

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ITAPUA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIRECCION DE POST GRADO**

**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**



***MONOGRAFÍA***

**Hiperglicemia como predictor de mortalidad en  
neumonía adquirida en la comunidad**

***Dra. DEISY GABRIELA CARDOZO JIMENEZ***

***PARAGUAY***

***2.014***

# DEDICATORIA

A mis padres, sin los cuales nada de esto hubiera salido adelante.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco en primer lugar, al Prof. Dr. Raúl Emilio Real, la paciencia y el interés que ha mostrado desde el principio de la elaboración de este trabajo, con la lectura repetida de sus páginas, sus consejos y correcciones.

Y también quisiera dar las gracias de un modo especial al Dr. Edgar Augusto Ortega, que me animó a emprender esta ruta, por su gran ayuda en el trabajo de la investigación.

# INDICE

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Introducción               | 1  |
| Objetivos                  | 17 |
| Material y métodos         | 18 |
| Resultados                 | 21 |
| Discusión                  | 23 |
| Conclusiones               | 25 |
| Referencias bibliográficas | 26 |

## RESUMEN

**Introducción:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), una de las infecciones más comunes en los países económicamente desarrollados, se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables. La infección pulmonar lo hace por sí misma pero también por su asociación con una respuesta inflamatoria sistémica, la que representa un papel importante en esos resultados. **Objetivos:** determinar la influencia de la hiperglicemia aguda en el desenlace de la NAC. **Materiales y método:** estudio de cohortes retrospectiva. Cohorte 1: pacientes de ambos sexos mayores de 16 años con hiperglicemia y NAC ingresados al Hospital Nacional en los años 2013-2014. Cohorte 2: varones y mujeres mayores de 16 años portadores de NAC, sin hiperglicemia, ingresados al Hospital Nacional en los años 2013-2014. **Resultados:** se incluyeron 32 sujetos en la cohorte 1 y 104 en la cohorte 2. Fallecieron 11 pacientes, de los cuales 2 (18%) corresponden a la cohorte 1 y 9 (82%) a cohorte 2 (RR= 0,9 IC 95% 0,8-1 p 0,6). Se observó mayor estadía hospitalaria en pacientes con hiperglicemia al ingreso. Se encontró un Curb65 medio de  $1,1 \pm 0,9$  en altas vivos y  $2,2 \pm 0,7$  en pacientes que obitaron (p 0,0004). **Conclusión:** la hiperglicemia no se asoció significativamente con mayor mortalidad ni mayor estancia hospitalaria en pacientes con NAC.

**Palabras clave:** neumonía aguda de la comunidad, mortalidad, hiperglicemia.

# INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), una de las infecciones más comunes en los países económicamente desarrollados, se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables. La infección pulmonar lo hace por sí misma pero también por su asociación con una respuesta inflamatoria sistémica, la que representa un papel importante en esos resultados <sup>(1)</sup>.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) puede ser causada por diferentes agentes infecciosos y que se caracteriza clínicamente por signos y síntomas de infección respiratoria baja: tos, fiebre y signos de consolidación al examen físico. Que se asocia a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax y se presenta en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos a su aparición <sup>(1)</sup>.

Existe una variación estacional, con mayor número de casos de NAC durante los meses de invierno. La frecuencia de NAC es mayor para hombres que para mujeres y las tasas de NAC son más altas en los extremos de la vida <sup>(2)</sup>.

Los pulmones están constantemente expuestos a micropartículas y a los microorganismos que están presentes en las vías respiratorias superiores y que, por microaspiración, entran en el tracto respiratorio inferior. En general, las vías respiratorias inferiores permanecen estériles debido a los mecanismos de defensa pulmonar. El desarrollo de la NAC indica un defecto en las defensas del huésped, la exposición a un microorganismo particularmente virulento o a un inoculo <sup>(3-5)</sup>.

Diversos agentes infecciosos —virus, bacterias y hongos— causan neumonía, siendo los más comunes los siguientes: *Streptococcus pneumoniae*, la causa más común de neumonía bacteriana en niños; *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib): la segunda causa más común de neumonía bacteriana, el virus sincitial respiratorio es la causa más frecuente de neumonía vírica. *Pneumocystis jirovecii* es una causa importante de neumonía en niños menores de seis meses

con VIH/SIDA, responsable de al menos uno de cada cuatro fallecimientos de lactantes seropositivos al VIH <sup>(6)</sup>.

Se transmite por lo general de persona a persona, por vía aérea y menos frecuentemente por vía hematológica y linfática. Los gérmenes causantes tienen poca contagiosidad y no dan el mismo cuadro en personas que se han contagiado entre sí; a diferencia de los virus que producen neumonías en el curso de epidemias, ya que su contagiosidad es mucho mayor. El período de incubación de una neumonía varía, dependiendo del virus o bacteria causantes de la infección; siendo el período de incubación del Virus Sincitial Respiratorio de 4 a 6 días. El sexo masculino parece ser más afectado que el femenino en todas las edades <sup>(6)</sup>.

La presentación clásica incluye fiebre de inicio agudo con escalofríos, tos y taquipnea. Entre los signos y síntomas respiratorios se destacan la disnea con taquipnea, los quejidos, el aleteo nasal y las retracciones de la musculatura intercostal y abdominal <sup>(7)</sup>.

Se distinguen tres tipos de neumonías según sus características morfológicas en la radiografía:

- a) **Neumonías alveolares.** Se caracterizan por comprometer una zona relativamente extensa del pulmón, cuyos espacios aéreos o alvéolos están ocupados con exudado inflamatorio. La infección se origina en el parénquima pulmonar y se disemina por los poros de Kohn, por lo que no respeta límites segmentarios <sup>(7)</sup>.
  
- b) **Bronconeumonías.** Consisten en focos de inflamación que se inician en las vías aéreas y comprometen los alvéolos que de ellas dependen. Por esta razón su distribución suele ser segmentaria con múltiples focos pequeños de condensación <sup>(7)</sup>.

c) **Neumonías intersticiales.** La inflamación afecta predominantemente el compartimento intersticial, de forma difusa, con escasos focos de exudado intraalveolar <sup>(7)</sup>.

Según estas características morfológicas, las neumonías pueden producir diferentes síntomas y signos en el examen físico y radiológico. Muchos estudios han demostrado que, examen físico y radiografía de tórax no permiten identificar con seguridad el agente etiológico de la infección pulmonar, ya que existe mucha superposición entre las manifestaciones clínicas y radiográficas determinadas por los distintos gérmenes <sup>(8)</sup>.

### **Neumonías alveolares**

Los espacios aéreos se encuentran llenos de exudado inflamatorio, inicialmente constituido por edema y fibrina al que, posteriormente, se agregan eritrocitos (fase de hepatización roja), que son después reemplazados por leucocitos (fase de hepatización gris). La lesión se inicia en un foco periférico que se extiende centrífugamente por los poros de Kohn, sin respetar límites segmentarios. Esta conducta podría tener relación con una incapacidad de los mecanismos defensivos para detener la diseminación del microorganismo, ya que se observa preferentemente en la infección por gérmenes capsulados (*S. pneumoniae*, *Klebsiella* spp.), capaces de resistir la fagocitosis. La imagen radiográfica en estos casos corresponde a una condensación homogénea que puede comprometer todo un lóbulo o, si no lo hace, no tiene distribución segmentaria <sup>(9,10)</sup>.

Debido a que las vías aéreas están generalmente permeables y rodeadas de tejido pulmonar condensado, se contrastan y se hacen visibles en la radiografía de tórax, constituyendo un broncograma aéreo. En el examen físico suele determinar el clásico síndrome de condensación pulmonar con aumento de la transmisión de la voz y vibraciones vocales, matidez, broncofonía, soplo tubárico y disminución del murmullo pulmonar. Estos signos pueden faltar si el foco de condensación es pequeño o alejado de la pared torácica <sup>(11)</sup>.



El volumen del pulmón afectado es generalmente normal, pero puede estar levemente aumentado en casos de neumonías muy exudativas, como las producidas por *Klebsiella* spp. o *Streptococcus pneumoniae*. Ocasionalmente puede observarse una leve disminución de volumen. Si ésta es marcada, se debe pensar en lesiones obstructivas del bronquio, especialmente neoplásicas <sup>(11)</sup>.

## **Bronconeumonías**

Generalmente existen desde el comienzo múltiples focos de inflamación que se ubican en las vías aéreas finas y desde allí el fenómeno inflamatorio se extiende a los alvéolos tributarios. La imagen radiográfica corresponde a condensaciones pequeñas en focos múltiples <sup>(12)</sup>.

Cuando la condensación es más extensa, ella puede adoptar una forma segmentaria, es decir la de una lesión triangular con su vértice dirigido hacia el hilio pulmonar <sup>(12)</sup>.

En estos casos habitualmente no existe broncograma aéreo, ya que la vía aérea se encuentra llena con exudado inflamatorio. Cuando la bronconeumonía es muy extensa, sus focos pueden confluir, produciendo una condensación no homogénea <sup>(12)</sup>.

Tanto las neumonías alveolares como las bronconeumonías pueden evolucionar hacia la excavación, la que suele adoptar la forma de una cavidad dentro de una condensación. Si está parcialmente llena con líquido se observa un nivel hidroaéreo en su interior <sup>(13)</sup>.

En las neumonías necrotizantes, ocasionadas principalmente por gérmenes gramnegativos, *Staphylococcus aureus* y anaerobios, pueden verse múltiples pequeñas cavidades con o sin líquido evidente <sup>(13)</sup>.

## **Neumonías intersticiales**

En su mayoría son causadas por virus y se caracterizan porque el infiltrado inflamatorio se ubica preferentemente en el espesor de los tabiques alveolares, sin comprometer los espacios aéreos. Generalmente afectan en forma difusa ambos pulmones, produciendo una imagen radiográfica de tipo reticular o retículo-nodular. Las lesiones tienden a ubicarse preferentemente en las zonas peribroncovasculares e hiliares. A diferencia de las neumonías alveolares y de las bronconeumonías, en las intersticiales rara vez se produce excavación o derrame pleural importante <sup>(14)</sup>.

Los hechos descritos permiten explicar los hallazgos usuales del examen físico. En las neumonías alveolares suele haber un síndrome de condensación pulmonar con aumento de las vibraciones vocales, matidez, aumento de la transmisión de la voz y respiración soplante, además de crepitaciones. En cambio, en las bronconeumonías y neumonías intersticiales no hay signos de condensación pulmonar evidentes y sólo se auscultan crepitantes en las zonas afectadas <sup>(14)</sup>.

## **Etiopatogenia**

Los microorganismos alcanzan el parénquima pulmonar fundamentalmente por vía inhalatoria y aspiración de contenido orofaríngeo, y menos frecuentemente por vía hematógena. La aspiración de contenido orofaríngeo puede ocurrir en sujetos sanos, especialmente durante el sueño, sin embargo las consecuencias son completamente diferentes cuando aumenta la concentración de la población bacteriana por mm<sup>3</sup>, o la normal colonización bacteriana no es equilibrada, por la insuficiente concentración de moléculas de adhesinas, como la fibronectina, que adhieren a los microorganismos a receptores celulares de la mucosa oral. Se ha demostrado que estas glicoproteínas se encuentran reducidas en pacientes alcohólicos, diabéticos, malnutridos y otras condiciones mórbidas debilitantes, transformando a estos, en grupos de mayor riesgo de infecciones <sup>(15)</sup>.

Los gérmenes alcanzan las zonas más distales de la vía aérea, desplazándose en partículas menores de 5 micras, se multiplican y producen un proceso inflamatorio que si no logra ser controlado por los mecanismos defensivos locales y/o sistémicos, se extiende a regiones adyacentes a través de los poros de Khon y canales de Lambert. El foco también puede iniciarse en zonas más proximales y extenderse a regiones peri bronquiales o intersticiales, determinando las llamadas bronconeumonía o neumonitis. Actualmente la denominación global de este proceso es de neumopatía aguda infecciosa o neumonía, en vista que su manejo y tratamiento, no varían de acuerdo a estas diferencias anatomopatológicas <sup>(16)</sup>.

Es necesario tener presente que la sensibilidad del examen físico pulmonar en las neumonías es limitado, ya que hasta en un 50% de los casos las manifestaciones clínicas son incompletas o están ausentes. Por lo tanto, son los signos generales, como fiebre, compromiso del estado general y aumento de la frecuencia respiratoria, junto a la anamnesis y a la búsqueda sistemática del origen respiratorio en los cuadros infecciosos, los que permiten plantear la neumonía como hipótesis diagnóstica para ser confirmada con un examen radiográfico <sup>(16)</sup>.

No se necesitan pruebas para determinar el agente etiológico en neumonías no complicadas adquiridas en la comunidad. Se justifican cuando sus resultados ayudan en las decisiones terapéuticas respecto de pacientes graves que necesitan hospitalización, y debe elegirse correctamente el antibiótico. Los análisis laboratoriales también deben realizarse en sujetos con factores de riesgo <sup>(17)</sup>.

Análisis microbiológicos específicos. Para los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía es de suma importancia la realización de análisis bacteriológicos específicos: hemocultivos, cultivos de nasofaringe, líquido pleural, pesquisa de antígenos en la orina, métodos serológicos y de detección del DNA por reacción en cadena de polimerasa (PCR), que presentan elevada

especificidad y sensibilidad. Las técnicas invasivas (aspirado pulmonar, biopsia transbronquial, lavado broncoalveolar) se reservan para pacientes con deterioro clínico progresivo e inmunocomprometidos <sup>(16)</sup>.

En general, las neumonías bacterianas se asocian con consolidaciones lobares, pero en determinadas situaciones pueden relacionarse con infiltrados perihiliares, segmentarios, intersticiales o nodulares, que suelen encontrarse en neumonías virales o por *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Además, las neumonías virales pueden estar asociadas a consolidaciones lobares; por lo tanto, la radiografía de tórax es un método poco sensible para diferenciar pacientes con neumonías bacterianas de aquellos que presenten neumonías virales. Sin embargo, el hallazgo de consolidación lobar puede ser un indicador confiable y racionalmente específico de infección bacteriana <sup>(17)</sup>.

En determinadas situaciones se indica el ultrasonido de tórax, la tomografía computarizada y la resonancia magnética para localizar y evaluar la extensión de alguna alteración pulmonar, visualizar mejor un absceso y permitir la visualización del mediastino y otras estructuras intratorácicas <sup>(16)</sup>.

El inicio oportuno y adecuado del tratamiento antibiótico debe conducir a una evolución favorable en la mayoría de los casos dentro de las primeras 48 h de iniciado el tratamiento, si esto no ocurre se deben descartar complicaciones de tipo supurativas a nivel del parénquima pulmonar, del espacio pleural o también pericárdicas y que incluyen: neumonía necrotizante, absceso de pulmón, neumatocele, gangrena pulmonar, derrame pleural y pericarditis purulenta. Cualquiera de ellas puede significar fiebre prolongada, mayor duración del tratamiento con antibióticos, de la hospitalización y tratamiento quirúrgico en el caso de empiema tabicado <sup>(18)</sup>.

Además pueden presentarse complicaciones extrapulmonares asociadas, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y el shock séptico que requieren manejo y monitorización en cuidados intensivos.

1. Fallo respiratorio (o cardio-respiratorio) agudo.
2. Los empiemas o abscesos pulmonares son complicaciones de la neumonía poco frecuentes, pero graves <sup>(18)</sup>.

Los factores de riesgo asociados con la mortalidad de la NAC son múltiples y han sido identificados en diversos estudios, los cuales incluyen la edad, gravedad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, inmunodepresión, enfermedad neoplásica, enfermedad neurológica y enfermedad crónica del hígado <sup>(19,20)</sup>.

Incluso, en pacientes que no tienen comorbilidad, estos factores de riesgo incluyen signos de progresión; en la enfermedad pulmonar multilobar, la necesidad de ventilación mecánica y requerimiento de vasopresores. Además, estos pacientes tienen la mayor severidad de la enfermedad, lo que conduce, también, a una mayor mortalidad. El diagnóstico etiológico de la NAC es difícil y sólo se consigue en el 50% de los casos a pesar de utilizar las técnicas diagnósticas adecuadas. Es un error habitual por parte del clínico relacionar la sintomatología del paciente y la presentación radiológica como signos patognomónicos para definir la neumonía por un agente microbiológico específico, pero se ha demostrado que estos datos son inespecíficos por los que no podemos decidir nuestra actitud terapéutica <sup>(21)</sup>.

Actualmente no disponemos de estudios de certeza que nos indiquen cuales son las técnicas a realizar para el diagnóstico etiológico de la NAC; partiendo de que existe una gran discrepancia entre el diagnóstico de certeza etiológico y el beneficio clínico. Hasta ahora se acepta el uso de técnicas más invasivas según el nivel de gravedad del paciente <sup>(21,22)</sup>.

## Técnicas diagnósticas no invasivas:

- **Espuito:** Muestra difícil de obtener, dada la alta probabilidad de contaminación por las secreciones orofaríngeas; según la clasificación de Murray; las muestra adecuadas para el estudio microbiológico son aquellas que no estén muy contaminadas por secreciones orales y tengan menos de 10 células escamosas y más de 25 polimorfonucleares por campo a 100 aumentos (grados IV y V de Murray) <sup>(23)</sup>.

Si nos referimos al paciente en estado crítico, que requiera intubación; la obtención de un buena muestra es más sencilla y nos será de utilidad clínica en aquellos casos en los que crezca una sola bacteria predominante <sup>(23)</sup>.

- **Hemocultivo:** Recomendado en casos graves de NAC, no justificada en casos leves dada su escasa rentabilidad y baja eficiencia. El hemocultivo debe realizarse mediante venopunción aséptica en dos extracciones diferentes, con cultivos en medios aerobio y anaerobio, dado que no es infrecuente la lisis del neumococo, y por lo tanto obtener el resultado microbiológico positivo en el medio anaerobio.

Los hemocultivos son positivos en menos del 20% de los casos y en pacientes inmunocompetentes su utilidad es limitada. El hemocultivo es imprescindible en aquellos pacientes donde la incidencia de bacteriemia es superior, como en los VIH y pacientes con enfermedades crónicas y comorbilidades. Deben cursarse también nuevos hemocultivos en caso de fracaso terapéutico o progresión de la neumonía, especialmente en pacientes con factores de riesgo mencionados <sup>(24)</sup>.

- **Antigenuria para neumococo:** inmunocromatografía, simple y rápida con una especificidad aproximada del 100%; siendo una técnica de uso habitual en nuestro medio en toda NAC que requiera ingreso hospitalario; complementaria al cultivo del esputo. Hemos de tener en cuenta que esta técnica presenta falsos positivos; sobre todo en el niño, debido a la colonización nasofaríngea e

infecciones frecuentes por *Streptococcus pneumoniae*; y también en el paciente vacunado hasta 7 días post-vacunación <sup>(24,25)</sup>.

- **Estudio Líquido pleural (Bioquímica y cultivo):** Recomendable en todo proceso neumónico con líquido pleural presente; ya que el diagnóstico de empiema está relacionado con el fallo terapéutico en las primeras 48h. La detección del antígeno neumococo BINAX por inmunocromatografía en líquido pleural no está estandarizada en la práctica clínica <sup>(26)</sup>.

- **Serologías:** Uso para el diagnóstico de patógenos intracelulares por lo que su uso no es recomendado en el diagnóstico de la NAC de interés científico-epidemiológico; o en sospecha de brotes de *legionella sp* <sup>(27)</sup>.

- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** viable en varios tipos de muestra como son: sangre, orina, saliva o líquido pleural; fuera de la práctica clínica habitual por su elevado coste y complejidad respecto a su sensibilidad, que según diversos autores varía desde el 35% al 84%. La detección de DNA neumocócico por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de líquido pleural es de mayor utilidad ya que respecto a las PCR en sangre tiene mayor sensibilidad <sup>(26,27)</sup>.

De gran utilidad en estudios epidemiológicos para objetivar la prevalencia de los diferentes serotipos de *Streptococcus pneumoniae* y así valorar continuamente la eficacia de los tratamientos actuales (objetivar resistencias); cuales son las cepas más prevalentes y más invasivas (para valorar la futura inclusión de nuevas vacunas antineumocócicas) <sup>(28)</sup>.

## **Técnicas diagnósticas invasivas:**

Indicadas en NAC con fallo terapéutico o en aquellas más graves, aunque cabe decir que estudios en el que se valora el pronóstico de la NAC grave; el diagnóstico etiológico no ha demostrado una mejora en la supervivencia <sup>(17)</sup>.

- **Punción aspiración aguja fina (PAAF):** permite recoger muestra pulmonar no contaminada por las secreciones orofaríngeas; elevada especificidad >90%, sensibilidad muy discutible con gran variabilidad según los estudios, porcentajes entre el 34 y el 82%. Técnica planteable en la neumonía abcedada; valorando que tiene un índice de complicaciones destacable; neumotórax y hemoptisis hasta el 5 % de los casos en las peores series <sup>(17)</sup>.

- **Técnicas broncoscópicas:** lavado broncoalveolar (LBA) y catéter telescópado protegido (CTP): Alta sensibilidad para el LBA y alta especificidad para el CTP. Ambas influenciadas por el uso de antibióticos. De uso en NAC con mala evolución, sobretudo el LBA; recomendado realizar antes de cambios antibióticos para no enmascarar patógenos resistentes <sup>(17)</sup>.

## **Diagnóstico clínico radiológico**

Clásicamente la NAC se define como un cuadro clínico de evolución aguda, caracterizado por compromiso del estado general, tos, expectoración purulenta, dificultad respiratoria de grado variable. En el examen físico general se observa taquicardia, taquipnea y fiebre, mientras que en el examen pulmonar, se puede encontrar matidez, disminución del murmullo pulmonar, crepitantes, broncofonía y egofonía. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos clínicos para el diagnóstico de neumonía son bajas. Este no es un problema menor toda vez que un diagnóstico tardío de una NAC se correlaciona con una mayor morbimortalidad. Se han diseñado varias fórmulas que intentan predecir la probabilidad de neumonía en un determinado paciente mediante síntomas como



tos y/o expectoración, sin embargo a pesar de contar con elevada sensibilidad cercana al 91%, la especificidad no supera el 40% <sup>(28,29)</sup>.

## **Radiografía de Tórax**

La radiografía de tórax es la prueba más importante para el diagnóstico de neumonía; la sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) incluyen en la definición de neumonía los hallazgos radiográficos. La radiografía de tórax es la exploración de imagen inicial obligada ante la sospecha de NAC. La presencia de un nuevo infiltrado es el hallazgo radiológico característico y la imagen radiográfica puede persistir de 4 a 6 semanas <sup>(30)</sup>.

Desafortunadamente, rara vez la radiografía de tórax sugiere una etiología específica, a pesar de que es considerada la prueba de oro por muchos, también tiene varias limitaciones y no tiene una sensibilidad y/o especificidad del 100% <sup>(30)</sup>.

La tomografía axial computarizada (TAC) torácica tiene una sensibilidad mayor que la radiografía de tórax para el diagnóstico de NAC; pero, no obstante, su uso se reserva para aquellas situaciones que requieren de un diagnóstico diferencial preciso o ante un fracaso en la respuesta terapéutica. Otras investigaciones incluyen la broncoscopía, que se debe considerar en los pacientes con persistencia de signos, síntomas y alteraciones radiológicas, a las 6 semanas después de concluir el tratamiento <sup>(30)</sup>.

## **Diabetes**

La diabetes mellitus es un grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas. Además de la

hiperglucemia, coexisten alteraciones en el metabolismo de las grasas y de las proteínas <sup>(31)</sup>.

La hiperglucemia sostenida en el tiempo se asocia con daño, disfunción y falla de varios órganos y sistemas, especialmente riñones, ojos, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Incluye diversos tipos de diabetes y otras categorías de intolerancia a la glucosa. <sup>(32)</sup>

Diabetes mellitus tipo 1 (DM1): Su característica distintiva es la destrucción autoinmune de la célula  $\beta$ , lo cual ocasiona deficiencia absoluta de insulina, y tendencia a la cetoacidosis. Tal destrucción en un alto porcentaje es mediada por el sistema inmunitario, lo cual puede ser evidenciado mediante la determinación de anticuerpos: Anti GAD (antiglutamato decarboxilasa), anti insulina y contra la célula de los islotes, con fuerte asociación con los alelos específicos DQ-A y DQ-B del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). La DM1 también puede ser de origen idiopático, donde la medición de los anticuerpos antes mencionados da resultados negativos <sup>(33)</sup>.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): Es la forma más común y con frecuencia se asocia a obesidad o incremento en la grasa visceral. Muy raramente ocurre cetoacidosis de manera espontánea. El defecto va desde una resistencia predominante a la insulina, acompañada con una deficiencia relativa de la hormona, hasta un progresivo defecto en su secreción <sup>(34,35)</sup>.

Diabetes mellitus gestacional (DMG): Agrupa específicamente la intolerancia a la glucosa detectada por primera vez durante el embarazo. La hiperglucemia previa a las veinticuatro semanas del embarazo, se considera diabetes preexistente no diagnosticada <sup>(36,37)</sup>.

## **Consecuencias clínicas y evolutivas de la hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo.**

Los niveles plasmáticos de glucosa y la presencia de la resistencia a la insulina se integran en la clasificación de la intensidad de la agresión por niveles de estrés junto con las pérdidas nitrogenadas, el nivel de ácido láctico, el consumo de oxígeno y la excreción urinaria de 3-metil histidina <sup>(38)</sup>.

La hiperglucemia y la intolerancia a la glucosa son características del síndrome inflamatorio postagresión. Su presencia está relacionada con la intensidad de la agresión y con la morbimortalidad, por lo que es un buen marcador pronóstico. Entre sus principales consecuencias clínicas destacan:

- Hiperglucemia, glucosuria, e incremento en la producción de carbónico (CO<sub>2</sub>).
- Aumento de ácidos grasos libres y de glicerol.
- Catabolismo, empleo de aminoácidos neoglucogénicos, disminución de las inmunoglobulinas.
- Alteración de la inmunidad.
- Extensión de la lesión neural pos isquemia.
- Neuropatía periférica.
- Aumento de la morbimortalidad.

Especial interés, por sus implicaciones pronósticas, tiene la afectación del sistema inmune, pues se sabe que la hiperglucemia lo afecta a todos los niveles: adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, estrés oxidativo, actividad microbicida, glicosilación de las inmunoglobulinas y complemento <sup>(38)</sup>.

## **Hiperglucemia como Predictor de Muerte en la NAC**

Estudios recientes, principalmente retrospectivos, indican que la diabetes o las alteraciones de la glucemia se asocian con una prolongación de la estancia hospitalaria o una mortalidad aumentada por infecciones, incluyendo la NAC,

mientras que la asociación hallada en otros estudios es poco clara o nula. Algunos de los estudios anteriores que muestran la asociación entre la diabetes y la hospitalización podrían haber dado errores debido a una elevada prevalencia de comorbilidades subyacentes y el reclutamiento de pacientes seleccionados. Dada la estrecha asociación entre la diabetes y la enfermedad cardiovascular que contribuye a la mortalidad global por NAC, y la infección y la enfermedad aguda relacionada con la hiperglucemia, los autores postularon que la hiperglucemia en la admisión y la diabetes preexistente se asocian con la mortalidad de los pacientes hospitalizados por NAC. Cualquier enfermedad que aumente la susceptibilidad a la infección y predisponga a una enfermedad grave puede afectar la evolución. La diabetes mellitus está relacionada con una alteración inmunológica y es considerada un factor predisponente de una amplia variedad de enfermedades infecciosas, incluyendo la neumonía. Casi el 25% de los pacientes con NAC tiene diabetes <sup>(38)</sup>.

En general, existe una clara asociación entre la diabetes y las enfermedades cardiovasculares y el accidente cerebrovascular. Existen muchas afecciones asociadas a la diabetes que hacen que esta enfermedad se asocie con la NAC, como el mayor riesgo de aspiración, la depresión inmunológica, el deterioro de la función pulmonar y la microangiopatía pulmonar <sup>(38)</sup>.

Podría ser que la hiperglucemia crónica por sí misma influya sobre diversas funciones de defensa del huésped, como la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad bactericida de los histiocitos. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento insulínico intensivo para corregir el estado metabólico en los pacientes hospitalizados no tiene un efecto evidente sobre las infecciones o la mortalidad <sup>(39)</sup>.

### **Eficacia del CURB-65 como predictor de mortalidad en NAC**

El CURB-65 es un índice pronóstico que estratifica a los pacientes con NAC según el riesgo de muerte, con el fin de ofrecer al paciente un tratamiento objetivo, pero que a la vez no implique un aumento exagerado en la tasa de hospitalizaciones ni en la demanda de recursos de salud.

Emplea 5 puntos basados en la información disponible en la consulta inicial al hospital, uno para cada uno de los siguientes factores: la confusión, la urea superior a 7mmol/l (o 42 mg/dl), la frecuencia respiratoria superior o igual a 30/min, la presión sistólica o diastólica bajas (igual o inferior a 90/ 60mmHg, respectivamente) y edad igual o superior a 65 años (puntuación CURB-65); por lo tanto identifica 3 grupos diferentes de pacientes de tal forma que los del grupo 1 (escala 0-1) tienen un bajo riesgo y serían candidatos a ser tratados en forma ambulatoria, los del grupo 2 (escala 2) tienen un riesgo intermedio y se debería considerar la posibilidad de ingreso hospitalario y los del grupo 3 (escala > 2) con un alto riesgo serían susceptibles de ingreso hospitalario y posibles candidatos a ser tratados en cuidados intensivos<sup>(40)</sup>.

## OBJETIVOS

- Determinar el efecto de la hiperglucemia aguda como predictor de mortalidad en neumonía adquirida en la comunidad
- Describir las variables demográficas y clínicas en ambas cohortes
- Hallar la influencia de la hiperglicemia al ingreso en el tiempo de internación

# **METODOLOGIA**

## **Diseño del estudio:**

Estudio de cohortes transversal.

## **Población de estudio:**

Cohorte 1: varones y mujeres, mayores de 16 años, con hiperglicemia y NAC, ingresados al Hospital Nacional en los años 2013- 2014.

Cohorte 2: varones y mujeres, mayores de 16 años, portadores de NAC, sin hiperglicemia, ingresados al Hospital Nacional en los años 2013- 2014.

## **Criterios de inclusión**

Pacientes con NAC confirmada por cuadro clínico, radiografía de tórax y/o bacteriología.

Hiperglicemia (diabéticos y no diabéticos), para cohorte 1.

Pacientes con o sin inmunodepresión (SIDA, corticoterapia).

## **Criterios de exclusión**

Datos incompletos en la ficha clínica.

## **Muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos.

## **Variables**

Demográficas: edad, sexo, comorbilidades.

Clínica: gravedad de la NAC (escala Curb-65).

Predictora: hiperglicemia.

Desenlaces: mortalidad y tiempo de internación.

## **Reclutamiento**

Se recurrió al Servicio de Bioestadística para obtener las fichas de los pacientes dados de alta con el diagnóstico de NAC en el tiempo establecido; posteriormente se extrajeron las variables de los expedientes médicos obrantes en Archivo.

## **Hipótesis**

Se consideró a la mortalidad como la principal variable de desenlace

$H_0$  No existe diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de mortalidad entre ambas cohortes

$H_{a1}$  La frecuencia de mortalidad es estadísticamente mayor en la cohorte 1

$H_{a2}$  La frecuencia de mortalidad es estadísticamente mayor en la cohorte 2

## **Cálculo de tamaño de la muestra**

Se utilizó la mortalidad como principal variable de desenlace.

Se esperó una mortalidad de 30% en la cohorte 1<sup>(40)</sup> y de 3% en la cohorte 2<sup>(39)</sup>. Con el programa estadístico EPI INFO se calculó un tamaño mínimo en 29 sujetos para la cohorte 1 y 29 sujetos para la cohorte 2, utilizando un error alfa 5% y error beta 20%.

## **Instrumento de medición**

Para la obtención de las informaciones se diseñó un cuestionario con un conjunto de informaciones necesarias respecto a las variables a medir.

## **Gestión de datos**

Las variables fueron registradas en una planilla electrónica y fueron sometidas a estadística con el programa EPI INFO 7. Las variables cuantitativas fueron analizadas con la prueba ANOVA y las cualitativas con la prueba  $\chi^2$ . Se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$ . Se calculó el RR con IC 95%.



## **Aspectos éticos**

Se respetaron los principios de la Bioética.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos personales.

## RESULTADOS

Se observaron 136 pacientes con NAC ingresados al Hospital Nacional de Itauguá durante el periodo comprendido entre el 2013 y el 2014, de los cuales fueron seleccionados los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. La cohorte 1 (pacientes con hiperglicemia, diabéticos y no diabéticos) se conformó con 32 sujetos y la cohorte 2 (pacientes sin hiperglicemia) se constituyó con 104 pacientes.

En la población en estudio se encontró que 58 sujetos (42,65%) presentaba alguna comorbilidad asociada. La media de la edad fue superior en la cohorte 1. Existió un claro predominio del sexo masculino en la cohorte 2. No hubo diferencia en cuanto a prevalencia de comorbilidades entre ambas cohortes (ver tabla 1)

**Tabla 1. Distribución de pacientes con NAC asociadas a las variables sociodemográficas**

| <b>Variables</b>       | <b>Cohorte 1 (n 32)</b> | <b>Cohorte 2 (n 104)</b> | <b>Valor p</b> |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Edad</b> (media±DE) | 64±15                   | 59 ±22                   | 0,2*           |
| <b>Sexo</b>            |                         |                          |                |
| Femenino               | 18 (34%)                | 35 (66%)                 | 0,02 **        |
| Masculino              | 14 (16%)                | 69 (83%)                 |                |
| <b>Comorbilidad</b>    | 17 (29%)                | 41 (70%)                 | 0,1 **         |
| <b>Tabaquismo</b>      | 3 (18%)                 | 13 (81%)                 | 0,6**          |
| <b>Curb- 65</b>        | 1,4 ± 1                 | 1,2 ± 1                  | 0,2 ***        |

\* Prueba ANOVA

\*\* Prueba Chi<sup>2</sup>

\*\*\* Prueba Kruskal-Wallis

Fallecieron 11 pacientes de los cuales 2 (18%) corresponden a sujetos con hiperglicemia al ingreso y 9 (82%) con glicemia normal, encontrándose un RR= 0,9 (IC 95%, 0,8-1) y valor p= 0,6 (prueba Chi<sup>2</sup>). Se observó mayor estadía hospitalaria en pacientes con hiperglicemia al ingreso (tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a valores de glicemia al ingreso y desenlaces**

| <b>Desenlaces</b>   | <b>Cohorte 1<br/>(n=32)</b> | <b>Cohorte 2<br/>(n=104)</b> | <b>Valor p</b> |
|---------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------|
| Días de internación | 9,5 ±11,4                   | 8,6 ± 9,4                    | 0,6 *          |
| Mortalidad          | 2 (6%)                      | 9 (8%)                       | 0,6**          |

\*prueba ANOVA      \*\*prueba Chi<sup>2</sup>

Se realizó un cruce entre la variable Curb-65 y la mortalidad. Se encontró un Curb-65 medio de 1,1±0,9 en alta vivo y 2,2±0,7 en pacientes que obitaron con valor p= 0,0004 (ANOVA).

## DISCUSION

Se evaluaron 136 pacientes con diagnóstico de NAC, de los cuales 32 (24%) tenían hiperglicemia al ingreso y 104 (76%) tenían normoglicemia. En las muestras se encontró que 58 (42,65%) pacientes presentaba alguna comorbilidad asociada, lo cual no es infrecuente en nuestra población hospitalaria.

La neumonía es un problema de salud pública debido a la elevada morbimortalidad y alto costo económico y social que conlleva; tanto los adultos mayores así como las personas que presentan factores de riesgo para la comorbilidad son los grupos que más se asocian a complicaciones por esta enfermedad <sup>(39)</sup>.

En cuanto a enfermedades asociadas, se evidencia que en el grupo de 60 y más años de edad, el que presenta mayor número de defunciones por diabetes asociada a neumonía de igual manera, la mortalidad por neumonía con antecedente de diabetes es mayor en este grupo de edad.

Esto puede deberse a que las personas ancianas son especialmente vulnerables ante los procesos agudos debido en parte a sus características propias, las cuales son padecimiento de enfermedades crónicas, presencia de determinadas variables individuales y el factor de la edad en sí mismo.

La hiperglucemia leve a moderada en la admisión hospitalaria (109-199 mg/dl) tiene un impacto más acentuado en la mortalidad a los 90 días en los pacientes con NAC y diabetes preexistente. Los autores también comprobaron que los pacientes con diabetes mostraron mayor riesgo de muerte dentro de los 90 días, independientemente de su valor glucémico en la admisión, que la mayoría de las muertes ocurrieron temprano y que la asociación con la glucemia se debió a las muertes ocurridas a corto plazo, hasta los 28 días. Según los autores, los resultados indican que tanto el metabolismo de la glucosa como la diabetes de larga data influyen en la muerte por NAC <sup>(13,14)</sup>.

En este trabajo se encontró asociación entre hiperglicemia al ingreso y mayor tiempo de estadía hospitalaria, pero dicho resultado no fue significativo. Sin

embargo; no se encontró una relación entre la mortalidad y la hiperglicemia; lo cual pudo deberse a que en los pacientes diabéticos no se evaluó la gravedad de dicha patología en cuanto a tiempo de evolución, daño de órganos blanco, control metabólico.

Se realizó un cruce entre la variable de Curb-65 y la mortalidad. Se encontró un Curb-65 medio de  $1,1 \pm 0,9$  en alta vivo y  $2,2 \pm 0,7$  en pacientes que obitaron con valor  $p= 0,0004$  (ANOVA). En conclusión, el CURB 65 como índice de gravedad permite predecir el riesgo de muerte en adultos hospitalizados con NAC en nuestro medio.

## CONCLUSIONES

Se encontró que la hiperglicemia al ingreso no es un factor influyente tanto en los días de internación como en la mortalidad, en pacientes diabéticos como no diabéticos.

En los sujetos con NAC asociada a la diabetes, no se evaluó la gravedad de la diabetes en cuanto a tiempo de evolución, daño de órganos blanco y control metabólico.

Se observó un predominio del sexo femenino en pacientes con normoglicemia al ingreso, en cambio en los que tuvieron hiperglicemia fue predominante el sexo masculino.

Se demostró que el CURB-65 es el único predictor significativo de mortalidad en pacientes con NAC.

Aplicar la escala del CURB-65 al ingreso es útil en la predicción de riesgo de muerte en los pacientes de Medicina Interna, de modo que los pacientes que presentan puntuación baja al ingreso tienen menor riesgo de muerte, en tanto que a una puntuación alta al ingreso aumenta notablemente la mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rello, J. Demographics, guidelines, and clinical experience in severe community acquired pneumonia. *Crit Care* 2008; 12(6): 7025.
2. WHO. World Health Organization. Pneumonia. 2011.
3. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am* no. 2004; 18(4): 743-59.
4. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Host innate defenses in the lung: the role of cytokines. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16(3):193-8.
5. Mason CM, Nelson S. Pulmonary host defenses and factors predisposing to lung infection. *Clin Chest Med* 2005; 26(1):11-7.
6. Levy ML, Le Jeune I, Woodhead MA, Macfarlaned JT, Lim WS. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim Care Respir J* 2010; 19(1): 21-7.
7. Arancibia G, Vega L, Pizarro G, Holmgren N, Bertrand N. Empiema y efusión pleural en niños. *Rev Chil Infectol.* 2007; 24(6): 454-461.
8. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R , Borderías L. et al Guidelines for the Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 272-89.
9. Alfageme I. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41 (5): 272-89.
10. Bembibre VL. Neumonía adquirida en la comunidad, Fistera. *Guías Clínicas* 2009; 9 (2).
11. Gregory JM. Diagnosis and Management of Pneumonia in the Emergency Department. *Infect Dis Clin N Am.* 2008; 22(2): 53–72.
12. Bond D, Kreuski MK. The age is associated with an increase risk for pneumonia. *Ann Intern Med* 2005; 142: 981-3.

13. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
14. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
15. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(10): 543–558.
16. Health Canada. Preventing pneumococcal disease: a Canadian consensus conference, 16-18 February 1998. *Can Commun Dis Rep*. 1999; 25(25): 35.
17. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A. American Thoracic Society guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
18. García Miguel MJ, Méndez Echevarria A. Neumonía aguda. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, editores. *Pediatría Extrahospitalaria*. Madrid: Ergon; 2008; 4: 299-302.
19. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003; 123:784-91.
20. Mapel D, Schum M, Yood M, Brown J, Miller D, Davis K. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J*. 2010;10:4104.
21. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 342(13): 681-9.
22. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L. A comparative study of bacteremic and non-bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Intern Medicine* 2008; 19: 15-21.
23. Rosón B, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F, Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000; 31(869): 74.



24. Waterer GW, Wunderink RG The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med.* 2001; 95:78-82.
25. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med.* 2009; 4:112-23.
26. Domínguez J, Gali N, Matas L, Pedroso P, Blanco S, Gimenez M. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7:164-6.
27. Leroy O, Santré C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jaquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis of prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995; 21:24-31.
28. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Consenso Nacional de Neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Chil Enf. Resp* 2005; 21(69):140.
29. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
30. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (4): 1-64.
31. Health Canada. Preventing pneumococcal disease: a Canadian consensus conference, 16-18 February 1998. *Can Commun Dis Rep* 1999; 25: 25-35.
32. Dominguez A, Salleras L, Cardeñosa N. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Cataluña (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002; 20: 2989-94.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33: S62-S69.
34. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. Definition, classification and diagnosis of diabetes and other dysglycemic categories. *Can J Diabetes* 2008; 32(1): 10-13.
35. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care;* 2010; 33 (1): S11-S53.

36. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendation on the Diagnosis and Classifications of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
37. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program: a five year progress report. *Clin Chem* 2001; 47: 1985–92.
38. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–34.
39. Arce P, Galvis E, Espinal C, Mojica J. Mortalidad y morbilidad por neumonía según grupos de edad, localidad y por causa asociada a diabetes en Bogotá 1999-2007. *Rev Colomb Neumol.* 2008; 20(3): 82-91.
40. Saldías F, Farías G, Villarroel L, Valdivia G, Mardóñez J, Díaz A. Diseño de un índice pronóstico clínico para el manejo de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1037- 1046.