

**CARRERA DE  
POSGRADO**  
ESPECIALIZACIÓN  
EN CLÍNICA MÉDICA  
Universidad Nacional de  
Rosario – Facultad de  
Ciencias Médicas



Servicio de Clínica Médica  
Hospital Escuela Eva Perón

## **“PREDICTORES DE SEPSIS EN PACIENTES CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA”**

**Autora:** Ripolone, Maricel S.<sup>1</sup>

**Tutores:** Ghelfi Albertina M.<sup>2</sup>; Kilstein Jorge G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica residente de la Carrera de Especialización en Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

<sup>2</sup> Instructor de residentes de la Carrera de Especialización en Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

<sup>3</sup> Médica del Servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón.

## **ABSTRACT**

**Introducción:** La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación aguda más severa de la diabetes, siendo las infecciones el principal factor desencadenante. Aquellos pacientes que presentan cetoacidosis diabética y sepsis poseen peor evolución y se observa mayor morbimortalidad. Varios biomarcadores como Velocidad de Eritrosedimentación (VES), Proteína C Reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT), Lactato (LACT), Albúmina (ALB), y Fosfato (FOSF) séricos han sido propuestos para valorar la severidad y pronóstico de la sepsis. Recientemente ha surgido el Índice Lactato/Albúmina (ILA), como una nueva herramienta con elevado valor pronóstico en pacientes con sepsis. Existen escasos estudios que analizan la asociación de factores clínicos-analíticos con la predicción del desarrollo de sepsis en cuadros de CAD.

**Objetivos:** Analizar si los biomarcadores: VES, PCR, PCT, FOSF, LACT, ALB séricos, e ILA, permiten identificar la presencia de sepsis en pacientes con CAD.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y analítico, prospectivo; realizado entre el 01/06/15 y el 31/05/17. Incluyó casos de CAD ingresados consecutivamente, en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón. A los pacientes ingresados en el estudio se les confeccionó una historia clínica, se les realizó examen físico completo y estudios complementarios. Las medias de 2 grupos se compararon con la Prueba de la t de Student de medidas independientes o Prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de  $X^2$  y de Fisher. El riesgo se calculó utilizando la medida de Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN); y se utilizaron curvas ROC para determinar Sensibilidad (Se) y Especificidad (Es).

**Resultados:** Se incorporaron 56 casos de CAD, que incluyeron 41 (73,2%) pacientes, y 15 (26,8%) reingresos hospitalarios. Del total de pacientes, 21 (51,2%) fueron mujeres y 24 (48,8%) hombres. La edad media fue de  $36,5 \pm 15,2$  (mín. 18; máx. 64). En 32 (57,1%) casos se detectó un proceso infeccioso subyacente, y de ellos 24 (75%) cumplieron criterios de sepsis. En el 83,3% se observaron formas clínicas graves: 15 pacientes (62,5%) cumplieron criterios para sepsis severa y 5 (20,8%) evolucionaron a shock séptico. Se registró una mortalidad de 5 (16,7%) pacientes. Al analizar la media comparativa entre grupo con y sin sepsis se obtuvo: VES  $81 \pm 38,2$  mm/hora vs.  $27,9 \pm 26,6$  mm/hora ( $p < 0,0001$ ); PCR  $20,6 \pm 17$  mg/dl vs.  $2,5 \pm 7,2$  mg/dl ( $p \leq 0,001$ ); PCT  $14,6 \pm 29,6$  ng/ml vs.  $2,1 \pm 6,1$  ng/ml ( $p = 0,002$ ); ALB  $3 \pm 0,58$  g/dl vs.  $3,6 \pm 0,8$  g/dl ( $p = 0,02$ ); ILA  $1,03 \pm 0,6$  vs.  $0,8 \pm 0,7$  ( $p = 0,04$ ). Se observó asociación estadísticamente significativa entre sepsis y VES  $> 20$  mm/hora ( $p < 0,0001$ ; OR=38,3; IC=4,5-321,3), PCR  $> 2$  mg/dl ( $p < 0,0001$ ; OR=66; IC=7,6-571), PCT  $> 1$  ng/ml ( $p = 0,0001$ ; OR=10,3; IC=2,6-40,5), ILA  $> 0,6$  ( $p = 0,03$ ; OR=4,8; IC=1,2-18,2). En cuanto a la utilidad clínica de los puntos de corte de dichos biomarcadores se halló: Se=95,8%; Es=62,5%; VPP=65,7%; VPN=95,2%. Se=95,6%; Es=75%; VPP=73,3%; VPN=96%. Se=75%; Es=61,8%; VPP=48%; VPN=84%. Se=65,2%; Es=84,6%; VPP=78,9%; VPN=73,3%, respectivamente.

**Discusión:** De los biomarcadores propuestos, VES  $> 20$  mm/hora, PCR  $> 2$  mg/dl, PCT  $> 1$  ng/ml e ILA  $> 0,6$  mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de sepsis en pacientes con CAD. La VES y la PCR mostraron una alta sensibilidad y constituyeron marcadores biológicos importantes de sepsis. Por su parte, la PCT presentó la mayor especificidad para predecir el diagnóstico de sepsis.

**Conclusión:** La VES, PCR, PCT e ILA permiten detectar precozmente la presencia de sepsis en pacientes con CAD, mejorando el pronóstico y la sobrevida de este grupo vulnerable de pacientes.

## **ÍNDICE**

ABSTRACT.....	2
ÍNDICE.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
Criterios de inclusión y exclusión.....	5
Definiciones.....	6
Intervenciones y variables.....	9
Análisis estadístico.....	10
RESULTADOS.....	11
Muestra global	
Resultados descriptivos.....	11
Subpoblación CAD y sepsis	
Resultados descriptivos.....	15
Resultados analíticos.....	17
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIÓN.....	26
ANEXO I.....	27
ANEXO II.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

## INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación aguda más severa de la diabetes mellitus.<sup>1</sup> Si bien puede ser la primera manifestación de la diabetes tipo 1, en más del 80% de los casos se presenta en pacientes con diagnóstico previo de diabetes. En estos casos, la CAD puede estar ligada a dificultades relacionadas con el tratamiento insulínico, como disminución inapropiada de la dosis de insulina u omisión de la misma; falta de adherencia a medidas higiénico-dietéticas; o bien puede ser provocada por algún factor intercurrente, entre los cuales las infecciones constituyen la principal causa desencadenante.<sup>1</sup>

Las manifestaciones clínicas de un proceso infeccioso suelen ser solapadas en pacientes diabéticos y quedar enmascaradas por los signos y síntomas de la enfermedad de base. Esta situación es aún más común en la CAD y el diagnóstico puede ser difícil debido a la descompensación metabólica.

La sepsis se definió por primera vez hace más de 20 años, basada en el concepto de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>2</sup> Actualmente se define como una “disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”.<sup>3</sup> La sepsis es la causa más común de muerte por infecciones en el mundo, a pesar de los avances en la medicina moderna, y aún es una enfermedad frecuentemente subdiagnosticada.<sup>2</sup>

En aquellos pacientes que presentan cetoacidosis diabética y sepsis se ha observado peor evolución clínica y mayor morbimortalidad. A pesar del importante progreso en el monitoreo y la terapia, la mortalidad continúa siendo elevada, especialmente en pacientes que desarrollan en forma simultánea CAD y sepsis.<sup>4</sup>

Varios biomarcadores como Velocidad de Eritrosedimentación (VES),<sup>5</sup> Proteína C Reactiva (PCR),<sup>6</sup> Procalcitonina (PCT),<sup>5,6</sup> Lactato (LACT),<sup>4</sup> Albúmina (ALB),<sup>7</sup> y Fosfato (FOSF)<sup>8</sup> séricos han sido propuestos para valorar la severidad y el pronóstico de la sepsis. De ellos, el más estudiado es la procalcitonina, y diversos trabajos han demostrado particularmente su utilidad como marcador pronóstico en sepsis y shock séptico.<sup>5,6</sup> Además, existen cada vez más pruebas acerca de la capacidad de la PCT para contribuir al diagnóstico de sepsis, y aunque su sensibilidad y especificidad son bajas, cuando se asocia con variables clínicas constituye un marcador biológico útil para la identificación precoz de sepsis, pudiendo a su vez, constituir una guía importante de la terapia antimicrobiana.<sup>5,9</sup>

Recientemente ha surgido el Índice Lactato/Albúmina (ILA), como una nueva herramienta con elevado valor pronóstico en pacientes con sepsis. En tres estudios diferentes se halló una asociación significativa entre el ILA y la mortalidad en sepsis severa y shock séptico.<sup>10,11,12</sup>

Existen escasos estudios que analizan la asociación de factores clínicos-analíticos con la predicción del desarrollo de sepsis en cuadros de CAD, en el contexto de una infección subyacente o SIRS sin foco. Por otro lado, tampoco se ha evaluado extensamente la utilidad de los mismos para predecir la evolución de los pacientes sépticos con CAD. Por lo que resulta importante hallar parámetros que sirvan de guía y ayuden al hallazgo de factores infecciosos ocultos y sepsis en la CAD.

## **OBJETIVOS**

### ***Primario:***

Analizar si los valores al ingreso de los siguientes biomarcadores: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), fosfato (FOSF) sérico; lactato (LACT) sérico, albúmina (ALB) sérica, e índice lactato/albumina (ILA), permiten identificar la presencia de sepsis en pacientes con CAD.

### ***Secundario:***

Describir la evolución de los pacientes ingresados por CAD.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio observacional, descriptivo y analítico, prospectivo; realizado entre el 01/06/15 y el 31/05/17; que incluyó casos

de CAD ingresados consecutivamente, en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina.

## **Criterios de inclusión**

- Pacientes que ingresaron y se hospitalizaron en sala de internación general del servicio de Clínica Médica.
- CAD en pacientes con diagnóstico conocido de Diabetes tipo 1 o tipo 2, o cuadro clínico interpretado como debut diabético.
- Pacientes con primer episodio y/o reingresos hospitalarios por CAD.
- Pacientes mayores de 18 años de edad, sin distinción de sexo.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado (o familiar si el paciente no presentara capacidad para decidir).

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no comprendieron la explicación de las intervenciones.
- Pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos para CAD, o presentaron otras alteraciones metabólicas diferentes a la CAD.

A aquellos pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y que a su vez no presentaron criterios de exclusión, se les ofreció la posibilidad de participar en el estudio.

Todos los pacientes recibieron información de forma tanto verbal como escrita de los objetivos del trabajo como así también de los datos que se incluyeron en el estudio, garantizando el resguardo de sus datos personales.

Se procedió a la obtención de consentimiento informado por escrito (Anexo 1), aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela Eva Perón (Anexo 2).

## Definiciones

### CAD

A los fines de este trabajo, se definió cetoacidosis diabética desde el punto de vista bioquímico como: glucemia mayor a 250 mg%, acidosis metabólica (pH menor o igual a 7,30), con anión gap elevado (mayor o igual a 12), disminución del bicarbonato plasmático (menor o igual a 18 mEq/l) y presencia de cuerpos cetónicos en suero u orina.<sup>13</sup>

### *Clasificación de la Severidad de la CAD:*<sup>9</sup>

Leve: pH= 7,25-7,30, HCO<sub>3</sub>= 15-18 mEq/l, Alerta.

Moderada: pH= 7-7,24, HCO<sub>3</sub>= 10-15 mEq/l, Somnoliento.

Severa: pH <7, HCO<sub>3</sub> <10 mEq/l, Estupor/coma.

Otras alteraciones metabólicas diferentes de la CAD, que constituyeron su diagnóstico diferencial fueron:

### Estado Hiperosmolar No Cetósico (EHNC)

Los criterios para su diagnóstico fueron: glucemia mayor a 600 mg%, osmolaridad plasmática mayor a 320 mOsm/l, ausencia o indicios de cuerpos cetónicos en suero u orina, pH arterial mayor a 7,3, bicarbonato sérico normal o ligeramente disminuido (mayor a 15 mEq/l), gap variable, habitualmente menor a 12, nivel de conciencia representado por estupor o coma.<sup>1,14</sup>

### Cetoacidosis Alcohólica (CAA)

Se definió con los siguientes parámetros: glucemia variable, por lo general, normal o baja, acidosis metabólica de anión gap aumentado por el incremento de cetonas, especialmente de beta-hidroxibutirato, y frecuentemente trastornos ácido-base mixtos.<sup>1,15</sup>

### Definición de alteraciones clínicas

- Fiebre: temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
- Taquicardia: frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto.
- Taquipnea: frecuencia respiratoria > 20 ciclos/minutos.
- Hipotensión arterial: tensión arterial < 90/60 mmHg.

- Hipotermia: temperatura < 35°C.

#### Alteraciones de parámetros analíticos

- Neutrofilia: presencia de neutrófilos > 65% en la fórmula leucocitaria.
- Hipoalbuminemia: albúmina sérica < 4 g/dl.
- Anemia: presencia de hemoglobina < 12 g/dl y hematocrito < 38% en mujeres; hemoglobina < 14 g/dl y hematocrito < 44% en hombres.
- Hipofosfatemia: concentración de fosfato sérico < 2,5 mg/dl.
- Velocidad de eritrosedimentación aumentada: valor > 15 mm en la 1° hora.
- Hiperlactatemia: nivel de lactato sérico > 2,2 mmol/litro.
- PCR elevada: valor sérico > 2 mg/dl.
- PCT elevada: concentración sérica > 1 ng/ml.
- Hipocalcemia: calcio sérico total < 8 mg%.
- Plaquetopenia: recuento de plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup>.
- Hipokalemia severa: concentración de potasio sérico < 2,5 mEq/l.
- Leucopenia: recuento de glóbulos blancos < 4.000/mm<sup>3</sup>.

#### SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Es el conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación

general del sistema inmune, con independencia de la causa que lo origine. Se considera que un paciente tiene SIRS cuando presenta al menos dos de los siguientes hallazgos:

- Fiebre (>38°C) o hipotermia (<35°C).
- Taquipnea (>20 respiraciones por minuto) o pCO<sub>2</sub> <32 mmHg.
- Taquicardia (>90 latidos por minuto).
- Leucocitosis (>12.000 leucocitos/cc). Leucopenia (<4.000 leucocitos/cc) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica >10%).<sup>16</sup>

Pacientes infectados: Se consideraron a los pacientes con foco *infeccioso específico al ingreso*: aquellos pacientes con cuadros infecciosos definidos (neumonía, infección urinaria, infección de piel y partes blandas, gastroenteritis, meningitis); o bien a pacientes con presencia de cualquier otra situación en la que no se objetivó foco de infección específico, pero que a juicio del equipo tratante requirió antibióticos.

- SIRS con fiebre.
- SIRS con presencia de catéteres.

Sepsis: Se definió como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección.<sup>16</sup>

Sepsis grave o severa: Se definió como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.<sup>16</sup>

Shock séptico: Se definió como hipotensión inducida por sepsis que persistió a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se definió como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria.<sup>16</sup>

Evolución desfavorable: Se determinó en aquel paciente que desarrolló signos de sepsis severa, o shock, interpretado como séptico; o requirió cuidados en unidad de terapia intensiva, entendiéndose por los mismos, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica o de vasoactivos.

### BIOMARCADORES

Se definieron como variables de medición objetiva utilizadas como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o farmacológicos, o bien de respuestas a una intervención terapéutica.<sup>17</sup>

#### Velocidad de Eritrosedimentación

Constituye la prueba inespecífica más utilizada en la práctica clínica para valorar la existencia de inflamación.<sup>18</sup>

El rango de referencia sin distinción de edad ni sexo fue de 1-15 mm/hora.

#### Proteína C Reactiva

Sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos

infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular por estímulo del factor de necrosis tumoral-alfa, interleuquina-6 e interleuquina-1. Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como amplificación del complemento, opsonización de bacterias y estimulación de células fagocíticas.<sup>6</sup>

Se determinaron entre 0-0,5 mg% como valores normales de PCR.

#### Procalcitonina

Es un mediador de la inflamación sistémica que contribuye a la patogenia de la sepsis. Permite diferenciar enfermedades de etiología bacteriana de las víricas, ya que aumenta en procesos bacterianos y se mantiene baja ante infecciones virales, fúngicas y procesos inflamatorios no infecciosos. Además, sus concentraciones elevadas, son indicativas de la gravedad de la enfermedad.<sup>19</sup>

Valores en sangre menores a 0,5 ng/ml se consideraron como bajo riesgo de infección, de 0,5 a 2 ng/ml riesgo indeterminado, y niveles > a 2 ng/ml fueron indicativos de alto riesgo de infección, principalmente bacteriana.

#### Fosfato

Se ha postulado que la hipofosfatemia puede hallarse en situaciones de infección subyacente y acidosis



metabólica, pudiendo resultar útil como parámetro predictor de severidad.<sup>20</sup>

Los valores normales considerados fueron entre 2,5 y 6 mg/dl.

### Lactato

La hiperlactatemia, precisamente niveles de lactato mayor o igual a 4 mmol/l, constituye un marcador útil para identificar hipoperfusión tisular en pacientes con sepsis.<sup>17</sup>

Es un parámetro confiable en el diagnóstico, la evaluación de la terapéutica y el pronóstico en el shock circulatorio.<sup>21</sup>

Se consideraron valores normales una concentración en sangre de 0,6 a 2,2 mmol/l en reposo.

### Albúmina

La albúmina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre. Los niveles de albúmina también reflejan la severidad de la inflamación ya que es una proteína de fase aguda negativa; es así que pueden descender rápidamente ante estrés, trauma o sepsis.<sup>22</sup> Diversos estudios han demostrado que el nivel bajo de albúmina sérica podría servir como un parámetro adicional para la predicción del pronóstico y la mortalidad en sepsis.<sup>7</sup>

Se admitió como concentración normal de albuminemia un valor entre 4 y 4,8 g/dl.

### Índice Lactato/Albúmina

El índice lactato/albúmina es un predictor independiente de disfunción orgánica múltiple y se ha asociado con mayor mortalidad en pacientes con sepsis severa y shock séptico.<sup>10</sup>

Se calculó el cociente entre el nivel de lactatemia y el de albuminemia al ingreso.

En función de lo hallado en la bibliografía se consideró como punto de corte sugerido del ILA:  $\geq 0,5$ .<sup>10,11,12</sup>

## **Intervenciones y variables**

A los pacientes ingresados en el estudio se les confeccionó una historia clínica detallada y se les realizó examen físico completo.

Con respecto a los métodos complementarios, a todos los pacientes se les realizó:

- Dosaje al ingreso:
  - Biomarcadores: Velocidad de Eritrosedimentación, Proteína C reactiva, Procalcitonina, Lactato, Albúmina, Fosfato en plasma.
  - Hemograma completo con fórmula, urea, creatinina, ionograma (sodio, potasio, cloro), calcio y magnesio en plasma,

estado ácido-base, hepatograma (glutámico oxalacética transaminasa, glutámico pirúvica transaminasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, bilirrubina total y fraccionada), Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado.

- Radiografía de tórax.
- Orina completa con análisis de sedimento.
- Urocultivo.
- Hemocultivos periféricos (2 muestras).

## Análisis Estadístico

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows (PASW Statics versión 18). Se realizó análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las cuantitativas como medias y desviaciones estándar.

Las medias de 2 grupos se compararon con la Prueba de la t de Student de medidas independientes o Prueba de la U de Mann-Whitney; según la distribución simétrica o asimétrica de la población.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la  $\chi^2$  de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de p asociado a la prueba de contraste sea  $\leq 0,05$ .

El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%.

Para la determinación de la Sensibilidad y la Especificidad se utilizó análisis mediante Curvas ROC.

Se calculó el Valor Predictivo Positivo con la fórmula: Valor Predictivo Positivo= verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos positivos.

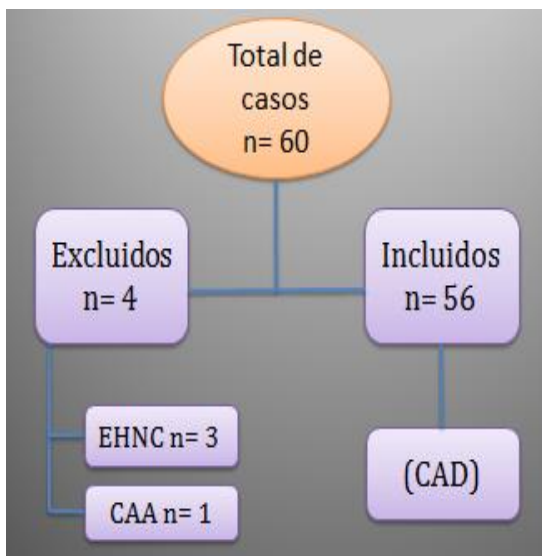
Se calculó el Valor Predictivo Negativo con la fórmula: Valor Predictivo Negativo= verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos negativos.

## **RESULTADOS**

### ***Muestra global***

#### **Resultados Descriptivos**

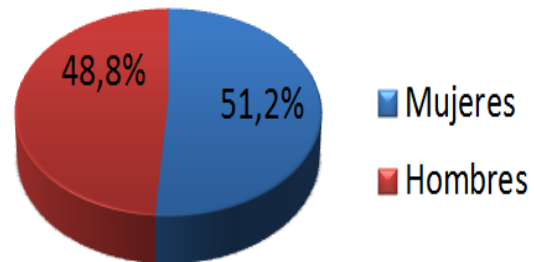
Se incorporaron inicialmente al estudio 60 casos, de los cuales se excluyeron 4 de ellos, debido a que 3 pacientes presentaron el diagnóstico de estado hiperosmolar no cetósico y en 1 caso se interpretó el cuadro como cetoacidosis alcohólica. (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Selección de pacientes con diagnóstico de CAD al ingreso.

Dentro de los 56 casos en total de CAD, se incluyeron 41 (73,2%) pacientes, y 15 (26,8%) constituyeron reingresos hospitalarios.

Del total de pacientes incluidos, 21 (51,2%) fueron mujeres y 24 (48,8%) hombres (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Distribución por sexo de pacientes con CAD.

La edad media fue de  $36,5 \pm 15,2$  (mínimo 18; máximo 64).

Las comorbilidades observadas fueron: tratamiento corticosteroide en forma prolongada en 3 pacientes (5,4%), y presencia de una neoplasia en 2 pacientes (3,6%).

La frecuencia observada de los síntomas al ingreso hospitalario fueron: náuseas y vómitos (n= 32; 57,1%), dolor abdominal (n= 30; 53,6%), fiebre (n= 19; 33,9%), disnea (n= 16; 28,6%), síntomas urinarios irritativos (n= 7; 12,5%), tos (n= 4; 8,2%), diarrea (n= 4; 8,2%), y cefalea (n= 3; 5,4%). (Tabla 1).

SÍNTOMAS	n=	PORCENTAJE
Náuseas y Vómitos	32	57,1 %
Dolor Abdominal	30	53,6 %
Fiebre	19	33,9%
Disnea	16	28,6 %
Síntomas Urinarios	7	12,5 %
Tos	4	8,2 %
Diarrea	4	8,2 %
Cefalea	3	5,4 %

**Tabla 1.** Síntomas más frecuentes en pacientes con CAD.

Los signos clínicos observados al ingreso fueron: taquicardia (n= 40; 71,4%), taquipnea (n= 36; 64,3%), confusión (n= 26; 46,4%), rales (n= 14; 25%), hipotensión arterial (n= 13; 23,2%), flogosis cutánea (n= 7; 12,5%), hipotermia (n= 4; 7,1%), convulsiones (n= 2; 3,6%), puño percusión renal positiva (n= 2; 3,6%). (Tabla 2).

En cuanto a los parámetros analíticos, la mayoría de los pacientes presentaron las siguientes alteraciones al ingreso: neutrofilia (n= 55; 98,2%), hipoalbuminemia (n= 50; 89,3%), y anemia (n= 39; 69,6%).

SIGNOS	n=	PORCENTAJE
Taquicardia	40	71,4 %
Taquipnea	36	64,3 %
Confusión	26	46,4 %
Rales	14	25 %
Hipotensión arterial	13	23,2 %
Flogosis cutánea	7	12,5 %
Hipotermia	4	7,1 %
Convulsiones	2	3,6 %
Puño percusión renal positiva	2	3,6 %

**Tabla 2.** Signos clínicos más frecuentes en pacientes con CAD.

También se hallaron hipofosfatemia (n= 36; 64,3%), VES elevada e hiperlactatemia (n= 35; 62,5%), uremia >40 mg/dl (n= 34; 60,4%), PCR elevada (n= 30; 53,6%), tiempo de protrombina (TP) >10 segundos (n= 29; 51,8%), Creatininemia >1,2 mg/dl (n= 28; 50%), PCT aumentada (n= 19, 33,9%), hipocalcemia (n= 17; 30,4%), Glutámico Pirúvica Transaminasa (GTP) >40 mUI/ml (n= 14; 25%), Glutámico Oxalacética Transaminasa (GOT) >40 mUI/ml (n= 13; 23,2%), plaquetopenia (n= 11; 19,6%), Hipokalemia severa (n= 4; 7,1%), leucopenia (n= 4; 7,1%). (Tabla 3).

PARÁMETROS ANALÍTICOS	n=	PORCENTAJE
Neutrofilia	55	98,2 %
Hipoalbuminemia	50	89,3 %
Anemia	39	69,6 %
Hipofosfatemia	36	64,3%
VES elevada	35	62,5%
Hiperlactatemia	35	62,5%
Uremia >40 mg/dl	34	60,4 %
PCR elevada	30	53,6%
TP >10 segundos	29	51,8 %
Creatininemia >1,2 mg/dl	28	50 %
PCT elevada	19	33,9%
Hipocalcemia	17	30,4 %
GTP >40 mUI/ml	14	25 %
GOT >40 mUI/ml	13	23,2 %
Plaquetopenia	11	19,6 %
Hipokalemia severa	4	7,1 %
Leucopenia	4	7,1 %

**Tabla 3.** Hallazgos analíticos evidenciados en pacientes con CAD.

Con respecto a los exámenes imagenológicos realizados al ingreso, los hallazgos en la radiografía de tórax fueron: Patrón intersticio-alveolar en 3 pacientes (5,4%); infiltrado alveolar en 2 casos (3,6%), patrón intersticial en 1 paciente (1,8%), y derrame pleural en 2 pacientes (3,6%). En 48 casos (85,7%) la radiografía de tórax resultó normal.

Del total de pacientes, 23 casos (41,1%) no presentaron ningún foco de infección de sospecha al ingreso. En el resto de los pacientes los procesos infecciosos sospechados al ingreso fueron: infección urinaria alta o baja en 11 pacientes (19,6%), infección de piel y partes

blandas en 8 pacientes (14,3%), neumonía adquirida en la comunidad en 7 casos (12,5%), infección intraabdominal en 2 casos (3,6%), y tanto meningitis, infección de vía aérea superior, como infección genital en 1 paciente (1,8%), respectivamente.

Se confirmó la presencia de infecciones en 30 pacientes (53,6%); resultando 10 casos (17,9%) de infección urinaria, 5 casos (8,9%) de neumonía adquirida en la comunidad, 4 casos (7,1%) de infección de piel y partes blandas, y en 1 paciente (1,8%) se constató infección de

vía aérea superior, intraabdominal y ginecológica, respectivamente. Finalmente, en 8 pacientes (14,3%) se objetivó la ocurrencia de más de un foco infeccioso, siendo la presencia de bacteriemia e infección urinaria la asociación más frecuente, observada en 4 pacientes (7,1%).

En cuanto a los resultados microbiológicos, se obtuvo positividad en el urocultivo en 15 pacientes (26,8%), en hemocultivos en 8 pacientes (14,3%), 5 pacientes (8,9%) presentaron hallazgos microbiológicos en cultivos de piel y partes blandas, y 2 pacientes (3,6%) en muestras de secreción ginecológica.

Los microorganismos más frecuentemente hallados fueron: *Escherichia coli* en 10 pacientes (17,9%); *Klebsiella pneumoniae* se obtuvo en 7 pacientes (12,5%); tanto *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Morganella morgagnii* como *Cándida spp.* se aislaron en 2 casos (3,6%); y *Enterococcus* y *Enterobacter cloacae* se observaron en 1 paciente (1,8%), respectivamente.

El promedio global de días de internación fue de  $7,3 \pm 7,3$  (mínimo 1, máximo 34).

### Evolución desfavorable

En 20 casos (35,7%) se requirió internación en unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria mecánica fueron 8 (14,3%); y se administraron inotrópicos en 6 pacientes (10,7%).

La infusión de bicarbonato endovenoso fue necesaria en 22 pacientes (39,3%), y de fósforo endovenoso en 13 pacientes (23,2%).

Durante la internación ocurrieron eventos cardiovasculares en 2 pacientes (3,6%) y se produjeron infecciones intrahospitalarias en 4 pacientes (7,1%).

El número de reingresos hospitalarios en pacientes con diagnóstico de CAD en el transcurso del tiempo que duró el estudio fue de 20 pacientes (35,7%).

La mortalidad total fue de 5 pacientes (8,9%).

### Subpoblación de pacientes con Sepsis en CAD

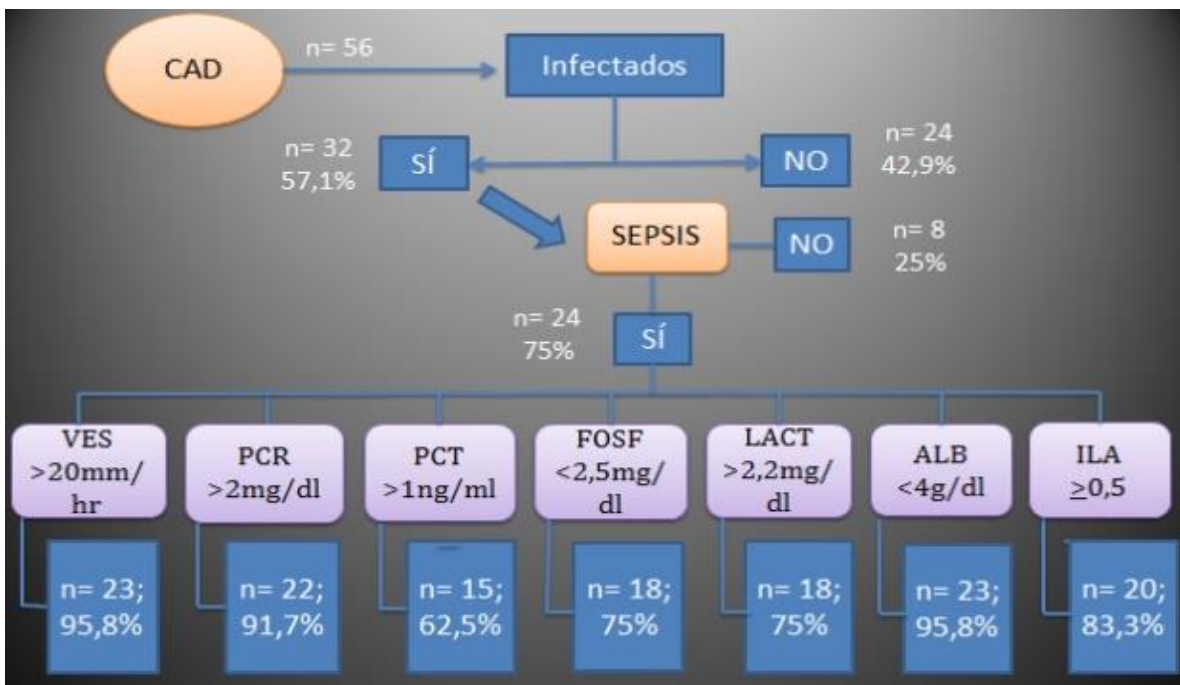
#### Resultados descriptivos

A los casos de CAD incluidos en el estudio, se los clasificó en aquellos que presentaron cuadros infecciosos como factor desencadenante, representados por 32 (57,1%) y en aquellos sin infecciones constatadas, 24 casos (42,9%). (Gráfico 3).

Al subgrupo de pacientes que exhibieron un proceso infeccioso de base, se los subdividió en aquellos que cumplieron criterios para sepsis, 24 pacientes (75%) y aquellos sin sepsis, 8 pacientes (25%). (Gráfico 3).

Dentro del grupo de pacientes con sepsis (n= 24) la frecuencia de alteración de los biomarcadores estudiados fue (Gráfico 3):

- **VES >20 mm/hora** (n= 23; 95,8%), media de  $47,9 \pm 40,2$ ; máximo 135, mínimo 1.
- **PCR >2 mg/dl** (n= 22; 91,7%), media  $9,3 \pm 14,7$ ; máximo 62,5; mínimo 0.
- **PCT >1 ng/ml**: (n= 15; 62,5%), media  $7,1 \pm 21,6$ ; máximo 100, mínimo 0,02.
- **FOSF <2,5 mg/dl**: (n= 18; 75%), media  $3 \pm 1,9$ ; máximo 6,9; mínimo 0,8.



**Gráfico 3.** Clasificación de los pacientes con CAD y sepsis. Asociación entre valores de corte de los biomarcadores y sepsis.

- **LACT >2,2 mmol/l:** (n= 18; 75%), media  $2,9 \pm 1,8$ ; máximo 9,5; mínimo 0,8.
- **ALB <4 g/dl:** (n= 23; 95,8%), media  $3 \pm 0,58$ ; máximo 3,8; mínimo 1,9.
- **ILA  $\geq 0,5$ :** (n= 20; 83,3%), media de  $1,03 \pm 0,68$ ; máximo 3,3; mínimo 0,3.

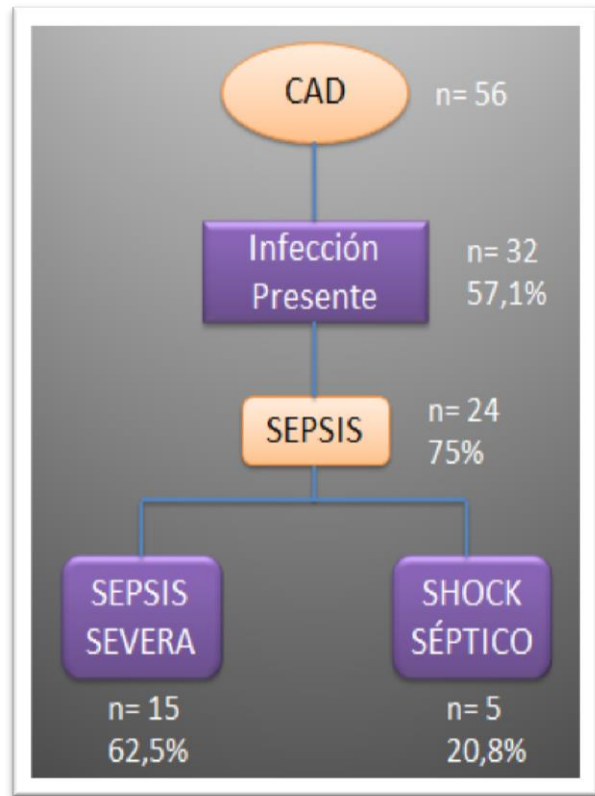
El promedio de días de internación en este subgrupo de pacientes fue de  $11 \pm 9,7$  (mínimo 2, máximo 34).

*Evolución desfavorable*

En cuanto a la evolución de los pacientes con CAD y sepsis (n= 24): hubo 20 de ellos (83,3%) que presentaron formas clínicas graves de la misma: 15 pacientes (62,5%) cumplieron criterios para sepsis severa y 5 (20,8%) evolucionaron a shock séptico. (Gráfico 4).

En 14 casos (58,3%) se requirió internación en unidad de cuidados intensivos. Los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria mecánica fueron 7 (29,2%); y se administraron inotrópicos en 5 pacientes (20,8%).

Se registró una mortalidad en el grupo con CAD y sepsis de 5 pacientes (16,7%).



**Gráfico 4.** Formas de evolución y severidad de la sepsis en pacientes con CAD.



## Resultados Analíticos

### VES:

En base al punto de corte establecido, se halló diferencia estadística significativa entre los grupos de pacientes con y sin sepsis:

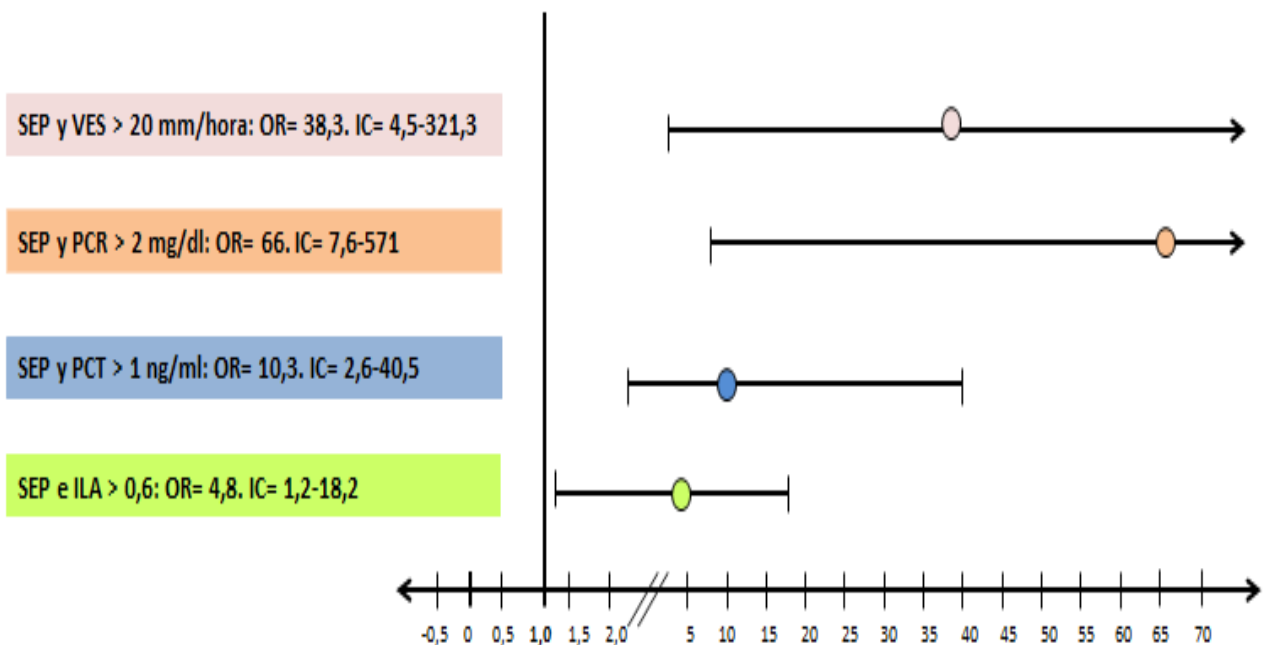
**VES >20 mm/hora** en 23 pacientes del grupo con sepsis vs. en 12 pacientes del grupo sin sepsis ( $p < 0,0001$ ; **OR= 38,3**; **IC= 4,5-321,3**). (Gráfico 5).

Al respecto de la media comparativa entre grupos se objetivó: en el grupo con sepsis  $81 \pm 38,2$  mm/hora vs. en el grupo sin sepsis  $27,9 \pm 26,6$  mm/hora ( $p < 0,0001$ ). (Gráfico 6).

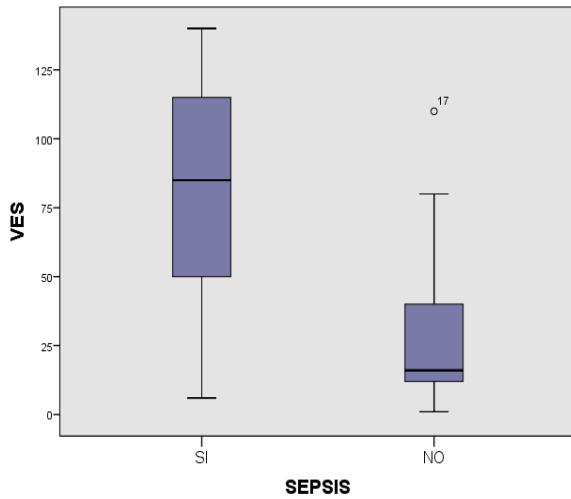
### PCR:

Al analizar el punto corte de este biomarcador, se determinó: **PCR >2 mg/dl** en el grupo con sepsis en 22 pacientes vs. en 8 pacientes del grupo sin sepsis ( $p < 0,0001$ ; **OR= 66**; **IC= 7,6-571**). (Gráfico 5).

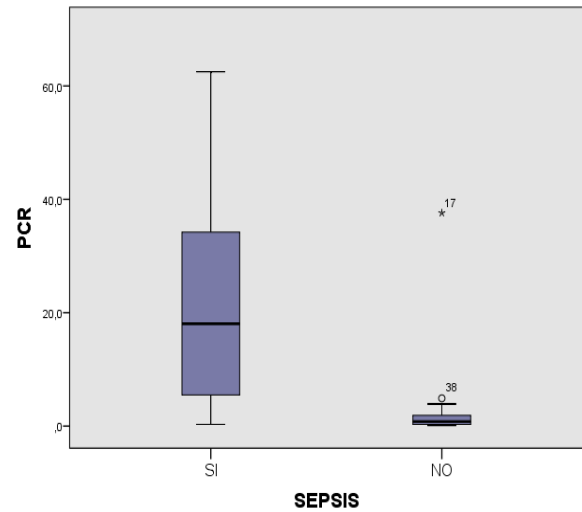
Al evaluar las medias de PCR se observó: en el grupo con sepsis  $20,6 \pm 17$  mg/dl vs. en el grupo sin sepsis  $2,5 \pm 7,2$  mg/dl ( $p \leq 0,001$ ). (Gráfico 7).



**Gráfico 5.** Gráfico de Forest Plot. Odds Ratio e Intervalos de Confianza de variables predictoras de sepsis.



**Gráfico 6.** Diagrama de caja de valores de VES en pacientes con y sin sepsis.

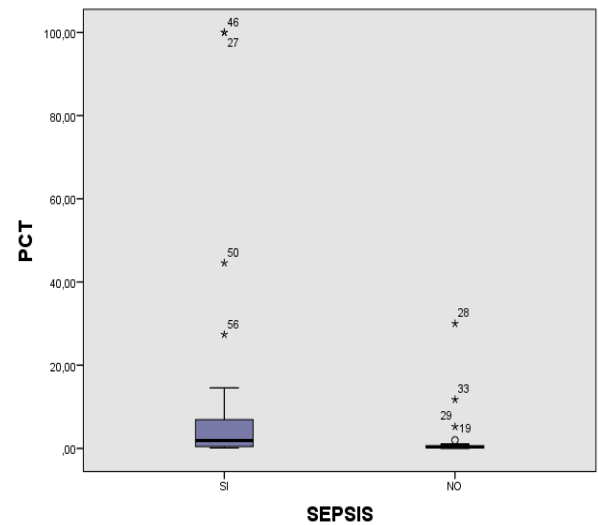


**Gráfico 7.** Diagrama de caja de valores de PCR en pacientes con y sin sepsis.

**PCT:**

En este caso, considerando el punto de corte de **PCT >1 ng/ml** se halló: en grupo con sepsis 15 pacientes vs. en grupo sin sepsis 4 pacientes (**p= 0,0001; OR= 10,3; IC= 2,6-40,5**). (Gráfico 5).

En la comparación de medias se determinó: PCT en el grupo sepsis  $14,6 \pm 29,6$  ng/ml vs. en el grupo sin sepsis  $2,1 \pm 6,1$  ng/ml (**p=0,002**). (Gráfico 8).



**Gráfico 8.** Diagrama de caja de valores de PCT en pacientes con y sin sepsis.

**FOSFATEMIA:**

En base al punto de corte de fosfatemia, se determinó la presencia de **FOSF <2,5 mg/dl** en 18 casos de los pacientes con sepsis vs. 18 pacientes en el grupo sin sepsis, donde no fue posible hallar diferencia estadística significativa.

Al realizar la evaluación de medias se observó:  $3,04 \pm 1,9$  mg/dl en los pacientes con sepsis vs.  $3,6 \pm 1,9$  mg/dl en los casos que no presentaron sepsis, sin hallarse diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

**LACTATO:**

Del análisis de su punto de corte: **LACT >2,2 mmol/l** en 18 pacientes del grupo sepsis vs. 17 pacientes en el grupo sin sepsis, no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa.

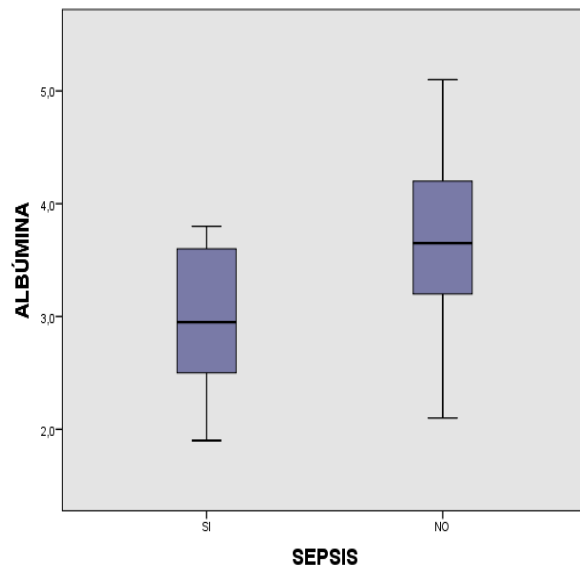
Al evaluar las medias en forma comparativa se evidenció:  $2,9 \pm 1,7$  mmol/l en el grupo con sepsis vs.  $2,8 \pm 1,8$  mmol/l. En ningún caso se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

**ALBUMINA:**

Considerando su punto de corte, se analizó: **ALB <4 g/dl** en 23 casos del grupo con sepsis vs. 27 casos del grupo sin sepsis. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre estas proporciones.

En cambio, al realizar la evaluación comparativa de medias se observó: en los pacientes con sepsis  $3 \pm 0,58$  g/dl vs.

$3,6 \pm 0,8$  g/dl en los pacientes sin sepsis ( **$p=0,02$** ). (Gráfico 9).

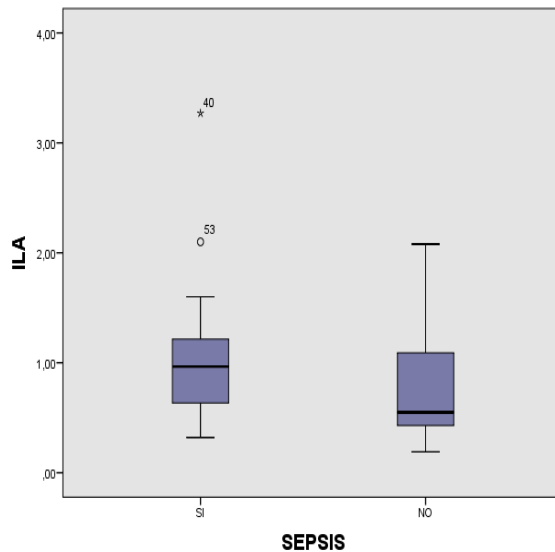


**Gráfico 9.** Diagrama de caja de valores de ALB en pacientes con y sin sepsis.

**INDICE LACTATO/ALBUMINA (ILA):**

Del análisis de su punto de corte establecido se determinó: **ILA  $\geq 0,5$**  en 20 pacientes del grupo con sepsis vs. en 20 pacientes del grupo sin sepsis, no siendo posible hallar diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, al realizar la comparación de medias de ILA se obtuvo: en el grupo con sepsis  $1,03 \pm 0,6$  vs.  $0,8 \pm 0,7$  en el grupo sin sepsis ( **$p=0,04$** ) (Gráfico 10).



**Gráfico 10.** Diagrama de caja de valores de ILA en pacientes con y sin sepsis.

Debido al hallazgo entre la diferencia de medias del ILA, se estableció a través de Curvas ROC el punto de corte óptimo para ILA, determinándose un valor 0,61 para una sensibilidad diagnóstica del 83,1%. (Gráfico 11).

En base a este nuevo punto de corte establecido, se realizó una nueva comparación de proporciones para **ILA >0,6**; observándose en 15 pacientes del grupo que presentó sepsis vs. 11 pacientes del grupo sin sepsis ( **$p= 0,03$** ; **OR= 4,8**; **IC= 1,2-18,2**). (Gráfico 5).

### Utilidad clínica de los biomarcadores analizados

Al analizar la aplicabilidad clínica de los biomarcadores evaluados, en función de los puntos de corte propuestos por la bibliografía, para la predicción de sepsis, se halló:

- **VES >20 mm/hora** (Sensibilidad= 95,8%; Especificidad= 62,5%; Valor Predictivo Positivo= 65,7%; Valor Predictivo Negativo= 95,2%).
- **PCR >2 mg/dl** (Sensibilidad= 95,6%; Especificidad= 75%; Valor Predictivo Positivo= 73,3%; Valor Predictivo Negativo= 96%).
- **PCT >1 ng/ml** (Sensibilidad= 65,2%; Especificidad= 84,6%; Valor Predictivo Positivo= 78,9%; Valor Predictivo Negativo= 73,3%).
- **ILA >0,6** (Sensibilidad= 75%; Especificidad= 61,8%; Valor Predictivo Positivo= 48%; Valor Predictivo Negativo= 84%).

### Determinación de puntos de corte óptimos para mayor eficacia diagnóstica

Mediante curvas ROC se estimó el punto de corte óptimo para cada biomarcador en la población analizada.

#### VES

Determinamos que un valor de 29 mm/hora de VES, se corresponde a una *Sensibilidad* del 95,8% y con un valor de *Especificidad* de 71,9%, en pacientes con CAD que desarrollaron sepsis.

#### PCR

En el caso de la proteína C reactiva, se seleccionó como mejor punto de corte diagnóstico el valor de 3 mg/dl; que se correspondió a una *Sensibilidad* del 95,7% y con 84,4% de *Especificidad*.

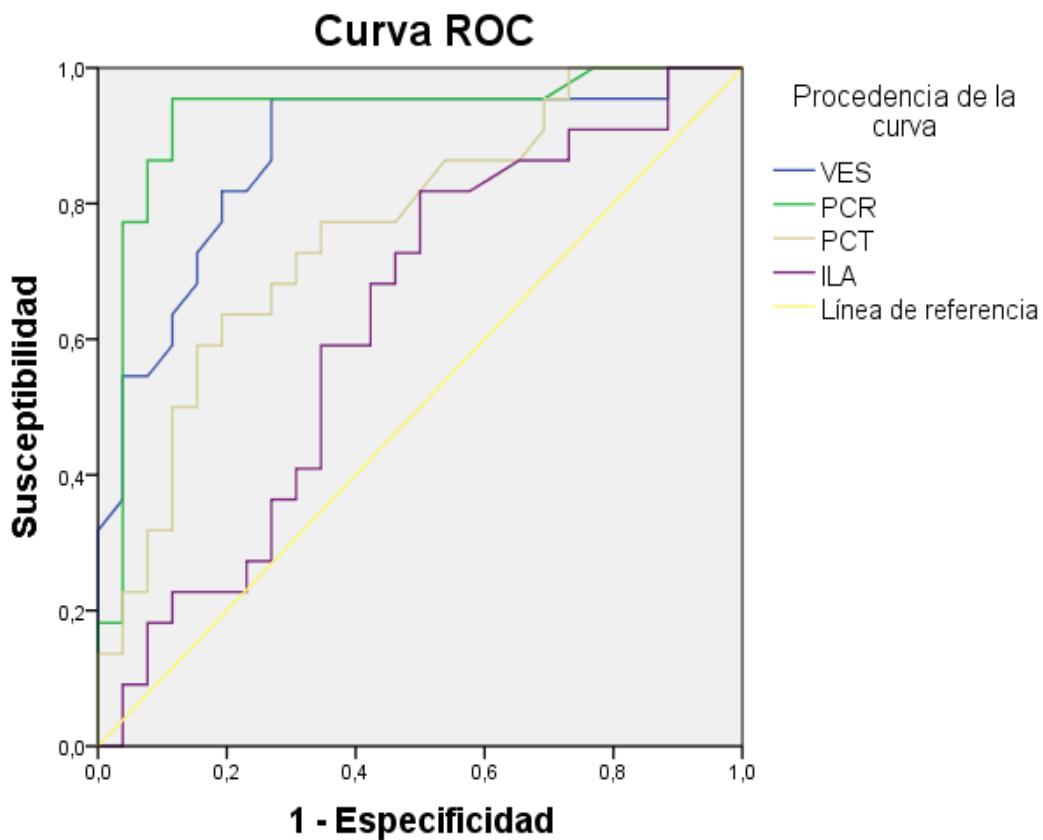
#### PCT

El punto de corte para procalcitonina fue de 0,76 ng/ml, con una *Sensibilidad* del 63,6%, y una *Especificidad* del 80,8%.

#### ILA

Con respecto al índice lactato/albúmina, el punto de corte de 0,61 se correspondió con una *Sensibilidad* del 83,1% y una *Especificidad* del 61,8%.

Finalmente, en el siguiente gráfico podemos observar el comportamiento de cada una de las Curvas ROC para valores de VES, PCR, PCT e ILA, y el desempeño comparativo de estos biomarcadores. (Gráfico 11).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Gráfico 11.** Curvas ROC de valores de VES, PCR, PCT e ILA.

## **DISCUSIÓN**

En la población incluida en el estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: náuseas, vómitos, dolor abdominal, taquicardia, taquipnea y confusión. Con respecto a las determinaciones analíticas, la neutrofilia y la hipoalbuminemia se observaron en casi la totalidad de los pacientes. Todos ellos constituyen parámetros inespecíficos y típicos de la CAD, lo cual pone en evidencia la dificultad para detectar precozmente la presencia de un proceso infeccioso concomitante en este grupo de pacientes.

En cuanto a las características demográficas de la población incluida, se observó una mayor prevalencia cetoacidosis diabética en el sexo femenino, lo cual coincide con la epidemiología de esta enfermedad.<sup>23</sup>

Con respecto a la evolución de los pacientes con CAD, en aquellos en los que se diagnosticó sepsis, se halló una estancia hospitalaria más prolongada y un mayor número de ingresos a unidad de cuidados intensivos.

La mortalidad por cetoacidosis diabética ha descendido paulatinamente desde la introducción de la insulina como parte del tratamiento.<sup>24</sup> En nuestro trabajo, el porcentaje de mortalidad hallado fue de 16,7%, cifra que supera a la mortalidad descrita en la CAD según la mayor parte de la bibliografía, siendo en la actualidad de alrededor del 5%.<sup>24</sup> Cabe destacar que todas las muertes ocasionadas correspondieron a pacientes que presentaron diagnóstico de sepsis.

Se han propuesto numerosos marcadores biológicos para el manejo de la sepsis, tales como el recuento de leucocitos, VES, PCR, proteína ligadora de lipopolisacáridos, leptina, complemento, productos del ácido araquidónico, moléculas de adhesión, citoquinas, factor de crecimiento endotelial, variables de coagulación, marcadores neuroendócrinos, y PCT, entre otros.<sup>5</sup>

En cuanto a los biomarcadores analizados, se observó que la mayoría de los pacientes con CAD y sepsis presentaron VES >20 mm/hora, PCR >2 mg/dl, PCT >1 ng/ml, FOSF <2,5 mg/dl, LACT >2,2 mmol/l, ALB <4 g/dl e ILA >0,5.

Existen comunicaciones respecto a la utilidad de estos marcadores en pacientes con CAD para determinar la evolución y severidad de la sepsis,<sup>25,26</sup> sin embargo, son pocos los estudios respecto a la capacidad de los mismos para predecir el desarrollo de sepsis.

De los marcadores biológicos propuestos, VES >20 mm/hora, PCR >2 mg/dl y PCT >1 ng/ml mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de sepsis.

La VES, PCR y el recuento de leucocitos son los parámetros analíticos de mayor utilidad en la práctica clínica para detectar fenómenos pro-inflamatorios pero resultan poco específicos para orientar la causa subyacente.<sup>5</sup> Por su parte, la velocidad de eritrosedimentación, debido a su bajo costo y accesibilidad para su determinación, es útil para el estudio de pacientes con sospecha de enfermedades sistémicas, para evaluar

la respuesta a una terapia o detectar complicaciones de una enfermedad.<sup>18</sup>

En el presente trabajo, se observó que la VES y la PCR presentaron una alta sensibilidad y constituyeron marcadores biológicos importantes de sepsis en los pacientes con CAD.

La procalcitonina es útil para el diagnóstico precoz de sepsis,<sup>5,6</sup> y a su vez se considera un marcador pronóstico de elección. En nuestro caso, constituyó el biomarcador con mayor especificidad (84%) para predecir el diagnóstico de sepsis respecto al resto de los parámetros evaluados.

La hipofosfatemia es un factor de riesgo conocido de sepsis y se correlaciona directamente con la severidad de la misma.<sup>20</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible determinar una asociación estadística entre FOSF <2,5 mg/dl y la presencia de sepsis en pacientes con CAD.

Respecto al lactato sérico, a diferencia de lo publicado en diversos estudios,<sup>3,4,16,21</sup> no se halló asociación significativa entre el nivel del lactato al ingreso y la presencia de sepsis en pacientes con CAD. Debe señalarse que la medición del lactato sérico en nuestra institución presenta dificultades en la técnica de recolección de la muestra, y en cuanto a la disponibilidad de su dosaje.

En el año 2014 se publicó un estudio de cohorte prospectivo<sup>4</sup> que realizó un seguimiento de pacientes con CAD en un departamento de emergencias, donde se determinó que un valor de lactato sérico

de 4 o mayor mm/l y la presencia de estupor o coma fueron marcadores independientes de mortalidad en esta población. En el presente trabajo el hecho de haber obtenido un valor medio de lactatemia de 3 mm/l, sumado a que la mayoría de los pacientes con niveles de lactato marcadamente elevados ingresaron a unidad de cuidados intensivos excluyéndolos del presente estudio, podrían explicar en parte la falta de significancia estadística del lactato como predictor de sepsis en nuestro estudio.

En algunos trabajos publicados la presencia de hipoalbuminemia se ha relacionado con formas tórpidas de evolución en sepsis,<sup>7</sup> sin embargo, se necesitan más estudios que avalen su evidencia para su uso como marcador pronóstico en pacientes con sepsis.

Si bien no se obtuvo asociación estadística al relacionar el valor de albúmina <4 g/dl con el desarrollo de sepsis, se encontró una asociación estadísticamente significativa al efectuar el análisis comparativo de medias entre el grupo con y sin sepsis. Esta situación refleja la importancia de la disminución de la albúmina sérica como dato orientativo para la detección de pacientes con sepsis.

El índice lactato/albúmina ha surgido recientemente como una herramienta prometedora para evaluar la evolución de pacientes con sepsis. En un reciente estudio clínico Lichtenauer et al, estableció un valor de corte de 0,15 para la relación lactato/albúmina el cual ofreció una buena sensibilidad diagnóstica, especificidad y valor predictivo positivo y negativo para la aparición de disfunción multiorgánica y la



mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico.<sup>12</sup> En dicho estudio el valor de ILA fue inferior comparado con el propuesto por otros dos trabajos previamente publicados,<sup>10,11</sup> con buena correlación para determinar el pronóstico de los pacientes con sepsis.

En nuestro estudio se analizó la correlación de ILA  $>0,5$  y la presencia de sepsis. Se observó diferencia estadística al evaluar las medias de valores de este parámetro en pacientes sépticos con CAD. En función de este hallazgo se estableció a través de Curvas ROC un nuevo punto de corte para ILA, determinándose que un valor 0,61, se correspondió con una sensibilidad diagnóstica del 83,1%. Teniendo en cuenta este punto de corte, se realizó una nueva comparación de proporciones para ILA  $>0,6$ , observándose una asociación con significancia estadística entre este valor y la presencia de sepsis.

Con respecto a las limitaciones del presente estudio, sería importante ampliar la muestra e incluir a los pacientes ingresados por CAD a la unidad de cuidados intensivos, quienes habitualmente presentan mayor grado de descompensación metabólica.

Finalmente, podemos afirmar que los parámetros analíticos VES, PCR, PCT e ILA son útiles para predecir la presencia de sepsis en pacientes que ingresan al hospital con diagnóstico de CAD.

## **CONCLUSIÓN**

De los biomarcadores propuestos: la velocidad de eritrosedimentación, la proteína C reactiva y la procalcitonina séricas, así como el índice lactato/albúmina permiten detectar en forma temprana y eficazmente la presencia de sepsis en pacientes con CAD.

El índice lactato/albúmina constituye un hallazgo novedoso para predecir sepsis, y a su vez, permitiría aumentar el valor predictivo respecto a la utilidad de cada parámetro en forma independiente.

La determinación de estos parámetros analíticos, en conjunto con una adecuada valoración clínica, constituyen herramientas eficaces para lograr un diagnóstico precoz de la sepsis en pacientes con CAD, lo cual podría colaborar para optimizar el tratamiento, mejorando el pronóstico y la sobrevida de este grupo vulnerable de pacientes.

**ANEXOS:****ANEXO 1: Consentimiento informado.**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

HOSPITAL ESCUELA “EVA PERON” - SERVICIO DE CLINICA MEDICA

FECHA:

Yo \_\_\_\_\_ mayor de edad,  
identificado con DNI/LC/LE N° \_\_\_\_\_ y como paciente o  
como responsable del paciente \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ identificado con DNI/LC/LE

N° \_\_\_\_\_ autorizo al

Dr.(a) \_\_\_\_\_ con profesión o especialidad

\_\_\_\_\_, para la inclusión de mis datos en el Trabajo de

Investigación: “Predictores de bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: evaluación de scores en la práctica clínica”, teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre los datos que serán incluidos en el estudio; y considerando que tanto mi apellido, nombre y número de DNI serán mantenidos en anonimato.

Al firmar este documento reconozco que el mismo me ha sido leído y explicado, y que comprendo perfectamente su contenido.

Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria.

FIRMA DEL PACIENTE:

NOMBRE DEL PACIENTE O HUELLA:

FIRMA DEL TESTIGO:

NOMBRE DEL TESTIGO O HUELLA:

RELACION CON EL PACIENTE:

FIRMA Y SELLO DEL MÉDICO:

***ANEXO 2: Carta de aprobación al Comité de Docencia del Hospital Escuela Eva Perón.***

Comité de Docencia

Hospital Escuela “Eva Perón”

S                    /                    D

Por medio de la presente me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional prospectivo, de corte transversal, en el periodo comprendido entre el 01/06/15 y el 31/05/17; a realizarse en la sala clínica de internación adultos.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de Posgrado Universitario de la Especialidad de Clínica Médica.

Adjunto el proyecto completo titulado “Predictores de bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad: evaluación de scores en la práctica clínica”; donde especifica el tema, los objetivos, material y métodos y variables a analizar, y el modelo de consentimiento informado a utilizar; solicitando su autorización para realizar el mismo.

Desde ya, agradezco su atención y espero su pronta respuesta.

Atte.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Harrison Principios de Medicina Interna **Diabetes Mellitus** Cap. 338 17<sup>o</sup> Edición Ed. Mc Graw Hill 2009.
2. **Sepsis-3 new definitions, is it time to quit SIRS?** Elsa R Neira-Sanchez, Germán Málaga Acta Med Peru. 33(3):217-22; 2016.
3. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016** Andrew Rhodes *et. al.* *Intensive Care Med* (2017) 43:304–377.
4. **Predictors of Five Days Mortality in Diabetic Ketoacidosis. Patients: a Prospective Cohort Study** Suhendro Suwanto<sup>1</sup>, Bambang Sutrisna<sup>2</sup>, Sarwono Waspadji<sup>1</sup>, Herdiman T. Pohan Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia - Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. Department of Epidemiology, Faculty of Public Health Universitas Indonesia. Universitas Indonesia - Cipto Mangunkusumo Hospital. Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Intern Med J. 2012 Dec;42(12):1347-50.
5. **Valor de la procalcitonina (pct) en el diagnóstico y pronóstico temprano de la sepsis** Dino Moretti, Mariano M. Ramírez, Claudio J. Settecase, Daniel H. Bagilet, Marta B. Quaglino Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Escuela “Eva Perón” Santa Fe, Argentina.
6. **Evaluación de la capacidad diagnóstica y pronóstica de procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina-6 y proteína ligadora del lipopolisacárido en pacientes con sospecha de sepsis** Juan Antonio Gómez Gerique, María Ortiz Espejo, Mónica Irina Torrealba Rodríguez, Javier Gordillo Alvarez, Alvaro Castellanos-Ortega, Borja Suberviola y José Luis Teja Rev Lab Clin.;3(1):12–19 Elsevier España, 2010.
7. **Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration** Yin M, Si L,

Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, Han H, Zhang F, Ding S, Zhou M, Wu D, Chen X, Wang H J Intensive Care Med China, 2016 Jan 1.

- 8. Changes in serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: predictive significance of severity of acidosis on presentation** Shen T, Braude S. Intensive Care Unit, Bankstown Hospital, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia.
- 9. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy** Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, G M. Journal of Intensive Care India, 2017.
- 10. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock** Biao Wang M.D., Gang Chen M.D., Yifei Cao M.D., Jiping Xue M.D., Jia Li M.D., YunfuWu M.D. Journal of Critical care China, 2014.
- 11. Association between the lactate/albumin ratio and mortality in pediatric septic shock patients with underlying chronic disease: retrospective pilot study** Choi S.J., Ha E.J., Jhang W.K., Park S.J. Minerva Pediatrica Corea, 2016 Jul 13.
- 12. The Lactate/Albumin Ratio: A Valuable Tool for Risk Stratification in Septic Patients Admitted to ICU** Michael Lichtenauer, BernhardWernly, Bernhard Ohnewein, Marcus Franz, Bjoern Kabisch, Johanna Muessig, Maryna Masyuk, Alexander Lauten, Paul Christian Schulze, Uta C. Hoppe, Malte Kelm and Christian Jung Communication International Journal of Molecular Sciences Germany, 2017.
- 13. Manual CTO Medicina y Cirugía Endocrinología, Metabolismo y Nutrición** M. L. Ramírez 9º Edición.
- 14. Cecil y Goldman Tratado de Medicina Interna Diabetes Mellitus tipo 1** Cap. 236 24º Edición Ed. Elsevier 2013.

- 15. Alcoholic ketoacidosis: a case report and review of the literatura**  
Nurulamin M. Noor, Krishna Basavaraju, and Dan Sharpstone Oxford Medical Case Reports, 31–33 Cambridge, 2016.
- 16. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico** Dr. R. Phillip Dellinger *et. al.* Vol. 41. Número 2 Febrero de 2013.
- 17. Role of biomarkers in predicting diabetes complications with special reference to diabetic foot ulcers** Sivakamasundari Pichu, Bhoomika M Patel, Subbu Apparsundaram1 & Ramesh K Goyal Review Future Medicine Ltd India. March, 2017.
- 18. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular** J. Merino Romero Med Integral; 39(7):325-9 Córdoba, 2002.
- 19. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana** Med Clin 119(18):707-14 Barcelona, 2002.
- 20. Severe Hypophosphatemia in Sepsis as a Mortality Predictor** Renana Shor, Aaron Halabe, Sofia Rishver, Yulian Tilis, Zipora Matas, Asora Fux, Mona Boaz, and Julio Weinstein Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 36, no. 1 Israel, 2006.
- 21. Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su medición** P. Guevara Ramírez *et. al.* Documentos de la SEQC España, 2010.
- 22. Uso de la albúmina en la práctica clínica** Graciela Levit - María Soledad Rodriguez Publicaciones Originales Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Argentina, 2008.
- 23. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review** Fazeli Farsani S., Brodovicz K., Soleymanlou N., Marquard J., Wissinger E., Maiese B. BMJ Journal Germany, August 01, 2017.
- 24. Treatment of diabetic ketoacidosis using 2009 American Diabetes Association guidelines** P. Olmos, A. Donoso, J. P. Araba, I. Niklitschek, N.



Mertens, E. Arce, R. Lemus, V. Serrano, B. Grassid, K. Strodthoffd, E. Abbott, A. Aizman, M.V. González Rev. méd. Chile vol. 142 n° 10 Chile, Octubre 2014.

**25. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock**

Ríos-Toro JJ, Márquez-Coello M, García-Álvarez JM, Martín-Aspas A, Rivera-Fernández R, Sáez de Benito A, Girón-González JA ;12(4):e0175254 Spain, 2017 Apr 5.

**26. Interleukin-6 and C-reactive as early markers of sepsis in patient with diabetic ketoacidosis or hyperosmosis**

C. A. Gogos, S. Giali, F. Paliogianni, G. Dimitracopoulo, H. P. Bassaris, A. G. Vaenakis Diabetología 44: 1011-1014 Grecia, 2001.