ep. infecciosos.

Aunque en nuestros datos hallamos un aumento en la DI de ITU en diabéticos (6.32/ 100 p-a vs 5.49/ 100 p-a), ORL (2.53/ 100 p-a vs 2.23/

100 p-a), y oftalmológicas (1.99/ 100 p-a vs 1.72/ 100 p-a), este incremento no alcanza significación estadística (chi-cuadrado de Mantel-Haenszel). Mientras que sí son significativamente superiores las infecciones respiratorias (20/ 100 p-a vs 14/ 100 p-a) y cutáneas (7/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a) en diabéticos, este incremento se observó sobre todo en el sexo masculino (8/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a) y en los pacientes mayores de 65 años (6/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a) (Figuras 3 y 4 y tablas n° 4 y 5 en anexo).



Analizando por sexos (figura 3 y tabla 4 de anexo) se refleja una tendencia hacia mayor riesgo de infecciones cutáneas y urológicas en varones, teniendo en cuenta que la muestra en este caso es insuficiente para obtener resultados significativos.



Respecto al análisis por edad (figura 4 y tabla 5 de anexo) aparece un mayor riesgo de infecciones respiratorias en menores de 65 años, mientras que el riesgo en las cutáneas aumenta en mayores. Al igual que en el análisis por sexo la muestra resulta insuficiente.

RIESGO DE INFECCIONES. ANÁLISIS POR AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA DM

Se establecieron 2 grupos, uno con pacientes diabéticos con menos de 5 años de evolución de su enfermedad y otro con más de 5 años de DM.

Tabla 6. Riesgo de Infecciones. Análisis por años DM								
Años DM	Nº pacientes	Episodios	Personas-año	Media	DI (/100p-a)	Riesgo Relativo	IC 95%	p (chi 2)
> 5 años	63	162	406	2,57	39,9	1,44	1 - 2.09	0,05
< 5 años	35	34	123	0,97	27,6			

La DI de infecciones fue de 40/ 100 p-a en los pacientes con DM con más de 5 años de evolución, frente a 27/ 100 p-a para los diabéticos de menos de 5 años de enfermedad, para una $p=0,05$ y un RR de 1,4. Esto refleja que el número de ep. infecciosos en un periodo de tiempo determinado son significativamente superiores en diabéticos con más de 5 años transcurridos desde su diagnóstico.

DISTRIBUCIÓN DE INFECCIONES SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO

Los pacientes diabéticos se clasificaron en 3 grupos según el tratamiento que seguían en el periodo de realización del estudio: dieta (1), ADO (2) o insulina (3). Los resultados aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 7. Distribucion de infecciones según tipo de tratamiento					
Tratamiento	Nº pacientes	Episodios	Media	Varianza	p (ANOVA)
1	25	80	3,2	8	0,04
2	59	116	1,9	13,6	
3	21	24	1,1	1,7	

Los ep. con mayor tasa de incidencia correspondieron a pacientes en tratamiento con dieta, 80 ep., con una media de 3,2 ep./ p-a. Utilizando el análisis de la varianza, ANOVA, resulta $p=0,04$. Por lo tanto, hay una diferencia significativa ante la distribución de infecciones según tipo de tratamiento.

VI.DISCUSIÓN

La muestra fue seleccionada aleatoriamente de entre los dos grupos con las mismas características de número, edad y sexo. En cuanto al tratamiento predominan los diabéticos con dieta: 23.8% y ADO: 56.2%, frente al 20% con insulina, ya que los pacientes a estudio fueron los diabéticos tipo 2 con inicio progresivo característico de la enfermedad y ancianos, con una media de 71 años, que no suelen ser insulino-dependientes.

Los pacientes en tratamiento con dieta presentaron la mayor media de infecciones, 3,2 ep. de infección/ p-a, mientras que los tratados con insulina son los que menos ep. infecciosos presentaron, 1,1 ep./ p-a. Los pacientes que se les pauta insulina podrían estar mejor controlados ya que su seguimiento es más cercano, con revisiones más frecuentes y suelen tener un mayor nivel de conocimiento de la enfermedad y autocuidado.

En nuestro grupo, la mayoría de los pacientes en tratamiento con dieta eran ancianos, el 84,6% superó los 65 años y la media de edad fue de 74 años; en el grupo tratado con insulina el 71% también resultó mayor de 65 años con una media de 70 años de edad. En este caso, la explicación de estos resultados podría deberse a que los pacientes peor controlados fueran los que siguen tratamiento con dieta, ya que los ancianos muchas veces no tienen el apoyo social y/o familiar que necesitan para poder cumplir

correctamente el tratamiento, por lo que el médico a veces tiende a aplicar pautas menos intervencionistas ante el riesgo de efectos secundarios de los ADO o Insulina (hipoglucemias principalmente) y el escaso beneficio que supondría un mal cumplimiento. Otros factores como la malnutrición proteica asociada a predisposición de infecciones en DM puede influir también sobre esto.

En el análisis según años de evolución aparece un riesgo significativamente mayor de infección por persona y año en pacientes con más de 5 años a partir del diagnóstico de DM, lo que supone una mayor fuerza de morbilidad. También se refleja un mayor número de p-a en el grupo control debido a que el diagnóstico de la DM 2 puede haberse producido posteriormente al inicio del estudio.

El incremento de las infecciones ORL y Oftalmológicas no alcanzan significación estadística, probablemente sea por el pequeño tamaño muestral de los grupos de infección.

FRECUENCIA DE INFECCIONES

El incremento global de la incidencia de infección del diabético en el estudio fue estadísticamente significativo (RR 1,40; p=0,0009), en contra

de la opinión de algunos autores que sugieren que las infecciones no son más frecuentes en el diabético que en el no diabético, pero cuando aparecen, tienen tendencia a ser más graves, posiblemente por las alteraciones de la función leucocitaria que suelen acompañar a la diabetes mal compensada (152). Se ha recomendado un buen control glucémico para reducir el riesgo de infección (13), aunque esta asociación no está sustentada por datos clínicos concretos (153).

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Los ep. más incidentes fueron las infecciones respiratorias (RR 1,47; $p=0,006$) con significación estadística respecto al grupo control. Representan el 52,7% del total de infecciones, de ellos el 55% (64 ep.) fueron faringoamigdalitis agudas; el 28% (33 ep.) fueron catarros con afectación del tracto respiratorio inferior y el 16% (19 ep.) neumonías en diabéticos vs 68% (57 ep.), 24% (20 ep.) y 7% (6 ep.) respectivamente en el grupo de pacientes no diabéticos.

En las series consultadas, Bartelink (150), sobre 193 pacientes diabéticos observó 60 ep., 67%, de infección respiratoria en vías altas y 29 ep., 32%, infecciosos del tracto respiratorio inferior. Representaron el 29% del total de infecciones formando el grupo más frecuente.

Aparece un mayor porcentaje de infecciones del tracto inferior en nuestro estudio, las condiciones de edad fueron parecidas en ambos trabajos, rango entre 36-95 años según Bartelink frente a nuestro rango, 42-92 años. En cuanto al tratamiento, recibían insulina en 5%, ADO el 57% y dieta el 15% frente al 20%, 56% y 23% respectivamente.

Ascaso (23), sobre 31 pacientes diabéticos localizó infección del tracto respiratorio en 9 de ellos, fue el aparato más frecuentemente afectado tras las infecciones del tracto urinario, 12 casos.

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

En el presente estudio hallamos un aumento de las ITU respecto al grupo control, 15.90% frente a 14.54%, pero no alcanza significación estadística, RR 1,15; p=0,56.

Algunos estudios han encontrado un aumento de incidencia de bacteriuria (51) en mujeres diabéticas (49,50) con respecto a los hombres, pero no de forma significativa (52,53) y no se logró conocer la incidencia real de ITU al no diferenciar entre sintomática y asintomática. Otros

concluyen que las ITU sólo son más frecuentes en mujeres diabéticas mayores de 50 años (52).

Bartelink (150) observó 47 ep. de ITU en 193 pacientes, 15% respecto al resto de infecciones, cifra muy similar a nuestro trabajo, siendo el tercer grupo de infecciones más frecuente, tras las respiratorias y cutáneas. En cambio, según Ascaso (23) los casos más frecuentes en diabéticos se localizan en el tracto urinario (12 casos sobre 31 pacientes).

Algunos autores sugieren que una vez instaurada la bacteriuria aumenta el riesgo de afectación del parénquima renal (55). Leibovici (2) objetivó en 119 pacientes diabéticos que predominaba la ITU como causa de bacteriemia, 50 ep. sobre 124 en total.

Por este riesgo de complicaciones se concluye que los pacientes deben ser tratados si tienen bacteriuria asintomática. También respecto a este tema encontramos autores a favor y en contra del tratamiento, Catell (143) recomienda tratar todas las formas sintomáticas o asintomáticas de ITU en el diabético, Ronald (57) califica a las diabéticas de pacientes de alto riesgo que deben ser tratadas, otros (156) basándose en las constantes recurrencias tras el tratamiento y en que no constan variaciones del control metabólico en pacientes con bacteriuria asintomática optan por no tratar.

Los datos de los que disponemos para recomendar al paciente diabético el tratamiento en estos casos son limitados, a pesar de ello la mayoría de los expertos (157) lo recomiendan por el riesgo y la gravedad de las ITU de vías altas en el paciente diabético. El tratamiento se rige según el antibiograma.

INFECCIONES CUTÁNEAS

Nuestros resultados reflejan un incremento que alcanza significación estadística en diabéticos (7/ 100 p-a frente a 3/ 100 p-a en no diabéticos. RR 2; p=0,008), siendo más frecuente en hombres (8/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a) y mayores de 65 años (6/ 100 p-a vs 3/ 100 p-a). La prevalencia de lesiones cutáneas en DM 2 es alta según lo revisado hasta ahora, 61% (83). Parece que algunas alteraciones son claramente más frecuentes en diabéticos, y podrían estar asociados a un mal control metabólico (entre otros factores) o incluso ser un indicador precoz de DM no diagnosticada, pero los datos disponibles no son recientes.

De los 40 ep. infecciosos en nuestros diabéticos el 57,5% (23 ep.) fueron considerados de origen fúngico: 10 ep., 55%, intertrigo candidiásico que fue tratado con Clotrimazol via tópica y medidas higiénicas, 8 ep.,

44%, C oral que se trató con Nistatina VO y 5 ep., 27%, C genital tratado con Clotrimazol tópico en tres de los casos y con Fluconazol 150 mg VO en los otros dos. El 5% (2 ep.) se diagnosticó como Herpes Zoster pautándose Aciclovir 200mg 5 veces al día durante 5 días VO, 12% (5 ep.) foliculitis tratada con Ácido Fusídico al 2% vía tópica y curas con antisépticos locales, 12% (5 ep.) hidrosadenitis que se trataron con Amoxicilina más Ácido Clavulanico 500/ 125 cada 8h durante 10 días y 12% (5 ep.) paroniquia: 2 ep. se resolvieron con drenaje y antibióticos VO y 3 ep. con antibióticos tópicos . En los no diabéticos sólo el 23% (5 ep.) se consideró de origen fúngico: 4 ep. de intertrigo candidiasico y 1 ep. cándida oral, el 9% (2 ep.) Herpes Zoster, 19% (4 ep.) Herpes Simple, 4% (1 ep.) foliculitis, 19% (4 ep.) hidrosadenitis y 23% (5 ep.) paroniquia. No se realizaron cultivos que confirmasen el diagnóstico de presunción.

Ciertos autores opinan que las dermatofitosis son las infecciones más frecuentes en diabéticos, otros en cambio no están de acuerdo (122). Parece que la colonización por C en piel y uñas es mucho más frecuente en diabéticos, siendo intertrigo, paroniquia y onicomycosis las infecciones más frecuentes. En nuestro estudio también se objetivó esta tendencia, sobre todo en el caso de intertrigo. También se dice que las infecciones generalizadas se ven fundamentalmente en diabéticos y son causadas en su mayoría por C. Albicans.

En la serie de Bartelink (150) aparecen 84 ep. de infección cutánea, 28% respecto al resto de infecciones (frente al 18% en nuestro grupo), de los cuales 24 ep., 28%, corresponden a infecciones no fúngicas y 60 ep., 71%, de origen fúngico.

Romano (83), en una serie de 81 pacientes con DM 2 muestra 37 ep., 45%, de dermatofitosis, 28 ep., 34%, de infección por C, 10 ep., 12%, de origen bacteriano y 6 ep., 7%, causado por Herpes. En cuanto a la localización, 6 ep., 7%, fue en la mucosa oral, 15 ep., 18%, en zona genital, 16 ep., 19%, en pliegues y 7 ep., 9%, en uñas. El resto, 19%, se localizaron en brazos y tronco.

En nuestro estudio apareció un menor porcentaje de infecciones fúngicas respecto a las series revisadas, aunque fueron las infecciones más frecuentes y la tendencia terapéutica fue hacia la curación, sin necesidad de tratamiento sistémico en su mayoría. No se registraron lesiones cutáneas superficiales en extremidades o tronco a diferencia de lo reflejado por Romano (83).

VII.CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio realizado en el centro de salud Embajadores I, en el periodo 1991-2000, se confirma la existencia de un mayor riesgo de presentar infección de forma global en el grupo de diabéticos tipo 2, comparado con el grupo control: RR=1,4.

2. La prevalencia de infecciones respiratorias en el grupo de pacientes diabéticos fue alta, 52.71%, con un riesgo de infección mayor: RR= 1,47.

3. El riesgo de infecciones cutáneas también fue significativamente mayor en el grupo diabético: RR= 2.

4. Respecto al riesgo de presentar otras infecciones como las oftalmológicas u ORL, no hemos podido comprobar un mayor riesgo en nuestro grupo de diabéticos, sí en el caso de ITU, RR= 1,15, pero sin significación estadística.

5. El número de ep. infecciosos por persona y año fueron significativamente superiores en el grupo de diabéticos con más de 5 años transcurridos desde su diagnóstico, expresando una mayor fuerza de morbilidad.

6. En la actualidad, no existen conclusiones definitivas para el paciente diabético ni suficientes estudios al respecto, las referencias en los textos médicos sobre la frecuencia de infecciones en diabéticos características de ATP sigue siendo insuficiente y podría ser el motivo de una práctica clínica inadecuada debido al uso excesivo de antibióticos, favoreciendo la aparición de resistencias, reacciones adversas medicamentosas y un gasto farmacéutico elevado.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. D.M. Fleming, D.L. Crombie, K.W. Cross, Disease concurrence in diabetes mellitus: a study of concurrent morbidity over 12 months using diabetes mellitus as an example, *J. Epidemiol. Commun. Health* 1991; 45: 73-77.
2. Leibovici L, Samra Z, Konisberger H, Kalter-Leibovici O, Pitlik SD, Drucker M. Bacteremia in adult diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;14:89-94.
3. Bryan CS, Reynolds KL, Metzger WT: Bacteremia in diabetics patients: comparison of incidence and mortality with nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1985; 8: 244-49
4. Wheat L. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 187-197
5. Diabetes Care and Reseache in Europe. The Sany Vicent Declaration. *G Ital Diabetol* 1990; 10 (Supl): 143-144.
6. Jara Albarrán A. *Endocrinología*. Ed. Med. Panamericana. 2001

7. M. Serrano Rios, C. S. Moy, R. Martín Serrano, et al. Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad of Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990; 33: 422-424
8. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio M, et al. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20 (4): 534-536.
9. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Ginebra: OMS, 1985.
10. Pallardo Sanchez LF, Ferre C, Puertas L, Pallardo LF, Matute JL. Prevalencia de morbilidad diabética conocida en la población rural española en 1978. *Rev Clin Esp* 1980; 159: 243-249.
11. S.Seclén Santisteban, R. I. Álvarez Huaman, M^a T. Chantres Antoranz y M. Serrano Ríos: Diabetes mellitus en el anciano: un estudio de su presentación clínica, reserva de peptido-C y marcadores inmunogenéticos de insulinodependencia. *Rev Clin Esp* 1993; 192:162-168

12. Estadística de Salud 1978-1987. Información sanitaria y epidemiológica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
13. Franch Nadal J, Álvarez Guisáosla F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. Med Clin (Barc) 1992; 98: 607-611.
14. Goday A, Castell C, Lloveras G. Los registros de diabetes: una necesidad actual. Med Clin (Barc) 1993; 101: 413-436.
15. B. Rodríguez Paños, C. Sanchis, F. García Gosálvez, et al: Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete, Aten primaria 2000; 25: 166-171.
16. Farreras Rozman. Medicina Interna. vol.II. 14ªEd. 2000.
17. Pallardo Peinado LF. Diabetes en la presenescencia y en la vejez. Eco Geriátrico Merck 1978; 1: 2-7.
18. Ochi JW, Melton J, Palumbo PJ y otros. A population based study of diabetes mortality. Diabetes Care 1985; 8: 224-229

19. Nirmal J, Caputo GM, et al: Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-12
20. L.Perlemutter, G.Collin de l'hortet. *Manual diabetología Masson*. 1989:220-2.
- 21.McMahon MM, Bistrain BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:1-9.
- 22 Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995;12:916-20.
23. Ascaso JF, Arbona C, Alcacer F, Serrano S, Hernández A. Infección en la diabetes: relación con el grado de control metabólico y la malnutrición proteica. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 721-724
24. J.G. Larkin, B.M. Frier, J.T. Ireland, Diabetes mellitus and infection, *Postgrad. Med. J.* 1985; 61: 233-237.

25. Shelhamer J, Toews G, Masur H, et al: Respiratory disease in the immunocompromised patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415
26. Feldman M, Schiller L: Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998;378, 1983.
27. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus: pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65-96.
28. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671-4.
29. Coopan R: Infections in diabetics. In *Joslin`s Diabetes*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985.
30. Warren S, LeCompte P, Legg M: *The Pathology of Diabetes*, ed 4. Philadelphia, Lea & Febiger, 1966, p 524.

31. BTSRC: Community-acquired pneumonia in adults in British hospital in 1982-1983: A survey of etiology, mortality, prognostic factors and outcome. *QJ Med* 1987; 62: 195.
32. Sullivan R, Dowdle W, Marine W, et al: Adult pneumonia in a general hospital: Etiology and risk factor. *Ann Intern Med* 1972; 129: 935
33. White R, Blainey A, Harrison K: Causes of pneumonia presenting to a district general hospital. *Thorax* 1981;36: 566
34. Woodhead M, Mac Farlane J, McCracken J, et al: Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671
35. Lipsky BA, Pecoraro RE; Chen MS, et al: Factors affecting staphylococcal colonization among NIDDM outpatients. *Diabetes Care* 1987; 10: 483
36. Marrie TJ. Bacteriemic pneumococcal pneumonia: continuously evolving disease. *J Infect* 1992;24:247-55.

37. Bouter KP, Diepersloot RJ, van Romunde LK, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in the Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12:61-8.
38. Winterbauer R, Bedon G, Ball W: Recurrent pneumonia: Predisposing illness and clinical pattern of 158 patients. *Ann Intern Med* 1969; 70: 689
39. Kirtland S, Winterbauer R, Dreis D, et al: A clinical profile of chronic bacterial pneumonia. Report of 115 cases. *Chest* 1994; 106: 15
40. Bartlett J, O`Keffe P, Tally F, et al: Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 868
41. Bryan C, Reynolds K: Bacteriemic nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 668
42. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al: Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315: 1318

43. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, et al: Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826

44. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al: Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986; 104: 1

45. Feery BJ, Hartman LJ, Hampson AW, et al: Influenza immunization in adults with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6: 475

46. American College of Physicians Task Force on Adult Immunization. Guide for adult immunization. 2nd ed. Philadelphia: American College of physicians, 1990.

47. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997; 20 (4): 534-536.

48. René Vejlsgaard: Studies on Urinary Infection in Diabetics. *Acta Med Scand* 1966; 179: 2, 173-182

49. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract: with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. Arch Intern Med 1957;100:709-14.
50. Vejlsgaard R. Studies on urinary tract infection in diabetes. I. Bacteriuria in patients with diabetes mellitus and in control subjects. Acta Med Scand 1966;179:173-82.
51. Frye KR, Donovan JM, Drach GW. *Torulopsis glabrata* urinary infections: a review. J Urol 1988;139:1245-9.
52. Ooi BS. Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus. Postgrad Med J 1974;50: 497-500.
53. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of the urinary tract. Arch Int Med 1957; 100: 709-714.
54. Platt. R. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. Am J Epidemiol 1986;124:977-979.

55. Forland M. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. Studies on antibody coating of bacteria. JAMA 1997; 238: 1924-1929.
56. Sobel JD, Kaye D. Infecciones del tracto urinario. En: Mandell, Douglas, Bennet, eds. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Buenos Aires: Panamericana, 1997; 729-761.
57. Ronald AR, Conway B. An approach to urinary tract infections in ambulatory women. Curr Clin Top Inf Dis 1988; 9:76-125.
58. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329: 1328-1334.
59. Evans Patterson J, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. Infect Dis Clin Nor Am 1997; 11 (3): 735-750.
60. Sawers JSA et al. Bacteriuria and anatomic nerve function in diabetic women. Diabetes Care 1986; 9:460-464.
61. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes 1974; 23: 9-15.

62. Forland M, Thomas VL. The Treatment of urinary tract infections in women with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985;8 (5): 499-506.
63. Vejsgaard R. Studies on urinary infection in diabetes I: bacteriuria in patients with diabetes mellitus and in control subjects. *Acta Med Scand* 1966; 179:173-179.
64. Zhanel GG. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (2): 316-322.
65. Vejlsgaard R. Studies on urinary infections in diabetes II: significant bacteriuria in relation to long-term diabetic manifestations. *Acta Med Scand* 1966; 179:183-188.
66. Johnson LW. Infecciones del tracto urinario. En: Taylor RB, ed. *Fundamentos de medicina de familia*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1997; 140-145.
67. Ellenberg M. Diabetic neuropathy: clinical aspects. *Metabolism* 1976; 25: 1627-1655.

68. Maher JF: Pharmacokinetics in patients with renal failure. Clin Nephrol 1984; 21: 39
69. Korzeniowski OM. Urinary tractinfection in the impaired host. Med Clin North Am 1991; 3: 391-404.
70. Anderson RU. Treatment of complicated and uncomplicated urinary tract infections. En: GrantS, ed. Antibiotic therapy in urology. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1996; 23-37
71. Ellenbogen PH, Talner LB. Uroradiology of diabetes mellitus. Urology 1976;8:413-9.
72. Pallarés J, López A, Cano A, Fábrega J y Mendive J. La infección urinaria en el diabético. Aten Primaria 1998; 21: 630-637
73. Robbins SL, Tucker AW. The cause of death in diabetes. N Eng J Med 1946; 231: 865-868
74. Edmonson HA, Martin HE, Evans N. Necrosis of renal papillae and acute Pyelonephritis in diabetes mellitus. Arch Inter Med 1947; 79: 148-175

75. Groop LC, Laasonen L, Edgren J. Renal papillary necrosis in subjects with IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 198-202
76. Salvatierra O, Bucklew WB, Morrow JW. Perinephric abscess: a report of 71 cases. *J Urol* 1967;98:296-302.
77. Edelstein H, McCabe RE. Perinephric abscess: modern diagnosis and treatment in 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:118-31.
78. Doolittle KH, Taylor JN. Renal abscess in the differential diagnosis of mass in the kidney. *J Urol* 1963; 80:649-651.
79. J. Braverman, Cutaneous manifestations of diabetes mellitus, *Med. Clin. North. Am.* 1971; 55: 1019-1029.
80. R.G. Sibbald. S.R. Schachter, The skin and diabetes mellitus, *Int. J. Dermatol.* 1984; 23: 567-584
81. A.C. Huntley. The cutaneous manifestations of diabetes mellitus, *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 7: 427-455

82. M.I. Perez, S.R. Kohn. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus, J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30: 519-531
83. G. Romano, G. Moretti, A. Di Benedetto, et al: Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. Diabetes Res Clin Pract 1998; 39: 101-106
84. R.M. Wilson. W.G. Reeves. Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes, Clin. Exp. Immunol. 1986; 63: 478-484
85. S.E. Tebbs, A.M. Gonzales, R.M. Wilson, The role of aldose reductase inhibition in diabetic neutrophil phagocytosis and killing, Clin. Exp. Immunol. 1991; 84: 482-487
86. Fernández Guerrero ML, Martínez Quesada G, Bernácer Borja M, et al. La gangrena estreptocócica y la así llamada “enfermedad de las bacterias devoradoras de carne”. Una infección rara y devastadora. Rev Clin Esp 1999; 199: 84-88
87. Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B, Simor AE. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing

fasciitis: clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. *Am J Med* 1997; 103: 18-24

88. Sentochnik DE. Deep soft-tissue infections in diabetic patients. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:53-64.

89. Canoso JJ, Barza M. Soft tissue infections. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:293-309.

90. Freischlag JA, Ajalat G, Busutti RW. Treatment of necrotizing soft tissue infections. The need for a new approach. *Am J Surg* 1985; 149: 751-756

91. Laucks SS II. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am* 1994;74:1339-52.

92. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23-8.

93. Mandell, Douglas, Bennett: Principles and Practice of Infectious Diseases. 4^a Ed. 1997.

94. Farley MM, Harvey RC, Stull T, et al. A population-based assessment of invasive disease due to group B streptococcus in nonpregnant adults. *N Engl J Med* 1993;328:1807-11.
95. Chee SP, Ang CL. Endogenous *Klebsiella* endophthalmitis: a case series. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:473-8.
96. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Influence of gastric acidity on bacterial and parasitic enteric infections. *Ann Intern Med* 1973;78:271-6.
97. Scarpello HB, Greaves M, Sladen GE. Small intestinal transit in diabetes. *BMJ* 1976;2:1225-6.
98. Banyai AL. Diabetes and pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1931;24:650-67.
99. Silwer H, Oscarsson PN. Incidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis in Swedish country. *Acta Med Scand Suppl* 1958;335:1-48.

100. Hendy M, Stableforth D. The effect of established diabetes mellitus on the presentation of infiltrative pulmonary tuberculosis in the immigrant Asian community of an inner city area of the United Kingdom. *Br J Dis Chest* 1983;77:87-90.
101. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, et al: Pharyngeal colonization by gamma-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1224
102. Boucot K, Cooper P, Dillon E, et al: Tuberculosis among diabetics. The Philadelphia Survey. *Am Rev Tuberc* 1952; 65 (suppl 1): 1
103. Younger D, Hadley WB: Infection and diabetes. In Marble A, White P, Bradley RF, et al (eds): *Joslin's Diabetes Mellitus*, ed 11. Philadelphia, Lea & Febiger, 1971: 621
104. Bouter KP, Diepersloot RJ, van-Romunde LK, et al: Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: A hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 61

105. Zack M, Fulderson L, Stein E: Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1164
106. Holden H, Hiltz J: The tuberculous diabetic. *Can Med Assoc J* 1962; 87: 797
107. Marais RM: Diabetes mellitus in black and coloured tuberculosis patients. *S Afr Med J* 1980; 57: 483
108. Colditz G, Brewer T, Berkey C, et al: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of published literature. *JAMA* 1994; 271: 698
109. Steigbigel RT, Cross AS: Infections associated with hemodialysis and chronic peritoneal dialysis. In Remington JS, Swartz MN (eds): *Current Clinical Topics in Infections Diseases*, ed 5. New York, McGraw-Hill, 1984: 124
110. Breen JD, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* infections in diabetic patients. *Infect Dis Clin Nort Am* 1995;9:11-24.

111. Quarles LD, Rutsky EA, Rostand SG: Staphylococcus aureus bacteraemia in patients on chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 1985; 6: 412
112. Linnemann CC, McKee E, Laver MC: Staphylococcal infections in a hemodialysis unit. Am J Med Sci 1978; 276: 67
113. Amair P, Khanna R, Leibel B, et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. N Engl J Med 1982; 306: 625
114. Rubin J, Rogers WA, Taylor HM, et al: Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 1980; 92: 7
115. Kablitz C, Stephen RL, Duffy DP, et al: Peritoneal dialysis in ketosis-susceptible diabetes mellitus. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1979; 16: 736
116. Kraus ES, Spector DA: Characteristics and sequelae of peritonitis in diabetics and non-diabetics receiving chronic intermittent peritoneal dialysis. Medicine (Baltimore) 1983; 62: 52

117. Katirtzoglou A, Izatt S, Oreopoulos DG; et al: Chronic peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. In Friedman E, Lèsperance F (eds): Diabetic Renal-Retinal Syndrome. New York, Grune and Stratton, 1980: 317
118. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, Horwitz SM: A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. Arch Intern Med 1987; 147: 666-71
119. MacFarlane IA, Brown RM, Smyth RW, Burdon DW, FitzGerald MG: Bacteremia in diabetics. J Infect Dis 1986; 12: 213-19
120. Wheat LJ, Allen SD, Henry M, Kernik CB, Siders JA, Kuebler T, Fineberg N, Norton J: Diabetic foot infections: bacteriologic análisis. Arch Intern Med 1986; 146: 1935-40
- 121 Baumberger DM, Daus GP, Gerding DN: Osteomyelitis in the feet of diabetic patients: long-term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. Am J Med 1983:653-60, 1087.

122. Fortuño Ruiz Y, Kruger Strohschein M, Macaya Pascual T y Peyrí Rey J. Manifestaciones cutáneas en enfermedades neurológicas, digestivas y endocrinas. *Medicine* 1999; 7(136): 6437-39.
123. Vazquez JA, and Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin Nor Am.* 1995; 9 (1): 97-116.
124. Mehnert B, Mehnert H. Yeast in urine and saliva of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes* 1958;7:293-297.
125. Fisher JF, Chew WH, Shadomy S, et al. Urinary tract infections due to *Candida Albicans*. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 1107-1118.
126. Schonebeck J. Asymptomatic candiduria: prognosis, complications, and some other clinical considerations. *Scand J Urol Nephrol.* 1972; 6: 136-146
127. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo J. Treatment of funguria. *JAMA* 1992;20:2780-5.

128. Fisher JF, Hicks BC, Dipiro JT, Venable J, Fincher RM. Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B in urinary tract infections caused by candida. *J Infect Dis* 1987; 156:685-7.
129. Leu HS, Huang CT. Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 1995;20:1152-7.
130. Hamill R, Oney LA, Crane LR. Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain abscesses. *Ann Intern Med* 1983; 143: 581-583.
131. Gale GR, Welch AM. Studies of opportunistic fungi. I. Inhibition of *Rhizopus oryzae* by human serum. *Am J Med Sci* 1961;241:604-12.
132. D. Suárez, M. Serna, J.M. Cuadrado, et al. Mucormicosis rinocerebral en una paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología* 1998; 45: 319-21
133. Tierney MR, Baker AS. Infections of the head and neck in diabetes mellitus. *Infect Dis Clin Nort Am* 1995;9:195-216.

134. Smith HW, Kichner JA. Cerebral mucormycosis:a report of three cases. Arch Otolaryngol 1958;68:715-26.
135. Morais D, Guerra A, Alonso J, et al. La mucormicosis rino-órbito-cerebral. Revisión, actualización y aportación de un nuevo caso. Acta Otorrinolaring Esp 1997; 48: 309-313
136. Langford JD, McCartney DL, Wang RC. Frozen section-guided surgical debridement for management of rhino-orbital mucormycosis. Am J Ophthalmol 1997;124:265-7.
137. Parfrey NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis. A clinicopathologic study of 33 cases. Medicine 1986; 65: 113-123
138. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. N Engl J Med 1994;331:854-60.
139. Stokkel MP, Boot CN, van Eck-Smit BL. SPECT gallium scintigraphy in malignant external otitis: initial staging and follow-up: case reports. Laryngoscope 1996;106:338-40

140. Stokkel MP, Takes RP, van Eck-Smit BL, Baatemburg de Jong RJ. The value of quantitative gallium-67 single-photon emission tomography in the clinical management of malignant external otitis. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1429-32.
141. Mentzer RM Jr, Golden GT, Chandler JG, Horsley JS III. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg* 1975;129:10-5.
142. Smitherman KO, Peacock JE Jr. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995;79:53-77.
143. Alasdair DR, Drury P, Drury M. Urinary tract infection in diabetes mellitus. In: Catell WR, ed. *Infections of the kidney and urinary tract*. Oxford: Oxford Medical Pub., 1996; 218-233.
144. Michaeli J, Mogle P, Pelberg S, Heiman S, Caine M. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984;131:203-8.
145. Schainuck LI, Fouty R, Cutler RE. Emphysematous pyelonephritis: a new case and review of previous observations. *Am J Med* 1968;44:134-9.

146. Evanof GV, Thompson CS, Foley R, Weinman EJ. Spectrum of gas Within the Kidney. Emphysematous pyelonephritis and emphysematous pyelitis. *Am J Med* 1987; 83: 149-154
147. Schainuck LI, Fouty R, Cutler RE. A new case and review of previous observations. *Am J Medicine* 1968; 44: 134-139
148. Lautin EM, Gordon PM, friedman AC, et al. Emphysematous pyelonephritis: Optimal diagnosis and treatment. *Urol Radiol* 1979; 1: 93-96
149. Hawtrey CE, Williams JJ, Schmidt JD. Cystitis emphysematosa. *Urology* 1974; 3: 612-614
150. Bartelink M.L, Hoek L, Freriks J.P: Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 15-19.
151. Telzak EE, Greenberg MSZ, Budnick LD, Singh T, Blum S. Diabetes mellitus- a newly described risk factor for infection from salmonella enteritidis. *J Infect Dis* 1991;164:538-41.

152. Principios de medicina interna. Harrison 14^a Ed. Tomo II. 1998.
153. E.J. Rayfield, M.J. Ault, G.T. Keusch, M.J. Brothers, C. Nechemias, H. Smith. Infection and diabetes: the case for glucose control, *Am. J. Med.* 1982; 72: 439-450
154. Davidson AJ, Talner LB. Urographic and angiographic abnormalities in adult-onset acute bacterial nephritis. *Radiology* 1973; 106: 249-256.
155. Mogensen P, Hansen LK,. Do intravenous urography and cystoscopy provide important information in otherwise healthy women with recurrent urinary tract infection? *Br J Urol* 1983; 55: 261-263.
156. Korzeniowski OM. Infecciones de vias urinarias en el huesped inmunodeficiente. *Clin Med North Am (esp)* 1991; 2: 401-415.
157. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Inf Dis Clin North Am* 1997; 11 (3): 735-750.

ANEXO: TABLAS Y GRÁFICOS

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ADO: antidiabéticos orales

APS: atención primaria sanitaria

C: Cándida

CAE: conducto auricular externo

CAPD: diálisis peritoneal ambulatoria crónica

DI: densidad de incidencia

dl: decilitros

DM: Diabetes Mellitus

DMID: Diabetes Mellitus insulín-dependiente

DMNID: Diabetes Mellitus no-insulín-dependiente

DM 1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2

EA: Estafilococo Aureus

EAP: equipo de atención primaria

EC: Escherichia Coli

ep.: episodios

EE.UU: Estados Unidos de Norteamérica

ETS: enfermedades de transmisión sexual

G+: Gram positivos

G-: Gram negativos

Hb A1c: hemoglobina glicosilada

HI: Haemophilus influenzae

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

HNF: factor de transcripción nuclear hepático

HS: Herpes Simple

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

Ig: inmunoglobulina

IR: insuficiencia renal

ITG: intolerancia a la glucosa

ITU: infección del tracto urinario

l: litros

MIDD: maternally inherited diabetes and deafness

mmol: milimoles

MODY: maturity onset diabetes young

mg: miligramos

NHANESII: National Health and Nutrition Examination survey

NPR: necrosis papilar renal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

ORL: otorrinolaringológico

PA: Pseudomona Aeruginosa

p-a: personas-año

RGE: reflujo gastroesofágico

RMN: resonancia magnética nuclear

RR: riesgo relativo

Rx: radiografía

SA: Streptococo del grupo A

SB: Streptococo del grupo B

SE: Salmonella Enteritidis

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

TAC: tomografía axial computerizada

TBC: tuberculosis

TBRA: técnica de las bacterias recubiertas de anticuerpos

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa

VIV: vía intravenosa

VO: vía oral

vs: versus

Tabla 8. Planilla de Recogida de Datos (Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
6437	57	1	2	4	3	4	3	0	0	0	0	1	0
4848	70	1	3	4	3	1	0	0	0	0	0	0	1
4501	72	1	2	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0
4441	77	1	2	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0
4069	85	1	2	8	7	1	0	1	0	0	0	0	0
4038	84	1	2	nd	9	8	6	0	0	0	0	2	0
4766	70	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6082	76	1	2	10	9	4	1	3	0	0	0	0	0
6222	80	2	2	8	7	14	13	0	0	0	0	1	0
6097	81	2	2	8	7	2	1	0	1	0	0	0	0
6919	77	2	3	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0
6615	86	2	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6870	77	2	1	4	3	1	0	0	1	0	0	0	0
6413	68	2	2	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4090	88	2	2	18	9	3	2	0	0	0	0	0	1
4317	73	1	1	7	6	5	2	0	2	0	0	0	1
4691	85	1	2	9	8	2	2	0	0	0	0	0	0
4511	76	1	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
4161	78	1	2	nd	10	3	3	0	0	0	0	0	0
4013	92	1	2	nd	10	0	0	0	0	0	0	0	0
4305	85	2	3	14	4	1	1	0	0	0	0	0	0
4094	75	2	2	7	6	3	0	0	3	0	0	0	0
6523	89	1	1	nd	9	2	0	0	2	0	0	0	0
6690	76	1	1	6	5	4	0	3	0	1	0	0	0
6365	76	1	1	8	7	2	1	0	0	0	0	1	0
6283	82	1	2	7	6	2	2	0	0	0	0	0	0
6371	76	1	2	nd	10	0	0	0	0	0	0	0	0
6897	78	1	3	16	4	1	0	0	0	1	0	0	0
6102	70	1	1	8	7	4	3	0	1	0	0	0	0
2887	59	1	2	18	4	0	0	0	0	0	0	0	0
2700B	57	2	2	6	5	1	1	0	0	0	0	0	0
2832B	56	2	2	nd	4	0	0	0	0	0	0	0	0
2440	63	2	2	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 8. Planilla de Recogida de Datos (Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
2198	62	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
4326	42	2	2	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4108	64	1	2	18	5	5	2	0	3	0	0	0	0
4804	60	1	2	5	4	6	6	0	0	0	0	0	0
6187	54	2	3	4	3	1	0	0	1	0	0	0	0
6164	63	2	2	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0
6005B	56	2	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
6251	61	1	1	6	5	9	6	2	0	0	0	1	0
6418	60	1	2	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0
6683	65	1	2	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
6835	61	1	2	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4242	69	2	3	10	9	2	0	0	2	0	0	0	0
4173	83	2	2	10	9	0	3	0	1	0	0	0	0
4944	78	2	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4320	68	2	3	nd	1	5	3	0	2	0	0	0	0
4035	88	2	1	24	6	5	2	0	2	0	0	1	0
3229	55	2	2	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0
3201	52	2	2	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0
3190	45	1	2	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
3162	56	2	2	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0
3112	59	1	3	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0
3112B	63	2	2	7	6	1	0	1	0	0	0	0	0
3047	56	1	2	5	1	5	1	4	0	0	0	0	0
3046	61	2	3	10	9	1	1	0	0	0	0	0	0
4005	61	1	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
3786	63	1	1	7	6	1	0	1	0	0	0	0	0
3736	58	1	3	8	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3479	62	2	2	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0
3413	54	2	2	10	8	0	0	0	0	0	0	0	0
4906	53	1	2	7	6	0	0	0	0	0	0	0	0
4353	65	2	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
6055	63	1	2	10	9	1	0	1	0	0	0	0	0
6053	50	1	2	8	7	2	2	0	0	0	0	0	0

Tabla 8. Planilla de Recogida de Datos (Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
6195	59	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6385	62	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6503	54	1	3	6	5	1	0	1	0	0	0	0	0
2634	75	1	1	nd	4	1	1	0	0	0	0	0	0
2105	74	1	1	7	7	5	1	1	0	0	0	0	3
2261	69	1	1	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0
2133	70	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2316	85	1	2	nd	9	2	1	1	0	0	0	0	0
2155	81	1	3	6	5	0	0	0	0	0	0	0	0
2056	91	1	2	26	4	0	0	0	0	0	0	0	0
2976	71	2	1	6	5	3	1	1	0	0	0	0	1
2424	79	2	3	14	6	0	0	0	0	0	0	0	0
2039	77	2	2	nd	9	2	0	1	1	0	0	0	0
3716	87	1	2	7	6	1	0	0	1	0	0	0	0
3047	87	1	2	12	6	1	1	0	0	0	0	0	0
3888	86	1	1	5	4	11	8	1	0	0	0	0	2
3621	78	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
3575	81	1	2	15	8	2	1	0	0	0	0	1	0
3359	72	1	3	19	7	0	0	0	0	0	0	0	0
3172	79	1	1	7	3	7	1	4	1	1	0	1	1
3183	71	1	1	10	9	2	1	1	0	0	0	0	0
3013	79	1	1	15	8	1	0	1	0	0	0	0	0
3370	74	1	2	9	8	1	0	0	1	0	0	0	0
3004	73	2	2	6	4	5	3	1	0	0	0	1	0
3891	69	2	1	15	5	0	0	0	0	0	0	0	0
3653	73	2	2	10	9	13	12	0	1	0	0	0	0
3498	92	2	1	11	8	2	0	0	1	0	0	1	0
3389	73	2	2	19	8	5	5	0	0	0	0	0	0
3078	77	2	2	10	9	1	1	0	0	0	0	0	0
3893	83	2	3	35	5	0	0	0	0	0	0	0	0
3179	72	2	3	10	9	2	1	0	0	0	0	0	1
3101	77	2	3	nd	6	3	0	0	1	0	0	0	2
2377	75	1	3	9	8	3	0	1	1	0	0	0	1

Tabla 8. Planilla de Recogida de Datos (Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
2135	70	1	3	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0
2476	70	2	2	9	8	2	0	2	0	0	0	0	0
2317	78	2	2	9	8	0	0	0	0	0	0	0	0
2228	84	2	3	7	6	2	2	0	0	0	0	0	0
2077	77	2	2	9	8	1	0	0	1	0	0	0	0
2191	70	2	1	nd	7	14	2	10	2	0	0	0	0

Tabla 9. Planilla de Recogida de Datos (No Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
									0				
2318	59	2			5	0	0	0	0	0	0	0	0
2827	59	2			5	1	1	0	2	0	0	0	0
2030	54	2			9	2	0	0	0	0	0	0	0
2114	51	2			9	0	0	0	0	0	0	0	0
2754	82	2			2	1	1	0	1	0	0	0	0
2788	80	2			5	3	2	0	0	0	0	0	0
2162	74	2			10	0	0	0	0	0	0	0	0
2845	77	2			1	1	0	1	0	0	0	0	0
2105	80	2			9	0	0	0	0	0	0	0	0
2166	84	2			9	3	3	0	0	0	0	0	0
2697	71	2			6	0	0	0	0	0	0	0	0
2091	75	1			8	0	0	0	0	0	0	0	0
2872	67	1			5	1	1	1	0	0	0	0	0
2376	75	1			5	0	0	0	0	0	0	0	0
2371A	88	1			8	2	2	0	0	0	0	0	0
2872	96	1			4	0	0	0	0	0	0	0	
2570	84	1			7	0	0	0	0	0	0	0	
2570B	65	1			7	0	0	0	1	0	0	0	
2494	81	1			9	2	0	1	0	0	0	0	
2172	84	2			6	1	1	0	0	0	0	0	
3090	59	1			2	0	0	0	0	0	0	0	
3228	60	1			5	0	0	0	0	0	0	0	
3803	61	1			6	2	2	0	0	0	0	0	
3946	62	1			5	0	0	0	1	0	0	0	
3409	64	1			3	4	1	1	0	0	0	0	
3161	83	1			7	1	0	1	0	0	0	0	
3111	78	1			8	7	2	5	0	0	0	0	
3386	88	1			7	1	1	0	0	0	0	0	
3379	82	1			8	5	2	3	0	0	0	0	
3020	74	1			8	0	0	0	0	0	0	0	
3080B	89	1			1	0	0	0	0	0	0	0	
4125	66	1			2	0	0	0	0	0	0	0	0
4039B	68	1			6	0	0	0	1	0	0	0	0
4701	72	1			8	7	5	1	0	0	0	0	0
4782	70	1			5	1	1	0	1	0	0	0	0
4231	85	1			1	1	1	0	0	0	0	0	0

Tabla 9. Planilla de Recogida de Datos (No Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
4008B	75	2			2	0	0	0	0	0	0	0	0
4988	66	2			4	0	0	0	0	0	0	0	0
4823	83	2			5	1	0	1	0	0	0	0	0
4481	74	2			9	4	0	0	0	0	0	0	4
4496	77	2			9	0	0	0	0	0	0	0	0
4085	79	2			10	0	0	0	0	0	0	0	1
4197	70	2			6	4	3	0	0	0	0	1	0
4205	75	2			2	5	5	0	0	0	0	0	0
4236	78	2			1	1	0	0	0	0	0	0	0
4079	54	2			2	1	0	0	0	0	0	0	0
6886	71	2			4	2	2	0	0	0	0	0	0
6795	72	2			5	0	0	0	0	0	0	0	0
6098	73	2			3	1	0	1	0	0	0	0	0
6109	77	2			7	6	5	0	0	0	0	1	0
6128	72	2			10	2	1	0	0	0	0	1	0
6564	74	2			7	1	1	0	0	0	0	0	0
6894	54	2			3	0	0	0	0	0	0	0	0
6166	51	2			7	2	2	0	0	0	0	0	0
4119	43	1			9	0	0	0	0	0	0	0	0
4500	46	1			7	2	0	0	0	0	0	0	2
4662	47	1			6	2	0	2	0	0	0	0	0
4062	87	1			8	0	0	0	0	0	0	0	0
4999	71	1			4	4	1	2	0	0	0	0	0
4421	70	1			5	2	0	0	1	2	0	0	0
4220	84	1			8	0	0	0	0	0	0	0	0
4200	67	1			1	2	1	1	0	0	0	0	0
6269	39	1			7	1	0	0	0	0	0	0	1
6111	36	1			5	0	0	0	0	0	0	0	0
6308	46	1			3	2	1	0	0	0	0	0	1
6009	45	1			4	4	3	0	0	0	0	0	0
6438	36	1			5	2	0	0	0	0	0	0	2
6022	51	1			5	0	0	0	0	0	0	0	0
6166	48	1			9	0	0	0	0	0	0	0	0
6294	71	1			8	2	2	0	0	0	0	0	0
6132	80	1			7	3	1	1	1	0	0	1	0
6422	84	1			9	3	1	1	0	0	0	0	0
6911	79	1			3	7	2	3	0	0	0	2	0

Tabla 9. Planilla de Recogida de Datos (No Diabéticos)

Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
6085	80	1			7	2	2	0	0	0	0	0	0
6415	73	1			5	1	1	0	2	0	0	0	0
6700	70	1			5	5	2	0	0	0	0	1	0
6506	66	1			6	0	0	0	2	0	0	0	0
6094	87	1			7	3	0	0	0	0	0	0	1
3946	66	2			5	0	0	0	0	0	0	0	0
3409	63	2			4	1	1	0	0	0	0	0	0
3228	64	2			5	0	0	0	2	0	0	0	0
3020	80	2			9	6	3	1	0	0	0	0	0
3405	72	2			8	0	0	0	3	0	0	0	0
2079	39	1			6	4	0	0	1	0	0	0	1
2054B	72	1			3	1	0	0	0	0	0	0	0
2843	72	1			5	0	0	0	0	0	0	1	0
3083	71	1			9	1	0	0	0	0	0	0	0
3097	85	2			9	1	1	0	0	0	0	0	2
3097B	80	1			8	2	2	0	0	0	0	0	0
3084B	70	2			2	2	0	0	1	0	0	0	0
3802	76	2			5	0	0	0	0	0	0	1	0
3802B	75	1			7	1	1	0	0	0	0	0	0
3575	79	2			7	5	3	0	0	0	0	0	0
3045	51	2			4	0	0	0	0	0	0	0	0
3017	51	2			5	0	0	0	0	0	0	0	0
3293	59	2			5	0	0	0	0	0	0	0	0
3006B	61	2			4	1	1	0	0	0	0	0	0
3064B	62	2			1	0	0	0	0	0	0	0	0
3133	68	1			9	0	0	0	1	0	0	0	0
3232	88	2			7	5	2	2	1	0	0	0	0
3127	76	2			2	4	2	1	0	0	0	0	0
6116	50	1			5	1	1	0	0	0	0	0	0
6242	61	2			7	0	0	0	0	0	0	0	0
6212	48	2			6	2	2	0	1	0	0	0	0
4179	51	1			6	2	1	0	0	0	0	0	0
4063	50	2			8	1	1	0		0	0	0	0

Tabla10. Planilla de Recogida de Datos par Prueba Piloto (Diabéticos y No Diabéticos)													
Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
DIABETICOS													
									0				
6005B	56	2			4	1	1	0	0	0	0	0	0
6053	50	1			9	2	2	0	0	0	0	0	0
6164	63	2			9	0	0	0	1	0	0	0	0
6503	54	2			7	1	0	0	0	0	0	0	0
6195	59	1			9	0	0	1	0	0	0	0	0
6251	61	1			9	5	4	0	0	0	0	0	0
6385	62	2			6	0	0	0	0	0	0	0	0
6418	60	1			6	2	1	0	0	0	0	0	0
6437	57	1			9	2	2	0	0	0	0	0	0
6702	56	2			7	0	0	0	0	0	0	0	0
6097	81	2			9	1	1	0	0	0	0	0	0
6003	70	1			9	5	4	0	0	0	0	1	0
6162	83	1			9	2	2	0	0	0	0	0	0
6902	66	2			6	0	0	0	0	0	0	0	0
6117	90	1			9	1	0	0	0	0	0	1	0
6272	78	2			8	0	0	0	0	0	0	0	0
6897	78	1			6	0	0	0	0	0	0	0	0
6371	76	1			10	0	0	0	0	0	0	0	0
6551	67	2			8	0	0	0	0	0	0	0	0
6266	76	2			9	0	0	0		0	0	0	0

Tabla10. Planilla de Recogida de Datos par Prueba Piloto (Diabéticos y No Diabéticos)													
Historia	Edad	Sexo	Tratamiento	Años D.M.	Pers. / año	Total Infecciones	Respiratorias	Urológicas	Cutáneas	Digestivas	Neurológicas	Oftalmológicas	ORL
NO DIABETICOS													
									0				
6893	68	2			6	1	1	0	0	0	0	0	0
6036	87	2			5	1	0	1	0	0	0	0	0
6065	89	2			9	1	0	1	1	0	0	0	0
6059	95	2			9	1	0	0	0	0	0	0	0
6269	44	2			4	0	0	0	0	0	0	0	0
6553	44	2			8	0	0	0	0	0	0	0	0
6395	45	2			6	0	0	0	0	0	0	0	0
6381	62	2			9	0	0	0	0	0	0	0	0
6237	58	2			9	4	4	0	0	0	0	0	0
6131	85	1			9	2	2	0	1	0	0	0	0
6272	77	1			9	1	0	0	0	0	0	0	0
6351	72	1			9	1	1	0	1	0	0	0	0
6060	69	1			7	2	1	0	0	0	0	0	0
6072	64	1			8	0	0	0	0	0	0	0	0
6242	63	1			9	0	0	0	0	0	0	0	0
6011B	61	1			10	0	0	0	0	0	0	0	0
6167	55	1			8	0	0	0	0	0	0	0	0
6176	49	1			9	0	0	0	0	0	0	0	0