TECNOLOGICO DE MONTERREY

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Morbilidad y Mortalidad Asociada a la Transfusión Sanguínea en Pacientes Diabéticos en Choque Séptico.

Tesis para obtener el grado de:

Especialidad en Anestesiología

presenta:

Diana Fernanda Lemus García

Director de tesis:

Luis Alberto Barrientos Quintanilla

Codirector de tesis:

Salomón Alvarado Ramos

En Monterrey, Nuevo León, México. A 3 de Octubre de 2017.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
TecSalud

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de

"**Morbilidad y Mortalidad Asociada a la Transfusión Sanguínea en Pacientes Diabéticos en Choque Séptico",**

que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

Comité de Tesis

Dr. Fernando Cantú Flores
Director de Comité

Dr.Luis Alberto Barrientos Quintanilla
Sinodal

Dr. Sergio Esquivel Martínez
Sinodal

Dr. Fernando Cantú Flores
Director del programa de Anestesiología

INDICE

1. DATOS DE IDENTIFICACION. 4
2. SINTESIS. 5
3. MARCO TEORICO. 6
3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 6
3.2 ANTECEDENTES 7
Sepsis Y Diabetes Mellitus 7
Transfusion 13
3.3 JUSTIFICACION 17
3.3.1 Objetivo General. 18
3.3.2 Objetivos Específicos. 18
3.3.3 Hipótesis 19
4. DISEÑO DEL ESTUDIO 19
4.1 CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO 19
4.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN 19
4.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO 19
4.4 TIPO DE ANÁLISIS 19
4.5 EN RELACIÓN AL TIEMPO 20
5. METODOLOGIA DEL ESTUDIO. 20
5.1 LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO. 20
5.2 UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA. 20
5.3 MÉTODO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES. 21
5.4 CRITERIOS DE INCLUSION: 21
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION: 21
5.6 CRITERIOS DE ELIMINACION: 22
5.7 PROCESOS Y METODOS DE CONFIABILIDAD 22
Primer Contacto 22
Intervencion: Captura De Datos. 22
Comentarios Adicionales 22
6. VARIABLES DEL ESTUDIO. 23
7. TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO. 28
8. ASPECTOS ETICOS 29
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION. 29
9. ORGANIZACION 29
9.1 RECURSOS HUMANOS 29
9.2 RECURSOS MATERIALES 30

9.3 CAPACITACION DEL PERSONAL 30
10. RESULTADOS 30
11. DISCUSION 46
12. CONCLUSION 48
13. CRONOGRAMA.....48
14. DIAGRAMA DE FLUJO.....49
15. BIBLIOGRAFIA 50
16. ANEXOS 53
16.1 CURRICULUM VITAE.....53
16.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS. 55

1. DATOS DE IDENTIFICACION.

Titulado: “Morbilidad y Mortalidad asociada a la transfusión sanguínea perioperatoria en pacientes diabéticos en choque séptico”

Autores y Grados.

1. Investigador

   Dr. Luis Alberto Barrientos Quintanilla.

   Anestesiólogo. Profesor titular del servicio de anestesiología

2. Investigador.

   Dra. Diana Fernanda Lemus García.
   Residente de Anestesiología de 4º año del Programa de Especialidades Médicas Sistema Multicéntrico Tecnológico de Monterrey 2014-2018.

3. Asesor Metodológico.

   Dr. Salomón Alvarado Ramos
   Anestesiólogo. Profesor titular del servicio de anestesiología

4. Colaboradores

   Dra. Carolina Peña R3 de Anestesiología

   Dra. Karina Ferrusca Ortega R3 de Anestesiología

Departamentos Participantes: **Anestesiología**

Instituciones Participantes:

Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Dirección: Av. Adolfo López Mateos 4600, Bosques del Nogalar, 66480 San Nicolás de los Garza, N.L. Teléfono: 01 81 8305 5900

Hospital “San José", Dirección**:** Av. Morones Prieto Pte. 3000, Doctores, 64710 Monterrey, N.L. Teléfono**:** 01 81 8347 1010

2. SINTESIS.

Introducción. En nuestro hospital se presentan mas de 50 casos al año de pacientes diabéticos con choque séptico que son transfundidos durante su tratamiento perioperatorio, lo cual hace necesario conocer la mortalidad y morbilidad tras esta terapéutica. **Justificación**. La Diabetes ha sido asociada a una mayor susceptibilidad a la infección y sepsis. Existe información contradictoria sobre si la mortalidad de los pacientes con sepsis está influenciada por la diabetes, generando a su vez el debate, si es necesario un control estricto de glicemia en estos pacientes. Durante el estado de choque séptico la reanimación inicial se realiza con cristaloides, dejando como tratamiento secundario a la aplicación de productos sanguíneos para casos específicos, por lo que la evidencia en este grupo de pacientes es limitada. **Objetivo General.** Conocer la morbilidad y mortalidad de pacientes diabéticos con choque séptico, que hayan sido transfundidos durante el perioperatorio. **Objetivos Secundarios.** Conocer si existen grupos de edad en los que se determine mayor riesgo.Observar si la posología del tratamiento del síndrome de diabetes Mellitus modifica el patrón de respuesta a la transfusión. Comparar entre la morbilidad y mortalidad asociada a transfusión durante un umbral alto de hemoglobina de 9 g/dL y uno bajo de 7 g/dL. Relacionar el riesgo quirúrgico del paciente en choque séptico con el riesgo de morbilidad asociada a la transfusión. **Hipótesis**. La morbilidad y mortalidad es diferente a la reportada en pacientes diabéticos con choque séptico que reciben una transfusión sanguínea durante el perioperatorio. **Diseño.** Estudio Replicativo, observacional y retrospectivo. **Material y Métodos.** La población fue seleccionada de acuerdo a los diagnósticos preoperatorios: Diabetes Mellitus, Choque séptico y transfusión perioperatoria. **Lugar**. Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda” Ave. López Mateos y Nogalar 4600, Col. Bosques de Nogalar, San Nicolás de los Garza, N.L. tel (81) 8305 5900.**Resultados:** Exploramos los registros de 81 pacientes con los criterios de ingreso señalados, de los cuales 20 (24.39%) pacientes requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCIA), y 62 (75.61%) pacientes se ingresaron a las diferentes áreas de internamiento del Hospital.Se encontraron diferencias en los valores pre-transfusión de: PO2 (M 205.6 ±69.23, P=0.019), lactato (M 38.45 ±28.52, P=0.044); HCO3 (M 14.51 ±5.81, P=<0.001), BEb (M -11.05 ±6.35, P=0.001) y en el indice de Kirby (PaO2/FiO2)(M 218.62 ±74.11, P=0.011) siendo estos más significativos en pacientes ingresados en la UCIA. Aquellos ingresados en la UCIA presentaron una mortalidad de 50% vs 4.9% (p=<0.001)de los que no ingresaron.**Conclusión**: El valor de lactato al ingreso en pacientes diabéticos en choque séptico es predictor de mortalidad cuando el valor de este se encuentra en 30mg/dl o más. Esto no esta relacionado directamente con la terapéutica de productos sanguíneos.

3. MARCO TEORICO.

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el hospital se presentan mas de 50 casos al año de choque séptico, en su mayoría son pacientes diagnósticados previamente con diabetes mellitus y muchas mas de las veces no tienen un tratamiento adecuado por una variada casuística.

La terapéutica utilizada en pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus y que presentan un estado de choque por una infección sistémica, que son presentados para una intervención anestésico-quirúrgica, esta basada en las guías actuales de Sobreviviendo a la Sepsis, que recomiendan el uso de cristaloides para su reanimación y solo en casos muy específicos la utilización de productos sanguíneos.

Estas terapéuticas son utilizadas internacionalmente por su adecuada investigación y por los buenos resultados. Son una guía inicial en los pacientes recién diagnosticados con sepsis, sepsis severa o choque séptico.

Sin embargo en este hospital, la mayoría de los pacientes con diagnostico de sepsis se encuentran descompensados y con comorbilidades no tratadas adecuadamente o simplemente sin tratar. Esta situación aumenta aún más el riesgo quirúrgico, por lo que las modificaciones a las terapéuticas iniciales son indispensables para su correcto manejo.

Las transfusiones pueden realizarse previo, durante o en el postoperatorio de acuerdo a la estabilidad hemodinámica del paciente y a su estado metabólico. Actualmente en este hospital se considera como indispensable la transfusión cuando el paciente presenta un limite de hemoglobina de 7 g/dl o menos. Pero de acuerdo a la morbilidad del paciente, riesgo quirúrgico y pronóstico se han utilizado valores de 8 o 9 g/dl como pauta para iniciar una transfusión. Además de valorar este parámetro, se observa el comportamiento metabólico del paciente y si presenta datos de hipoperfusión o desoxigenación también se considera como pauta para la transfusión sanguínea.

La transfusión se realiza de acuerdo a parámetros objetivos; es de importancia conocer si los resultados son igual o no favorables como dice la literatura. Se debe de identificar si estos pacientes son beneficiados o no al recibir este tipo de tratamiento o si simplemente es innecesario como mencionan algunos autores.

Este plan de manejo tiene consecuencias importantes como por ejemplo reacciones post-transfusión, TRALI, necesitar cuidados intensivos por transfusiones masivas o incluso la muerte. Por ello se debe de tomar en cuenta y siempre hacer la practica de justificar riesgos contra beneficios para el paciente.

Además es importante conocer si los pacientes que son transfundidos con hemoglobina en umbrales altos de transfusión(>7 hasta 9 g/dl)tienen más o menos beneficios que los que son transfundidos en el umbral bajo de transfusión de 7 o menos g/dl de hemoglobina como dictan las tendencias actuales.

3.2 ANTECEDENTES

SEPSIS Y DIABETES MELLITUS

CONCEPTO DE SEPSIS.

La sepsis no es una enfermedad sino un síndrome que compromete un conjunto de entidades heterogéneas. En el 2016 el concepto fue renovado[1],y descrito como la disfunción orgánica que atenta a la vida por una respuesta no regulada del huésped a la infección. Identificándose a la disfunción orgánica como una cambio agudo en el total de puntos de la clasificación de SOFA(Sequential organ failure assessment) por encima de los 2 pts acompañada consecuentemente por una infección sistémica. En esta revisión se a abandonado el concepto de asociación de sepsis con SIRS(Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica). El cual ha sido una revolución en materia de un tema tan importante como es Sepsis.

Se conoce que la disfunción de varios órganos cuando es sospechada bajo el diagnostico de infección se asocia hasta en un 10% a mortalidad intrahospitalaria. Ademas se a hecho una versión modificada del SOFA, más pequeña denominada rápida o qSOFA, que a través de solo tres parámetros(estado metal alterado, frecuencia respiratoria >22 rpm y presión arterial sistólica ≤100 mm Hg)funciona como un cribado para reconocer aquellos pacientes que están en riesgo de disfunción de órganos. El qSOFA no es parte de la definición actual de sepsis. De acuerdo a un estudio realizado para comparar conceptos entre el sepsis-2 y el sepsis-3[2] en relación a la disfunción orgánica, está clara la relación entre el SIRS, la disfunción y la mortalidad, por lo que sería prematuro abandonar esta relación por completo. Se sabe que los criterios de SIRS pueden ser muy sensibles pero poco específicos y que los criterios del SOFA son muy específicos y en ocasiones poco sensibles.[3] En un estudio donde

se investigó al SIRS como base para una definición de sepsis severa[4], se observó que los criterios más frecuentes en los paciente con ambos diagnósticos era el aumento de la frecuencia cardíaca, seguido de un aumento de la respuesta respiratoria o una presión parcial de dióxido de carbono disminuida y una cuenta leucocitaria anormal.

El choque séptico se ha denominado como un subconjunto de sepsis en el que existen anormalidades subyacentes en el sistema circulatorio, en el metabolismo y a nivel celular, lo suficientemente importantes para incrementar la mortalidad en los pacientes. Se puede identificar en personas con diagnóstico de sepsis que además presenten hipotensión persistente y que requieren de vasopresores para mantener su presión arterial media ≥65 mm Hg y que a esto esté agregado un valor de lactato sérico >2 mmol/L o 18 mg/dL, a pesar de una reconstitución hídrica adecuada. La mortalidad bajo este concepto está por encima del 40%.[5]

RESPUESTA DEL HUESPED A LA SEPSIS.

Se han hecho grandes avances para entender la respuesta del huésped a la sepsis, sin embargo no se ha progresado mucho en el desarrollo de nuevos planes de tratamiento para esta. Una razón podría ser la heterogeneidad de la respuesta del huésped y la necesidad de hacer específico y adecuado el tratamiento para cada paciente. Por esta razón existe una corriente de investigación hacia los biomarcadores clínicos como puntos clave y que las terapéuticas sean dirigidas a estos.

Las enfermedades crónicas pudieran ser un blanco viable ya que son comunes en los pacientes con sepsis y se asocian a un peor resultado.[6] En consecuencia las investigaciones se han enfocado en la diabetes mellitus ya que aproximadamente un 20.1–22.7%[7] de los pacientes con sepsis presentan también esta enfermedad crónica, que es un conocido factor de riesgo para la infección, como se observó en dos estudios de poblaciones diferentes, realizados, uno en Canadá con 523,749 personas con diabetes y un numero igual de controles, donde se encontró riesgo aumentado para cistitis, neumonía, celulitis y tuberculosis; en otro realizado en Holanda con 7,417 pacientes encontraron una mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio bajo, infecciones urinarias y de infecciones de tejidos blandos.[8]

En el pasado se hicieron investigaciones que sugerían que los pacientes diabéticos estaban particularmente propensos a presentar disfunción endotelial durante la sepsis por la hiperglicemia, la resistencia a la insulina y en casos la obesidad.

Existen varias vías de adhesión celular, coagulación y de crecimiento endotelial que se activan durante la sepsis y se ha demostrado que durante el choque séptico aquellos pacientes con diabetes presentan niveles altos de selectina E como factor

de adhesión endotelial y de SFLT-1 una tirosina-quinasa soluble que actúa como antagonista del factor de crecimiento endotelial y placentario[9], en comparación a la población general. Estos biomarcadores también juegan un papel importante en el desarrollo de nefropatía y retinopatía diabética.

En el proyecto "Diagnóstico molecular y estratificación de riesgo en sepsis" o MARS[10] por sus siglas en inglés se evaluaron a 1104 pacientes con sepsis que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en presencia o ausencia de diabetes mellitus. Se utilizo un panel de 15 biomarcadores plasmáticos asociados a la patogénesis de la sepsis para valorar la respuesta del huésped, además se analizó el genoma de los leucocitos. Después examinaron si existía algún efecto inmunomodulador si los pacientes estaban en tratamiento con metformina o insulina. Se encontró que la diabetes mellitus no estaba asociada con diferencias de presentación de la sepsis o de la mortalidad a los 90 días después de la admisión a la unidad de cuidados intensivos. Los resultados de los biomarcadores revelaron inflamación sistémica y una intensa activación endotelial y de coagulación; estos fueron similares con aquellos que no tenían diagnóstico de diabetes mellitus.

Se ha encontrado que los pacientes con sepsis que tienen diagnostico de diabetes mellitus en comparación con aquellos sépticos que no presentan la enfermedad crónica son de mayor edad, tienen indices de masa corporal mas altos, y son admitidos a la unidad de cuidados intensivos con más comorbilidades crónicas como compromiso cardiovascular, hipertensión e insuficiencia renal. El genero en ninguno de los estudios se mostró como factor importante.

Aquellos pacientes con diabetes que se encontraban en tratamiento con insulina o metformina no presentaron mayor alteración con la sepsis o en la respuesta del huésped en comparación a los que no la presentaban. Otro estudio previo realizado en pacientes diabéticos en comparación a la población general pero con diagnóstico de neumonía en el departamento de urgencias también arrojó resultados similares donde la respuesta del huésped no difería de aquellos sin diabetes mellitus. Esto comprueba hasta cierto punto que el hecho de tener diabetes no compromete mucho más al paciente ante la sepsis.

DIAGNOSTICO DE SEPSIS.

Existen diversos parámetros de laboratorio para realizar el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y caracterizar la respuesta inmune. Sin embargo, de las pruebas diagnósticas de rutina pocas son útiles para monitorizar a los pacientes críticamente enfermos, realizar diagnóstico diferencial entre enfermedades inflamatorias y evaluar la respuesta al tratamiento. El marcador ideal de infección debe tener las siguientes características: sensibilidad alta aún en pacientes que presentan respuesta inflama-

toria mínima o ausente, especificidad que logre discriminar la infección de otros padecimientos que causan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), elevarse en etapas tempranas, tener valor pronóstico significativo y requerir un ensayo de laboratorio técnicamente fácil para su determinación.

La procalcitonina es un reactante de fase aguda útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves, de procesos inflamatorios de otras etiologías, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre, aunque también se describe su elevación leve en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. Su grado de elevación es dependiente de la gravedad del cuadro clínico. Los niveles plasmáticos de PCT mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativos de infección generalizada. En un estudio se reportó que los niveles más altos resultan de la infección por gram negativos, mientras que los niveles de PCT son menores en infecciones causados por gram positivos o por hongos.[11] Existen recomendaciones para su determinación cuando se requiere apoyo diagnóstico en estados de respuesta inflamatoria sistémica, como auxiliar de monitoreo en la evolución y el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, como instrumento diagnóstico en fiebre de origen desconocido, en monitorización de estados inflamatorios no infecciosos y como indicador pronóstico en casos de sepsis grave y falla orgánica múltiple.[12] La importancia de este marcador en la determinación de un proceso infeccioso de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en casos donde no son requeridos y en el establecimiento temprano de un régimen antimicrobiano en casos de gran dificultad diagnóstica.

Otra herramienta diagnostica utilizada en nuestro medio para el diagnostico de sepsis es la Proteína C creativa, que es un miembro de la clase de reactantes de fase aguda.

MEDIDAS TERAPEUTICAS.

Las guías de sobreviviendo a la sepsis de 2016[13], recomiendan la resucitación cuantitativa y protocolizada en el paciente hipoperfundido, quien es aquel que presenta una hipotensión persistente a pesar de iniciar un reto de líquidos o que presente una concentración de lactato ≥2mmol/L.

Tiene como objetivos a completar en las primeras 3 horas posteriores a la presentación de la sepsis: la medición del lactato plasmático, obtener cultivos previos a la administración de antibióticos, administrar antibióticos de amplio espectro en la primera hr hasta obtener los resultados de los cultivos y administrar 30 ml/kg de cristaloides para tratar la hipotensión o cuando el lactato está elevado. En las primeras 6 horas también se debe valorar el uso de vasopresores, cuando el paciente no res-

ponda al reto de líquidos para mantener una presión arterial media ≥65mmHg. En caso donde los pacientes presenten además hipertensión arterial previa o tengan aterosclerosis se han preferido cifras más elevadas. Se realizó un estudio[14] donde se valoraba cifras de presión arterial medias de 80-85 mm Hg en comparación con las de 65-70 mm Hg en pacientes con choque séptico donde se observó que no había diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días y no había diferencia en relación a la disfunción orgánica y muerte a los 90 días. El único grupo que se beneficio fue el de pacientes con hipertensión arterial concomitante donde las cifras altas de presión arterial media redujeron la incidencia de aumento plasmático de creatinina y el uso de terapia de reemplazo renal.

Se ha recomendado la revaluación del estado hídrico del paciente de manera clínica y con dos de estos parámetros: presión venosa central(PVC), saturación venosa central ($ScvO_2$), ecografía cardíaca, o con un reto de líquidos dinámico.[15] Los objetivos de estos últimos son CVP ≥8 mm Hg y $ScvO_2$ ≥70%. Sin embargo varios autores consideran la medición de la presión venosa central como inadecuada. Se ha observado que la valoración hemodinámica de un paciente con choque séptico es más eficiente y precisa al realizarse con monitores de gasto cardíaco a través de una línea arterial.[16]

El tratamiento con productos sanguíneos se considera de soporte y se aplica solo cuando el paciente ha resuelto su estado de hipoperfusión y en ausencia de una situación de urgencia, como es la isquemia miocárdica, hipoxemia severa, hemorragia aguda o enfermedad isquémica, mientras la concentración de hemoglobina sea <7 g/dL para alcanzar cifras de 7 a 9 g/dL en adultos. No se recomienda utilizar eritropoyetina, ni tampoco Plasma Fresco Congelado para corregir anormalidades de la coagulación a menos de que se planeen actos quirúrgicos invasivos o haya un sangrado importante. Las plaquetas solo se transfundirán de manera profiláctica cuando las cuentas sean <10,000/mm^3 en ausencia de sangrado; <20,000/mm^3 si el paciente tiene un riesgo significativo de sangrado. Transfusiones >50,000/mm3 solo si se planea una cirugía o procedimiento invasivo.

EL TRATAMIENTO PARA LA DIABETES Y LA RESPUESTA INMUNE EN LA SEPSIS.

El control glicémico se obtiene aplicando insulina cuando se registran dos mediciones de glucosa >180mg/dL, pero tiene como objetivo mantener la glicemia entre 144 y 180mg/dL. Ya que se ha observado que con cifras menores existe un aumento del riesgo de hipoglicemia de hasta nueve veces.[17]

INSULINA

En el estudio realizado por Stegenga y cols, analizaron por separado los roles de la insulina y la glucosa en la patogénesis de la infección al estudiar a individuos sanos en los cuales los niveles plasmáticos de glucosa e insulina se mantuvieron en valores preestablecidos de manera estricta por 6-8 hrs, utilizando infusiones controladas de insulina, glucosa, somatostatina, glucagon y liofilizado endovenoso de E. coli para estimular la sepsis.[18] La hiperglicemia causa degranulación neutrofílica reducida posterior a la administración del liofilizado, independientemente de la concentración de insulina. Los niveles de citocinas en plasma(FNTα, IL-6, IL-8 o IL-10) no fueron afectados por la hiperinsulinemia ni por la hiperglicemia. La terapia con altas dosis de insulina produce una resolución mas rápida de los niveles de proteína c reactiva y de la cuenta de glóbulos blancos, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio, pero no esta claro. Los leucocitos en diabéticos presentan una tasa reducida de glicólisis in vitro, lo que se puede corregir con suplemento de insulina, esto resulta importante por que la energía requerida para la quimiotaxis proviene en su mayoría de la glicólisis. La evidencia clínica del beneficio de la insulina sigue siendo contradictoria, pero en los últimos años se ha observado que el control estricto de la glicemia no reduce la mortalidad.[19]

METFORMINA

Este medicamento se prescribe como primera línea de tratamiento en pacientes diabéticos obesos además de la dieta y ejercicio, se conoce que reduce hasta un 36% la mortalidad en comparación a la dieta sola. Existe poca evidencia de que presente un efecto inmunomodulador ya que solo un estudio presenta una asociación directa con la disminución del factor inhibidor de la migración de macrófagos en pacientes obesos. La principal complicación del tratamiento con metformina resulta en el contexto de sepsis es el riesgo de acidosis láctica, debido a la inhibición de la piruvato deshidrogenasa promoviendo la respiración celular anaerobia, lo que ha llevado en algunos casos a recomendar el retiro de este medicamento durante la sepsis. A pesar de esta posición ideológica, en un estudio de revisión de este año se a observado que la metformina tiene efectos de beneficio para el control HbA1c.[20]

TIAZOLIDINEDIONAS

La prescripción de estos compuestos se ha asociado a una reducción moderada de sepsis en los pacientes diabéticos, lo que sugiere que este efecto es inmediato. Algunos estudios randomizados que han investigado la efectividad clínica de estos medicamentos en la terapia de pacientes diabéticos tipo 2, no han encontrado una diferencia significativa en relación al riesgo de infección en comparación a grupos control. En contraste también se ha encontrado que el uso de las tiazolidinedionas se asocia a mayor riesgo de infecciones del sistema respiratorio. [21]

SULFONILUREAS

La mejor estudiada en el contexto de sepsis en la glibenclamida. Esta inhibe la secreción de IL-1 por los monocitos y se ha utilizado en los laboratorios específicamente para ese propósito. El mecanismo es inflamatorio, sin embargo aun no se sabe cual es la proteína blanco exacta. Otras sulfonilureas no presentan esta propiedad. La glibenclamida está asociada a una inflamación reducida y en la disminución de la mortalidad en la mieloidosis.[22] Además tiene un efecto presor sobre el músculo liso de la vasculatura y que puede servir de vasopresor en caso de sepsis.

TRANSFUSION

El objetivo de la transfusión sanguínea es el aumento de la capacidad de transporte de oxígeno, para así restaurar la oxigenación tisular. Aunque puede ayudar a preservar la vida, la transfusión se ha asociado al aumento de la morbilidad y mortalidad en las diferentes poblaciones de pacientes.

FISIOLOGIA DE LA ANEMIA EN LA DIABETES MELLITUS.

Para el cuerpo humano es vital un buen transporte de oxígeno y su liberación a los tejidos; mantiene la producción de energía por la oxidación de la glucosa a dióxido de carbono y agua. En la mitocondria en el ciclo de Krebs la molécula de glucosa lleva a la producción de trifosfato de adenosina (ATP). La hidrólisis de este ATP lo convierte a difosfato de adenosina (ADP) por medio de una ATPasa, este proceso es continuo para mantener los requerimientos enzimáticos energéticos necesarios. En condiciones aeróbicas, una molécula de glucosa se metaboliza a 30 moléculas de ATP, mientras que en condiciones anaeróbicas la degradación de glucosa se suspende y se produce lactato, obteniendo al final solo dos moléculas de ATP.

El transporte de oxígeno a los tejidos(DO2) es el producto del flujo sanguíneo a los mismos y del contenido de oxígeno arterial. Este flujo está determinado por el gasto cardíaco y la vasoregulación regional. La concentración de oxigeno arterial depende la hemoglobina y su saturación. El flujo de oxígeno aumenta conforme la hemoglobina disminuye a un nivel óptimo en el que el DO2 esta en lo mas alto al menor costo energético del individuo, aproximadamente a un Hto de 30%.

Con la perdida sanguínea y la infusión concomitante de cristaloides o coloides resulta una hemodilución normovolémica, de manera fisiológica, el gasto cardíaco aumenta para compensar el bajo contenido de oxígeno arterial por las bajas concentraciones de hemoglobina, para poder mantener el transporte de oxigeno. Este aumento del gasto cardíaco esta dado principalmente por un aumento en el volumen latido y la inotropía; de manera secundaria por un aumento de la frecuencia cardíaca. Simultáneamente se favorece la liberación de oxígeno a los tejidos. En casos de anemia severa o choque hemorrágico, el gasto cardíaco se redistribuye a los órganos vitales.

Existe evidencia de la tolerancia de los órganos a la anemia aguda.[23] A nivel celular, la función de sensores de oxígeno está dada por varios mecanismos. Algunos de ellos se encuentran dentro de las mitocondrias y en proteínas sensibles a la hipoxia, incluyendo el factor inducido por hipoxia(HIF). Como se dijo previamente al disminuir la hemoglobina, los mecanismos compensatorios aumentan su acción, pero a pesar de esto a hay limitación del transporte de oxigeno a los tejidos por un aumento en la expresión de moléculas hipóxicas incluyendo a la sintetasa de óxido nítrico y el HIF, llevando a los individuos a la muerte con hemoglobinas menores de 3g/dl.

Se a creído que la transfusión sanguínea puede afectar la mortalidad a largo plazo al cambiar la función inmunológica y el aumento potencial del riesgo de infecciones subsecuentes y recurrencia de cancer.

En relación a la transfusion y la sepsis, la disfunción endotelial y el inadecuado flujo sanguíneo a la microcirculación, son dos aspectos muy importantes en su fisiopatología. Las alteraciones persistentes de la microvasculatura se asocian a falla orgánica y muerte en pacientes con choque séptico.

Otro aspecto a considerar durante la transfusión son las alteraciones de la sangre empaquetada a lo que coloquialmente se le conoce como lesiones de almacenaje, que compromete la capacidad de los glóbulos rojos de entregar el oxígeno a los tejidos. Dentro de estas alteraciones está la depleción de trifosfato de adenosina y del 2,3 difosfoglicerato, oxidación de los fosfolípidos de membrana y vesiculación, oxidación de proteínas, perdida de la capacidad de deformación y aumento de la fragilidad osmótica. A su vez se a visto un aumento de la hemólisis y la liberación de hemoglobina libre que atrae oxido nítrico lo que produce vasodilatación y alteraciones en la microvasculatura durante su difusión.[24]

TRANSFUSION LIBERAL VS RESTRICTIVA.

Mucho tiempo se consideró que una hemoglobina de 10 g/dl y un hematocrito de 30% representaba el umbral mas bajo aceptable para una persona normal, lo que

representaba la pauta para reconocer cuando era necesario transfundirla. Hoy sabemos que para recomendar esta acción terapéutica debemos de entender la fisiología de la anemia y del transporte de oxígeno.

En los últimos años se a investigado mucho sobre los efectos de la transfusión sanguínea comparando sus modalidades restrictiva y liberal, siendo la pauta la Hb de estos pacientes <7g o hasta 9g respectivamente. Las guías mas recientes apoyan la modalidad restrictiva en diferentes escenarios clínicos.

Varios autores han encontrado a través de metaanálisis y estudios comparativos que no existe una diferencia tan importante como para hacer de la terapia restrictiva el objetivo ideal para las transfusiones, incluso algunos como Forminsky y cols[25], encontraron que la sobrevivencia a la transfusión depende del escenario estudiado. Ellos encontraron que en el perioperatorio de pacientes adultos la transfusion liberal reducía la mortalidad y que en pacientes críticamente enfermos no se encontró diferencia en las tasas de mortalidad entre una u otra estrategia terapéutica. Esto contradice la idea actual.

Otro artículo menciona que las tasas de mortalidad a largo plazo y la calidad de vida de pacientes con choque séptico y anemia que fueron transfundidos con hemoglobina de 7g/dl no difirió en comparación con aquellos que los transfundieron con hemoglobina de 9g/dl.[26] Carson y cols encontraron que las transfusiones a menores umbrales de hemoglobina tenían una mortalidad intrahospitalaria reducida en comparación a aquellos con los que eran transfundidos a hemoglobinas a umbrales mas altos, no había diferencia en la mortalidad general a los 14 y 60 días posteriores o en la unidad de cuidados intensivos. Ademas se encontró que a umbrales menores se utilizaban menos paquetes globulares con una media de 1.19 paquetes para mantener hemoglobinas de 9 a 13.3g/dl[27].

En otro estudio hecho por ellos mismos dos años después, comparando las mismas variables, se busco la mortalidad a largo plazo, ya que no había estudios parecidos, sin embargo había uno comparando la mortalidad a largo plazo pero comparando aquellos transfundidos de los que no lo habían sido. En este se encontró que la mortalidad a largo plazo no estaba comprometida por la transfusion, se integraron 2000 casos de pacientes de edad avanzada para cirugía de cadera con diferentes comorbilidades, y no se encontró relación entre la transfusión sanguínea liberal con la causa de muerte, cancer o infección, ya que no hubo diferencia significativa con aquellos que se les dio una terapia transfusional restrictiva.[28]

La ASA concluyó en la actualización de las guías del manejo de transfusión perioperatoria 2015[29] que se puede utilizar un manejo restrictivo de transfusión para reducir el uso de productos sanguíneos, pero que lo encontrado sobre la mortalidad, las

complicaciones cardíacas, pulmonares y neurológicas, y la duración de la estancia hospitalaria era ambiguo.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA TRANSFUSION.

TRALI(transfusion related acute lung injury): Se define como lesion pulmonar aguda(ALI) que ocurre durante las primeras 6 hrs post transfusión, pero puede ocurrir hasta las 72 hrs y no está relacionada otros factores de riesgo de lesion pulmonar aguda o de síndrome de distrés respiratorio agudo. Ocurre una hipoxemia aguda(PaO_2/FIO_2 <300mm Hg), y se presentan infiltrados bilaterales en la tele de tórax sin evidencia de hipertensión auricular izquierda. El TRALI es la causa mas común de morbilidad y mortalidad post transfusión. Su riesgo se estima en 1 caso por cada 5000 paquetes globulares transfundidos. La tasa de mortalidad es de 5-8%. Se ha visto que la sepsis es un factor de riesgo para esta entidad.[30]

TACO(transfusion associated circulatory overload): Es el desarrollo de una sobrecarga de líquidos y de edema pulmonar secundario a la transfusión. Ocurre a las pocas horas post transfusión. Los pacientes presentan hipoxemia, taquipnea, taquicardia e infiltrados bilaterales en la tele de tórax. Es la segunda causa mas común de morbilidad y mortalidad asociada a la transfusión en los Estados Unidos. La diferencia con el TRALI radica en que este ultimo es un fenómeno donde aumenta la permeabilidad, mientras que el TACO ocurre por un aumento en la presión hidrostática pulmonar causando edema. Se cree que la alta incidencia de disfunción miocárdica en pacientes con sepsis está asociada a la alta incidencia de TACO en estos pacientes.

TRIM(transfusion related immunomodulation): La inmunomodulación asociada a la transfusión ocurre tras una transfusión alogénica donde los leucocitos del donador producen inmunosupresión, llevando al paciente a presentar infecciones nosocomiales, morbilidad y mortalidad aumentadas. Se han propuesto mecanismo de leucoreducción para prevenir esta complicación, pero aun no hay estudios que demuestren su efectividad.

Reacciones Hemolíticas: Ocurren como resultado de las interacciones entre los anticuerpos en el plasma del recipiente y los antígenos de superficie en los eritrocitos del donador. Puede haber reacciones inmediatas o tardías.

Inmediatas: Ocurren comúnmente por incompatibilidad ABO. Se producen complejos antígeno-anticuerpo causando la activación del complemento, hemoptisis intravascular y destrucción de la sangre transfundida.

Tardías: Ocurren por incompatibilidad por antígenos menores como el grupo Rhesus o Kidd. Esto resulta en una hemólisis extravascular que ocurre entre 3 días a 3 semanas después de la transfusión.

Reacciones febriles: La fiebre es el estándar. Puede haber mialgias, fatiga, malestar general, escalofríos, vómito y puede haber hipotensión y falta de aire. Es una reacción benigna causada por liberación de IL-1, IL-6 y FNTa, por la union de complejos Ag-Ac de los leucocitos del donador.

Anormalidades Electrolíticas: La hiperkalemia y la hipocalcemia son las dos mas comunes y su incidencia aumenta con el numero de unidades transfundidas. La concentración de potasio aumenta con el almacenamiento de la sangre. Ademas la sangre es anti coagulada con citrato que se une al calcio y lo disminuye.[31]

OTRAS VARIABLES.

La transfusion en pacientes que presentan sangrado es inevitable sobre todo si presentan hemoglobinas menores de 7g/dl. En caso de los pacientes que no sangran aun existe esta brecha de valores de hemoglobina en la que los medicos actuales se basan. Sin embargo el consenso actual es el de transfundir para mejorar la oxigenación de los tejidos y órganos al aumentar la hemoglobina.

Se a encontrado que la transfusion es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con choque séptico, dependiendo el tipo de estudio y si se realizo en pacientes dentro del perioperatorio o en la unidad de cuidados intensivos ese valor puede ser mayor o menor que el resto de la población sin sepsis. Un estudio[32] encontró dentro de su análisis que el aumento de la mortalidad no era en si significativo y se sumó a otros como justificación para seguir transfundiendo.

El principal problema de los estudios es que basan sus indices de mortalidad en el valor de los paquetes transfundidos durante las primeras 24 horas y si se utilizan algún sistema de puntuación para su evaluación como el APACHE II donde se utiliza el menor hematocrito alcanzado. Ademas ninguno de los sistemas de puntuación tiene el 100% de valor predictivo para la mortalidad. Y por último la transfusión es una intervención de repetición en varios de los casos y la razón por la que se realiza también, por lo que el tiempo de riesgo también varía.

3.3 JUSTIFICACION

La Diabetes ha sido asociada a una mayor susceptibilidad a la infección y sepsis. Existe información contradictoria sobre si la mortalidad de los pacientes con sepsis

está influenciada por la diabetes, generando a su vez el debate sobre si es necesario un control estricto de glicemia en estos pacientes. La causa primaria por la cual la diabetes predispone a los individuos a la infección es que produce anormalidades en la respuesta del huésped a esta, particularmente la quimiotaxis de los neutrófilos, la adhesión celular y la muerte intracelular. También existe evidencia de defectos en la inmunidad humoral.

Sin embargo también se ha observado que a pesar de que los individuos con diabetes mellitus presenten estas anormalidades, los efectos netos no son mayores que los de la población con sepsis pero sin diabetes. Aun queda por saber si en realidad la diabetes no tiene ningún factor predisponen incluso a nivel molecular. Además está el hecho de que durante la terapéutica del paciente séptico se pueden utilizar productos sanguíneos con los cuales puede aumentar la mortalidad por el riesgo inherente de la transfusión.

Este estudio se realizará en pacientes diabéticos que presenten además choque séptico, de riesgo quirúrgico alto, iniciados en una terapéutica previa con cristaloides y que sean transfundidos durante el procedimiento quirúrgico para observar los efectos de la transfusión y conocer las incidencias en cuanto a morbilidad consecuentes.

Las guías internacionales para el tratamiento temprano de sepsis, sepsis severa y choque séptico, recomiendan la terapia inicial con cristaloides, dejando como tratamiento secundario a la aplicación de productos sanguíneos para casos específicos. Los pacientes diabéticos con sepsis son un grupo susceptible de transfusión de forma que el análisis de los registros de los pacientes tratados en esta sede es de interés al equipo investigador.

3.3.1 OBJETIVO GENERAL.

Conocer la morbilidad y mortalidad de pacientes diabéticos con choque séptico, que hayan sido transfundidos durante el perioperatorio.

3.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer si existen grupos de edad en los que se determine mayor riesgo.
- Observar si la posología del tratamiento del síndrome de diabetes Mellitus modifica el patrón de respuesta a la transfusión.

- Comparar entre la morbilidad y mortalidad asociada a transfusión durante un umbral alto de hemoglobina de 9 g/dL y uno bajo de 7 g/dL.
- Relacionar el riesgo quirúrgico del paciente en choque séptico con el riesgo de morbilidad asociada a la transfusión.

3.3.3 HIPÓTESIS

Hipótesis Nula:

La morbilidad y mortalidad es similar a la reportada en pacientes diabéticos con choque séptico que reciben una transfusión sanguínea durante el perioperatorio.

Hipótesis Alterna:

La morbilidad y mortalidad es diferente a la reportada en pacientes diabéticos con choque séptico que reciben una transfusión sanguínea durante el perioperatorio.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1 Clasificación del Estudio

- Replicativo. Existen reportes similares, pero no específicos.

4.2 Tipo de Investigación

- Observacional. No se llevó a cabo ninguna intervención o manipulación de las variables.

4.3 Características del Estudio

- Causa e Incidencias. Se evaluaron factores de riesgo relacionados al manejo médico en el perioperatorio.

4.4 Tipo de Análisis

- Descriptivo Analítico. Se reportaron los fenómenos encontrados para determinar tendencias en la población y comparación entre los grupos.

4.5 En relación al tiempo

- Retrospectivo: se capturó la información para la incidencia de morbilidad y mortalidad en registros hospitalarios de años previos.

5. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

5.1 LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO.

Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda” Ave. López Mateos y Nogalar 4600, Col. Bosques de Nogalar, San Nicolás de los Garza, N.L. tel (81) 8305 5900

5.2 UNIVERSO, MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para efectos del estudio se planea estudiar los pacientes diabéticos y morbilidad asociada a la transfusión, para ello se calcula la muestra en base al riesgo relativo (9%) de este grupo de pacientes de requerir intubación posterior a cirugía y experimentar estado séptico, con coeficiente de confianza del 95% y una precisión relativa de 0.4 se planea explorar una muestra de 150 expedientes que cumplan con las características de ingreso del estudio.

Cálculo de Muestra							
		N=	$\frac{z^2*(1-P1)/P1+(1-P2)/*P2}{Ln(1-\varepsilon)^2}$	N=	$\frac{1.96^2*(1-0.09)/0.09+ (1-0.91)/0.91}{Ln(1-0.4)^2}$	N=	150
z	1.96						
P1	0.09						
ε	0.4						
P2	0.91					N=	150

5.3 MÉTODO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

La población fue seleccionada de acuerdo a los diagnósticos preoperatorios: Diabetes Mellitus, Choque séptico y transfusión perioperatoria en registros del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”

Se ingresará al estudio pacientes de acuerdo a los criterios detallados a continuación.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSION:

- Paciente mayor de 18 años
- Género indistinto
- Diagnóstico de Diabetes Mellitus y Choque Séptico.
- Procedimiento quirúrgico llevado a cabo en el quirófano del Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”.
- Paciente tratado con transfusión sanguínea en el perioperatorio.
- Información generada de procedimientos electivos o de urgencia, por parte del servicio de cirugía general.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Se excluyeron procedimientos que se realizaron fuera de quirófano.
- Aquellos pacientes sin diagnóstico conjunto de Diabetes Mellitus y Choque Séptico.
- Procedimientos que no estuvieron a cargo de Cirugía General.
- Paciente no transfundido durante perioperatorio.

5.6 CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Aquellos pacientes que no presenten diagnóstico de diabetes mellitus en conjunto con choque séptico durante su intervención quirúrgica.
- Pacientes que presenten patología cardíaca importante o que desarrollen algún evento cardiovascular durante el perioperatorio.
- Registro anestésico o quirúrgico sin datos completos.

5.7 PROCESOS Y METODOS DE CONFIABILIDAD

Primer contacto

Se solicitarán en el hospital Metropolitano permiso al departamento de archivo para la revisión de expedientes clínicos, por medio de un memorándum del departamento de Anestesiología. Se pedirán los permisos correspondientes al departamento de quirófano para revisar los diarios de preoperatorio y de recuperación en busca de registro y diagnostico de pacientes para el estudio.

Intervencion: Captura de Datos.

Se hará constar al departamento de ética de dicho hospital que la información recabada será solo con fines de estudio y será eliminada después de 5 años. Se establecerá el horario de uso de expedientes clínicos de 15 hrs a las 19hrs de lunes a sábado y será necesaria la participación de 3 personas capacitadas para la recaudación de datos.

Comentarios adicionales

Reducción de Sesgo.

- Se determinaran adecuadamente las variables del estudio.
- No se tomaran en cuenta registros hospitalarios incompletos o con datos dudosos.
- Se capacitara al personal para utilizar adecuadamente la base de datos.
- Se hará una revisión diaria de la base de datos.

- Se utilizarán herramientas validadas para el análisis de datos.

6. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Variable	Unidades	Nombre Operativo	Codificación	Clasificación	Descripción	Procesos Iniciales
Demográficos						
Edad	Años	EDAD	NA	Cuantitativa discreta	Años cumplidos del paciente	Valor absoluto, media y DE
Género	F/M	GEN	1=Masculino, 2=Femenino	Cualitativa nominal	Sexo biológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Peso	Kg	PESO	NA	Cuantitativa Continua	Masa mesurable	Valor absoluto, media y DE
Talla	M	TALL	NA	Cuantitativa Continua	Altura en Metros del individuo	Valor absoluto, media y DE
IMC	Kg/m²	IMC	NA	Cuantitativa Continua	Distribución de masa sobre superficie	Valor absoluto, media y DE
Antecedentes Personales						
ASA	NA	ASA	NA	Cualitativa nominal	Estado físico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones

EPOC	NA	EPOC	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Hipertensión Arterial Sistémica	NA	HAS	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Enfermedad Vascular Periférica	NA	EVASC	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Cardiopatía Isquémica	NA	ISQ	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Insuficiencia Renal	NA	IR	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.

Otras	NA	OTRS	NA (Agrupación de acuerdo a resultados)	Cualitativa nominal	Antecedente Personal Patológico	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Parámetros del Estudio						
Fuente de la Sepsis	NA	FSEP	1=Intestino delgado, 2=Intestino Grueso, 3=Estomago, 4=Tejido blando, 5=sistema urinario, 6=Pulmón, 7=Desconosido	Cualitativa nominal	Fuente de infección primaria.	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Transfusión	NA	PG/PFP	1=PG, 2=PFP, 3=Ambos	Cualitativa nominal	Terapeutica de transfusion utilizada	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Hemoglobina	g/dl	Hb	NA	Cuantitativa continua	Hb inicial previo a transfusión	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Tratamiento de DM	NA	TXDM	1=Sulfonilureas, 2=metformina, 3=gliptinas, 4=insulina, 5=dieta, 6=ninguno	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento antihiperglucemiante.	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.

Cronicidad de la Diabetes	N. de Años	CRODM	NA	Cuantitativa discreta	Numero de años con DM.	Valor absoluto, media y DE
Técnica Empleada (Variable Independiente)	NA	TECH	1=Anestesia General 2=Anestesia Regional 3= sedación 4= TIVA 5=doble técnica	Cualitativa nominal	Técnica anestésica utilizada en el Paciente	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Tipo de Cirugía	NA	TPRO	1= Gastro-Intestinal 2= Tejidos blandos 3= Urologica 4= Vascular	Cualitativa nominal	Tipo de procedimiento quirúrgico realizado	Valor absoluto, media y DE
Tiempo de Anestesia	Min	ANE	NA	Cuantitativa Continua	Tiempo de Instalación y regreso de funciones motoras en la extremidad	Valor absoluto, media y DE
Tiempo de Cirugía	Min	QX	NA	Cuantitativa Continua	Tiempo de Procedimiento Quirúrgico	Valor absoluto, media y DE
Complicaciones post transfusion	NA	COMP	1=muerte, 2=TRALI 3=Reaccion, 4=UCI,	Cualitativa nominal	Efectos relacionados a la transfusión sanguínea.	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Dias de internamiento	N. de Dias	DIA	NA	Cuantitativa discreta	Numero de dias en el hospital.	Valor absoluto, media y DE

Ingreso a UCI	NA	UCI	1=si 2=no	Cualitativa nominal	Si ingreso a la unidad de cuidados intensivos.	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Traslado	N. de Dias	DTRAS	NA	Cuantitativa discreta	Numero de dias hasta el traslado.	Valor absoluto, media y DE
Muerte	NA	MORT	1=SI, 2=NO	Cualitativa nominal	Paciente murió o no.	% de acuerdo a clasificación, contingencias, distribuciones.
Mortalidad	Dias	DIAMORT	NA	Cuantitativa discreta	Numero de dias posteriores a la intervención que muere el paciente.	Valor absoluto, media y DE
pO2	mmHg	PO2	NA	Cuantitativa Continua	Presión parcial de oxígeno en gases arteriales postrasnfusión.	Valor absoluto, media y DE
FIO2	%	FIO2	NA	Cuantitativa Continua	Concentración de oxigeno administrado durante el transoperatorio.	Valor absoluto, media y DE
Lactato	mmHg	LAC	NA	Cuantitativa Continua	Nivel de lactato en sangre post transfusión	Valor absoluto, media y DE
HCO3	mmol	HCO3	NA	Cuantitativa Continua	Nivel de bicarbonato de sodio post transfusion	Valor absoluto, media y DE
BEb		BEb	NA	Cuantitativa Continua	Nivel de exceso de base post transfusion	Valor absoluto, media y DE

7. TECNICAS DE ANALISIS ESTADISTICO.

HERRAMIENTAS

IBM SPSS v23 ° R STUDIO 0.99.892 – 3.1.1 ° 2016 MSO Excel 16.0.6925

ANALISIS INICIALES

Se determinaron valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad e histogramas de frecuencia para variables cuantitativas. Se determinaron proporción de frecuencia, porcentaje en relación al total de entradas además de proporción de frecuencia para escalas al estudiar variables categóricas.

ANALISIS DE POBLACION

Se evaluaron los datos demográficos y antecedentes que prevalecieron en la muestra que pudieran ser de interés.

ANALISIS COMPARATIVO

Se va a agrupar a los pacientes que cuenten con diagnostico de diabetes mellitus, choque séptico y que hayan sido transfundidos, ademas de sus inferencias en los que ingresaron a la UCIA y aquellos que fueron ingresados a cuidados generales, a partir de este punto de comparación se estudiaron las relaciones entre las variables paramétricas y no paramétricas. Para las variables de tendencia central se compararon con T de Student ajustado a normalidad de dos colas los grupos de interés a tomar como significativos valores de P menor a 0.05, en caso de no ser paramétrica se estudiará con la prueba pertinente de acuerdo a cantidad de categorías presentes en la variable. Otros resultados fueron interpretados por el autor reportándose datos interesantes para el estudio. En caso de requerirse se realizará MANOVA para múltiples variables a comprar.

Para los muestreos categóricos a comparar se empleó prueba de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos de comparación, se tomó significativo P menor a 0.05.

Se elaboró dispersión y regresión para datos significativos que se correlacionan. Se estudió la muestra para observar factores de riesgo/beneficio al analizar grupos y subgrupos (Coeficiente de Momios OD, Riesgo Relativo RR, Numero Necesario a Tratar), así como establecer Sensibilidad, Especificidad, Predictivo Negativo y Predictivo Positivo de los indicadores de interés del equipo investigador.

8. ASPECTOS ETICOS

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION**.**

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la investigación se sitúa en:

ARTICULO 17

I**.- Investigación sin riesgo**: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El presente estudio no contempla la aplicación de alguna medida de intervención, sino meramente la investigación documental.

9. ORGANIZACION

9.1 RECURSOS HUMANOS

- Residentes de Anestesiología del Programa de Residencias Médicas para especialidad “Programa Multicéntrico” TEC Salud.

9.2 RECURSOS MATERIALES

- Programa de captura en Microsoft Excel 2013
- Programa de escritura Pages 5.26.2 for Mac 2015
- Programa de citas bibliográficas End Note X8 2016
- Computadora MacBook Air laptop con pantalla de 11”- procesador intel Core i5, memoria 128GB, disco duro de 1TB. Sistema operativo: OX SIERRA.
- Apple Ipad Air 2 pantalla Retina, memoria 64GB procesador A5X dual-core y GPU quad-core.

9.3 CAPACITACION DEL PERSONAL

- Se capacitará al personal con habilidades técnicas de captura de datos en Programa SSPS v23.

10. RESULTADOS

Exploramos los registros de 81 pacientes con los criterios de ingreso señalados, de los cuales 20 (24.39%) pacientes requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCIA), y 62 (75.61%) pacientes se ingresaron a las diferentes áreas de internamiento del Hospital. De los paciente ingresados en la UCIA encontramos diferencias en relación a la edad (M 46.35 ±16.88, P=0.005) siendo factor una edad menor de ingreso(Fig.1). No encontramos diferencias en la somatometría, ni tampoco diferencias relacionadas al género (P=0.6043)(tabla1).

Tabla 1. Demografía (Morbilidad)

		UCIA	**Piso**		
		Media, DE	**Media, DE**	**p. val**	**t.test**
EDAD	Años	46.35 ±16.88	56.34 ±12.28	0.005	-2.867
PESO	Kg	76.65 ±21.1	70.75 ±14.56	0.166	1.397
TALLA	m	1.61 ±0.08	1.62 ±0.09	0.848	-0.193
IMC	%	29.33 ±7.58	27.07 ±5.59	0.157	1.43
		N, %	N, %	**p. val**	OD
Femenino		10 (50%)	36 (59.02%)	0.6043	0.6944

Concerniente a los antecedentes personales(tabla2) de los pacientes en nuestro estudio, no encontramos diferencias en relación a sus enfermedades concomitantes. Respecto a la relación entre la fuente de sepsis en los pacientes ingresados en la UCIA encontramos que presentaban un porcentaje mayormente significativo aquellos con problemas gastrointestinales(GI) (p=0.3556) y en menor porcentaje aquellos con infecciones en tejidos blandos, a diferencia de lo que se observó en pacientes de cuidados generales donde la patología en tejidos blandos fue la causa principal (p=<0.001). Encontramos, conjuntamente, diferencias en cuanto a los valores en el ASA (p=<0.001), transfusión de plasma fresco congelado (p=<0.001), transfusión de concentrados plaquetarios (p=0.001) y en la cronicidad de la diabetes (p=0.003)(Fig. 14 y 15). No encontramos una diferencia en el valor de la hemoglobina en los pacientes previo a la transfusión.

Tabla 2. Antecedentes (Morbilidad)

		UCIA	**Piso**		
		Media, DE	**Media, DE**	**p. val**	**t.test**
ASA		4 ±0.32	3.46 ±0.53	<0.001	-2.867
PFC	#bolsas	3.3 ±1.75	1.1 ±1.81	<0.001	1.397
C PLAQUETAS	#bolsas	0.45 ±0.94	0.02 ±0.13	0.001	-0.193
HB PRETRASNF	g/dl	7.93 ±1.28	7.94 ±1.21	0.956	1.43
CRONICIDAD DE LA DIABETES	años	6 ±5.45	13.79 ±11.02	0.003	-3.031
		N, %	N, %	**p. val**	OD
EPOC		20 (100%)	57 (93.44%)	0.5674	--
HTA		17 (85%)	42 (68.85%)	0.2468	2.5635
ENF VASCULAR		20 (100%)	51 (83.61%)	0.0604	--
CARDIOPATIA		20 (100%)	54 (88.52%)	0.1845	--
FUENTEDELASEPSIS					
Intestino Delgado		9 (45%)	3 (4.92%)	0.3556	2.5147
Intestino Grueso		3 (15%)	4 (6.56%)	0.3556	2.5147
Estomago		0 (0%)	0 (0%)	0.9999	
Tejidos Blandos		2 (10%)	51 (83.61%)	<0.001	0.0218
Sistema Urinario		2 (10%)	3 (4.92%)	0.5926	2.1481
Pulmon		0 (0%)	0 (0%)	0.9999	
Gine		4 (20%)	0 (0%)	0.0029	
FOD		0 (0%)	0 (0%)	0.9999	

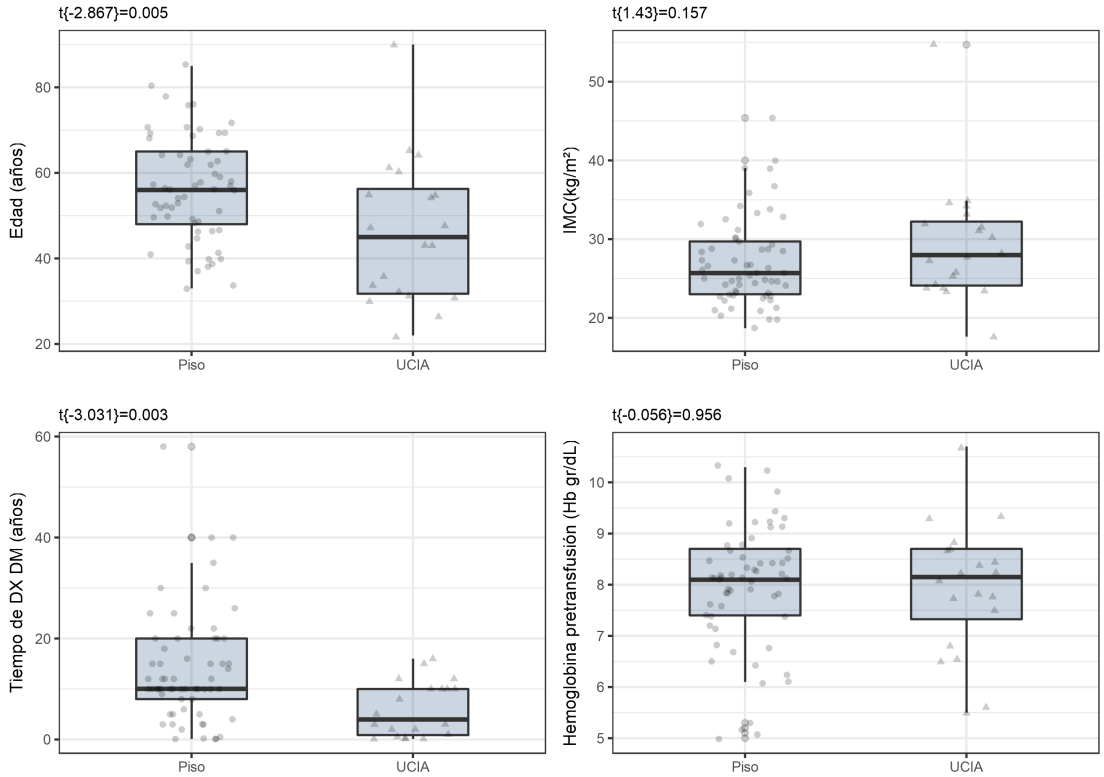

Figura 1. Diagramas de Caja: Edad, IMC, Hb, y Cronicidad de la Diabetes de acuerdo a lugar de ingreso.

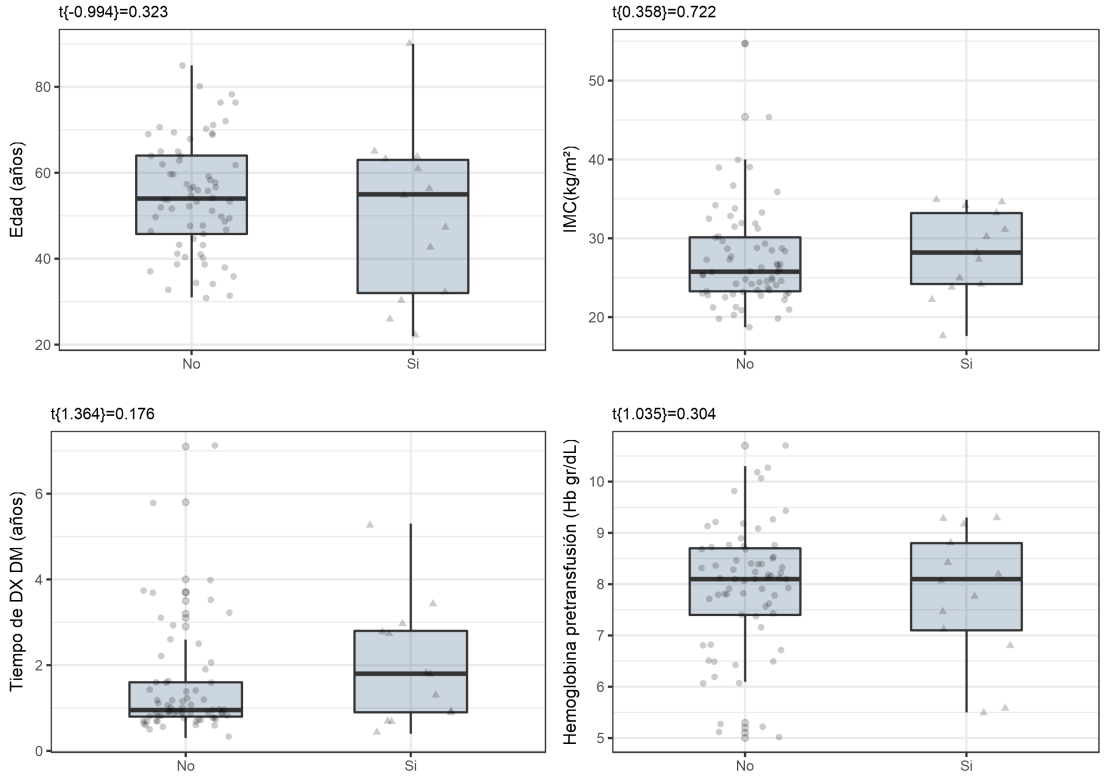

Figura 2. Diagramas de Caja: Edad, IMC, Hb, y Cronicidad de la Diabetes de acuerdo a mortalidad.

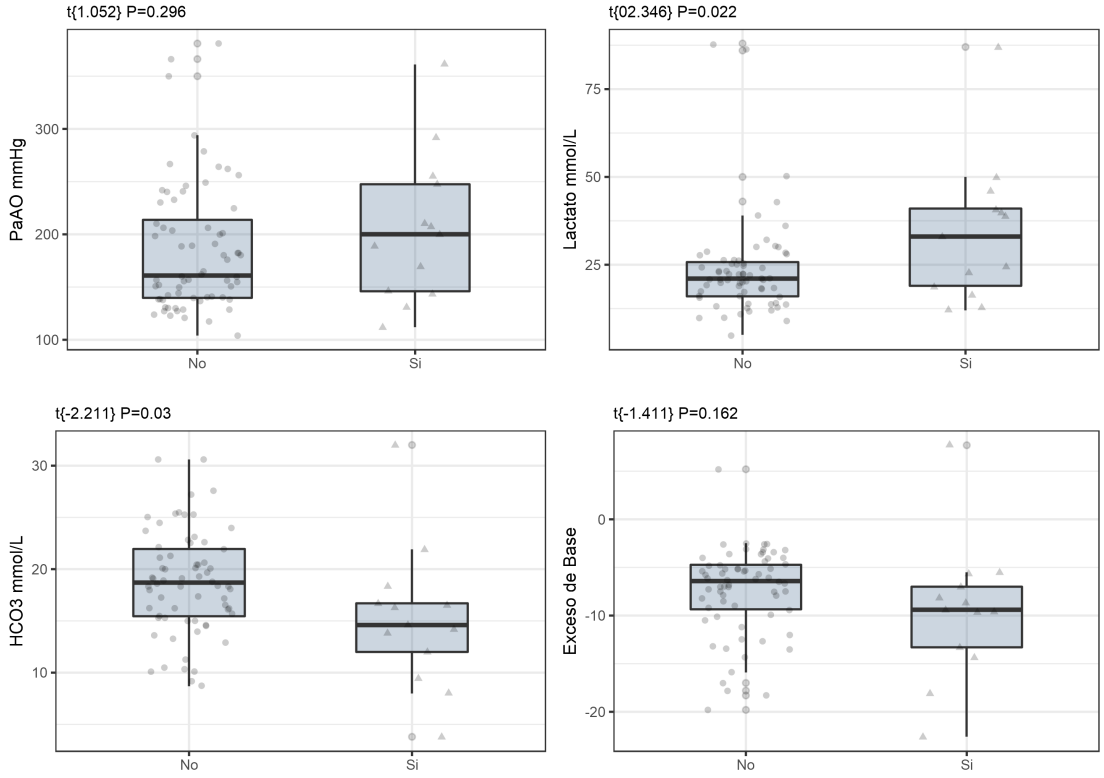

Figura 3. Diagramas de Caja: Mortalidad asociada a parámetros de Gasometría.

Dentro de los parámetros del estudio observamos de acuerdo a la morbilidad disparidad en distintos valores, siendo entre los más significativos los días de internamiento (M 13.35 ±8.41,P=0.02)(Fig.12) y los días hasta la muerte (M 10.6 ±7.24, P=0.001); observamos también diferencias en los valores pre-transfusión de: PO2 (M 205.6 ±69.23, P=0.019), lactato (M 38.45 ±28.52, P=0.044); HCO3 (M 14.51 ±5.81, P=<0.001), BEb (M -11.05 ±6.35, P=0.001) y en el índice de Kirby (PaO2/FiO2)(M 218.62 ±74.11, P=0.011) siendo estos más significativos en pacientes ingresados en la UCIA. Asimismo observamos diferencias en los valores de la glicemia al ingreso (M 164.45 ±84.05, P=0.016) siendo menor en aquellos pacientes ingresados en la UCIA.(tabla 3)

Tabla 3. Variables del Estudio (Morbilidad)

	UCIA	Piso		
	Media, DE	**Media, DE**	**p. val**	**t.test**
DIAS DE INTERNAMIENTO	13.35 ±8.41	8 ±8.86	0.02	2.372
DIAS HASTA LA MUERTE	10.6 ±7.24	3 ±2.42	0.001	3.902

PO2 PRE TRANSF	mmHg	205.6 ±69.23	173.28 ±45.95	0.019	2.389
FIO2	%	95 ±11	98.36 ±6.63	0.103	-1.65
PAFI		218.62 ±74.11	178.2 ±55.07	0.011	2.606
LACTATO	mg/dl	38.45 ±28.52	25.27 ±23.57	0.044	2.047
HCO3	mEq/L	14.51 ±5.81	19.36 ±4.75	<0.001	-3.749
BEB	mEq/L	-11.05 ±6.35	-6.76 ±4.08	0.001	-3.46
GLICEMIA PRE CX	mg/dl	132 ±56.07	159.56 ±63.03	0.086	-1.741
GLICEMIA POST CX	mg/dl	150 ±61.71	157.87 ±51.42	0.574	-0.565
HB POST TRANSFUSION	g/dl	10.79 ±0.86	10.74 ±1.01	0.851	0.188
GLUCOSA AL INGRESO	mg/dl	164.45 ±84.05	239.31 ±127.23	0.016	-2.456
CREATININA AL INGRESO	mg/dl	1.93 ±1.55	1.41 ±1.15	0.113	1.602
TIEMPO ANESTESICO	min	175.5 ±54.36	133.15 ±36.21	<0.001	3.979
TIEMPO QUIRURGICO	min	151.5 ±40.17	117.16 ±33.73	<0.001	3.766

Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos presentaron un tiempo de estancia en quirófano más prolongado, en los cuales observamos valores mayores de tiempo de anestesia y tiempo de cirugía (M 175.5 ±54.36, P=<0.001) y (M 151.5 ±40.17, P=<0.001) respectivamente.

Respecto a las técnicas anestésicas utilizadas también encontramos diferencias entre ambas, mostrando un valor mayor en el uso de anestesia general en paciente ingresados en la UCIA comparado con un valor mayor en el uso de anestesia neuroaxial en aquellos ingresados a piso (p=<0.001). No encontramos diferencias significativas en relación a la cantidad de paquetes globulares transfundidos en el perioperatorio, así como para aquellos pacientes trasladados a otra unidad médica. (tabla4)

Tabla 4. Transfusión y Técnica Anestésica (Morbilidad)

		UCIA	**Piso**		
		N, %	N, %	**p. val**	OD
PG					
	0	1 (5.26%)	1 (1.64%)	0.9999	
	1	2 (10%)	15 (24.59%)	0.2161	0.3407
	2	9 (45%)	22 (36.07%)	0.5972	1.4504
	3	3 (15%)	10 (16.39%)	0.9999	0.9
	4	2 (10%)	5 (8.2%)	0.9999	1.2444
	5	2 (10%)	5 (8.2%)	0.9999	1.2444
	6	1 (5%)	3 (4.92%)	0.9999	1.0175

TECNICA ANESTESICA		N, %	N, %	**p. val**	OD
	AGB	18 (94.74%)	14 (23.33%)	<0.001	59.1429
	BED	1 (5.26%)	46 (76.67%)	<0.001	0.0169
	Muerte	10 (50%)	3 (4.92%)	<0.001	19.3333

En relación a la mortalidad, observamos en nuestro estudio un contraste importante en aquellos ingresados en la UCIA con respecto a los que no se ingresaron (50% vs 4.9%, p=<0.001)(Fig.11). En cuanto al género, la mortalidad fue mayor para masculinos(Fig.16). La edad, la somatometría y los días de internamiento fueron significativos(tabla 5). El criterio de ASA fue significativo para cuando es considerado 4 o mayor. La transfusión de plasma fresco congelado o concentrado de plaquetas también aumentó la mortalidad (tabla6). El lactato y Bicarbonato pre transfusión fueron a su vez significativos con valores de 34mg/dl y 15mmol/l respectivamente. El índice de Kirby y el exceso de base no fueron relevantes(tabla7)(Fig.2).

A su vez la mortalidad fue mayor en aquellos con patología de intestino delgado y de tejidos blandos(p=<0.001) en pacientes ingresados a la UCIA(tabla 8)(Fig.13). De acuerdo a la técnica anestésica, los pacientes que recibieron Anestesia General fueron más propensos a morir que aquellos que recibieron bloqueo epidural(p=<0.001) (Fig.10). Además el tratamiento con sulfonilureas aumenta la mortalidad (OD 5.58) en estos pacientes(tabla 6).

Tabla 5. Demografía (Mortalidad)

		UCIA	**Piso**		
		Media, DE	**Media, DE**	**p. val**	**t.test**
EDAD	Años	50.31 ±19.39	54.56 ±12.96	0.323	-0.994
PESO	kg	73.92 ±17.84	71.88 ±16.32	0.685	0.407
TALLA	m	1.61 ±0.09	1.62 ±0.09	0.852	-0.187
IMC	%	28.19 ±5.43	27.52 ±6.33	0.722	0.358
		N, %	N, %	**p. val**	OD
Femenino		6 (46.15%)	29 (42.65%)	0.9999	1.1527

Tabla 6 . Transfusión y Técnica Anestésica (Mortalidad)

		UCIA	Piso		
PG		N, %	N, %	**p. val**	OD
	0	0 (0%)	2 (2.94%)	0.9999	0
	1	3 (23.08%)	14 (20.59%)	0.9999	1.1571
	2	5 (38.46%)	26 (38.24%)	0.9999	1.0096
	3	2 (15.38%)	10 (14.71%)	0.9999	1.0545
	4	1 (7.69%)	6 (8.82%)	0.9999	0.8611
	5	0 (0%)	7 (10.29%)	0.5908	0
	6	1 (7.69%)	3 (4.41%)	0.5105	1.8056
CORTE DE PAQUETES		N, %	N, %	**p. val**	OD
	1 a 2 PG	8 (61.54%)	42 (61.76%)	0.9999	0.9905
	3 o más PG	5 (38.46%)	26 (38.24%)	0.9999	1.0096
TECNICA ANESTESICA		N, %	N, %	**p. val**	OD
	AGB	8 (84.62%)	1 (30.88%)	<0.001	12.3095
	BED	2 (15.38%)	2(66.18%)	0.0013	0.0929
TRATAMIENTO DE LA DIABETES		N, %	N, %	**p. val**	OD
	Sulfonilureas	1 (7.69%)	1 (1.47%)	0.2969	5.5833
	Metformina	5 (38.46%)	25 (36.76%)	0.9999	1.075
	Gliptinas	0 (0%)	0 (0%)	0.9999	—
	Insulina	2 (15.38%)	16 (23.53%)	0.7222	0.5909
	Dieta	1 (7.69%)	0 (0%)	0.1605	—
	Ninguno	3 (23.08%)	5 (7.35%)	0.1129	3.78

Tabla 7. Variables de estudio (Mortalidad)

		UCIA	Piso		
		Media, DE	**Media, DE**	**p. val**	**t.test**
DIAS DE INTERNAMIENTO		9.92 ±6.47	9.21 ±9.45	0.794	0.262
PO2 PRE TRANSF	mmHg	195.46 ±57.04	178.54 ±53.44	0.304	1.035
FIO2	%	96.92 ±7.51	97.65 ±8.13	0.767	-0.298
PAFI		204.83 ±70.32	185 ±60.75	0.296	1.052
LACTATO	mg/dl	34.08 ±20.44	23.36 ±13.83	0.022	2.346
HCO3	mEq/L	15.19 ±6.9	18.73 ±4.95	0.03	-2.211
BEB	mEq/L	-9.58 ±7.18	-7.44 ±4.48	0.162	-1.411
GLICEMIA PRE CX	mg/dl	124.92 ±40.76	158.07 ±64.37	0.078	-1.785
GLICEMIA POST CX	mg/dl	138.38 ±44.56	159.28 ±55.09	0.202	-1.287
HB POST TRANSFUSION	g/dl	10.62 ±0.99	10.78 ±0.97	0.576	-0.561
GLUCOSA AL INGRESO	mg/dl	172.69 ±72.79	230.03 ±127.5	0.121	-1.567
CREATININA AL INGRESO	mg/dl	1.98 ±1.41	1.46 ±1.23	0.176	1.364
TIEMPO ANESTESICO	min	154.23 ±49.41	141.57 ±44.18	0.356	0.929
TIEMPO QUIRURGICO	min	135 ±38.51	123.85 ±38.15	0.338	0.964

Realizamos la prueba de regresión logística a las variables cuantitativas en relación a la muerte y obtuvimos un resultado significativo de predicción de mortalidad con el valor del Lactato (OD 1.048). El área bajo la curva ROC del Lactato como predictor de mortalidad fue de 0.798(Fig.4), con un punto de corte en 30mg/dl, una sensibilidad de 69% y una especificidad de 91%.

Finalmente, analizamos en este estudio la relación entre la cantidad de paquetes globulares transfundidos en el perioperatorio y su efecto sobre los días de internamiento y muerte en los pacientes de nuestra muestra. Encontramos una relación entre el número de paquetes transfundidos y el número de días de internamiento, y observamos que este se extenderá al transfundir al paciente 3 o más paquetes globulares(Fig.7) Al contrario, observamos que la cantidad de paquetes globulares transfundidos no tendrá un mayor efecto sobre la mortalidad en estos pacientes(Fig. 8).

Tabla 8. Antecedentes (Mortalidad)

		UCIA	Piso		
		Media, DE	**Media, DE**	**p. val**	**t.test**
ASA		4.15 ±0.38	3.49 ±0.5	<0.001	4.542
PFC	#bolsas	3.08 ±1.98	1.37 ±1.93	0.005	2.914
C PLAQUETAS	#bolsas	0.62 ±1.04	0.03 ±0.24	<0.001	4.171
HB PRE TRASNF	g/dl	7.82 ±1.28	7.96 ±1.22	0.694	-0.394
CRONICIDAD DE LA DIABETES M.	años	7.2 ± 5.9	12.74 ± 10.1	0.084	-1.752
		N, %	N, %	**p. val**	OD
EPOC		1 (7.69%)	3 (4.41%)	0.5105	1.8056
HTA		3 (23.08%)	19 (27.94%)	0.9999	0.7737
ENF VASCULAR		1 (7.69%)	9 (13.24%)	0.9999	0.5463
CARDIOPATIA		0 (0%)	7 (10.29%)	0.5908	--
FUENTE DE LA SEPSIS		N, %	N, %	**p. val**	OD
Intestino Delgado		9 (69.23%)	3 (4.41%)	<0.001	48.75
Intestino Grueso		1 (7.69%)	6 (8.82%)	0.9999	0.8611
Estomago		0 (0%)	0 (0%)	0.9999	--
Tejidos Blandos		3 (23.08%)	50 (73.53%)	<0.001	0.108
Sistema Urinario		0 (0%)	5 (7.35%)	0.5868	--
Pulmon		0 (0%)	0 (0%)	0.9999	--
Gine		0 (0%)	4 (5.88%)	0.9999	--
FOD		0 (0%)	0 (0%)	0.9999	--

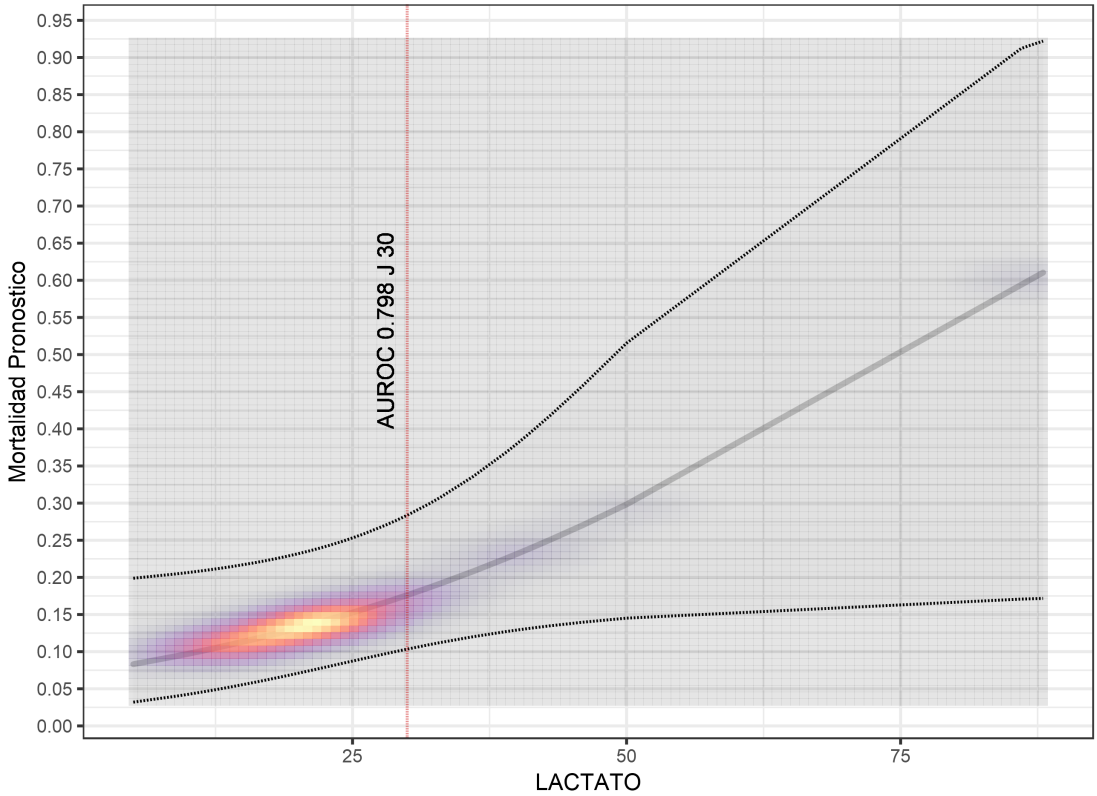

Figura 4. Curva de ROC y Regresión logística de Lactato.(Modelo Pronóstico)

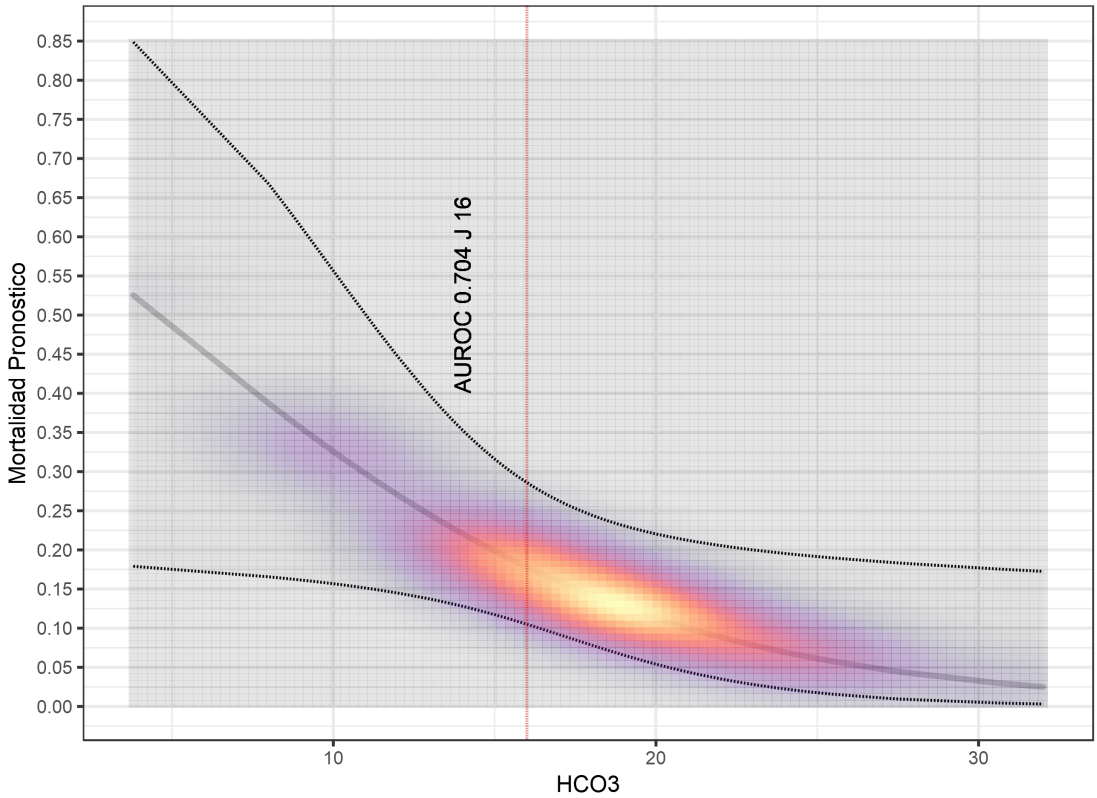

Figura 5. Curva de ROC de Bicarbonato.

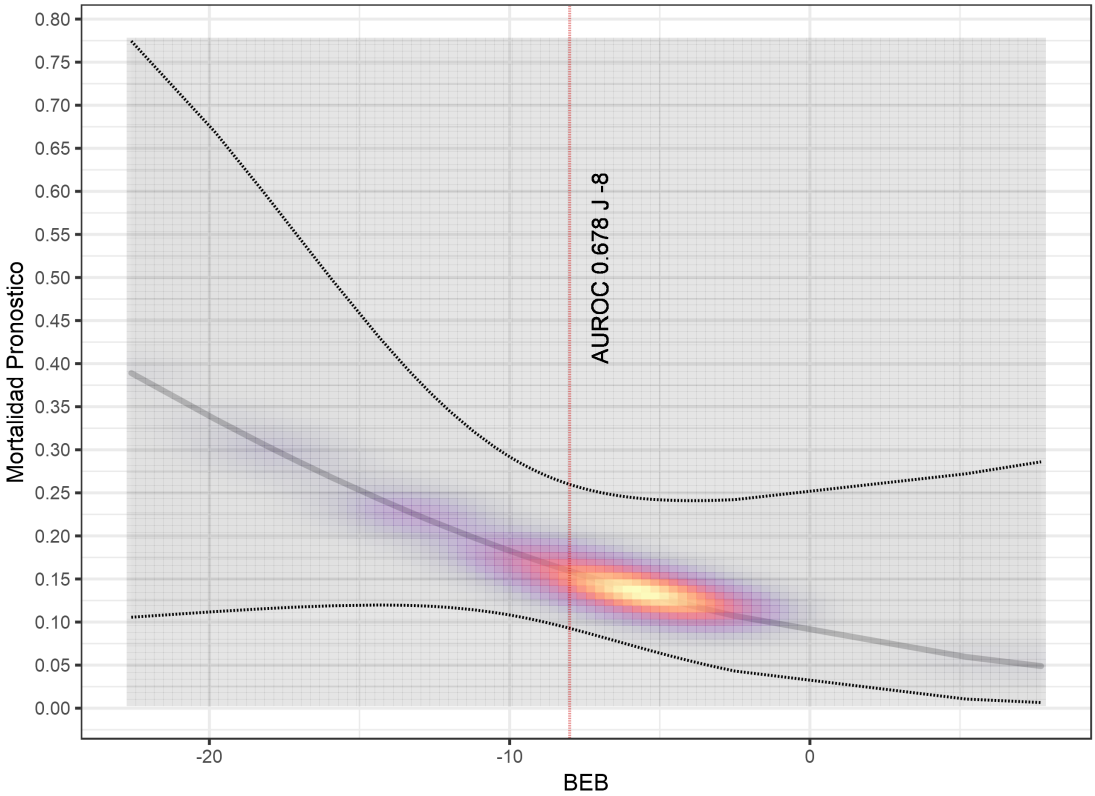

Figura 6. Curva de ROC de Exceso de Base.

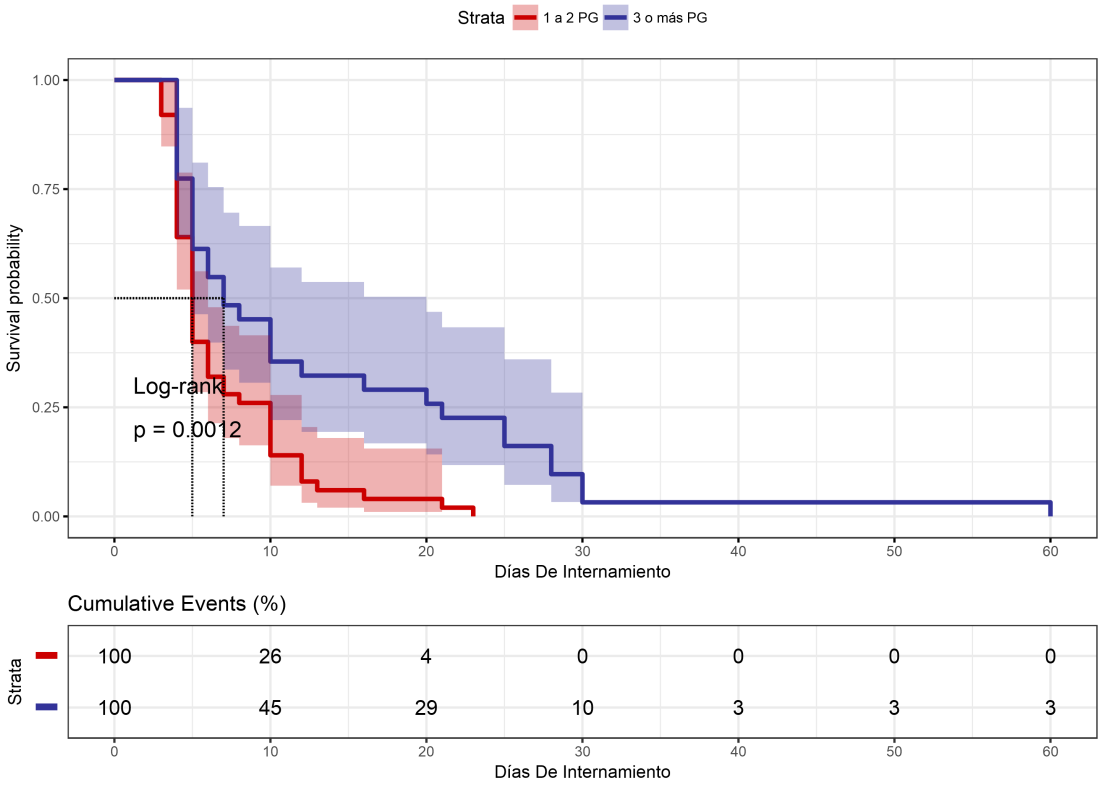

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo a cantidad de Paquetes transfundidos y Días de internamiento.

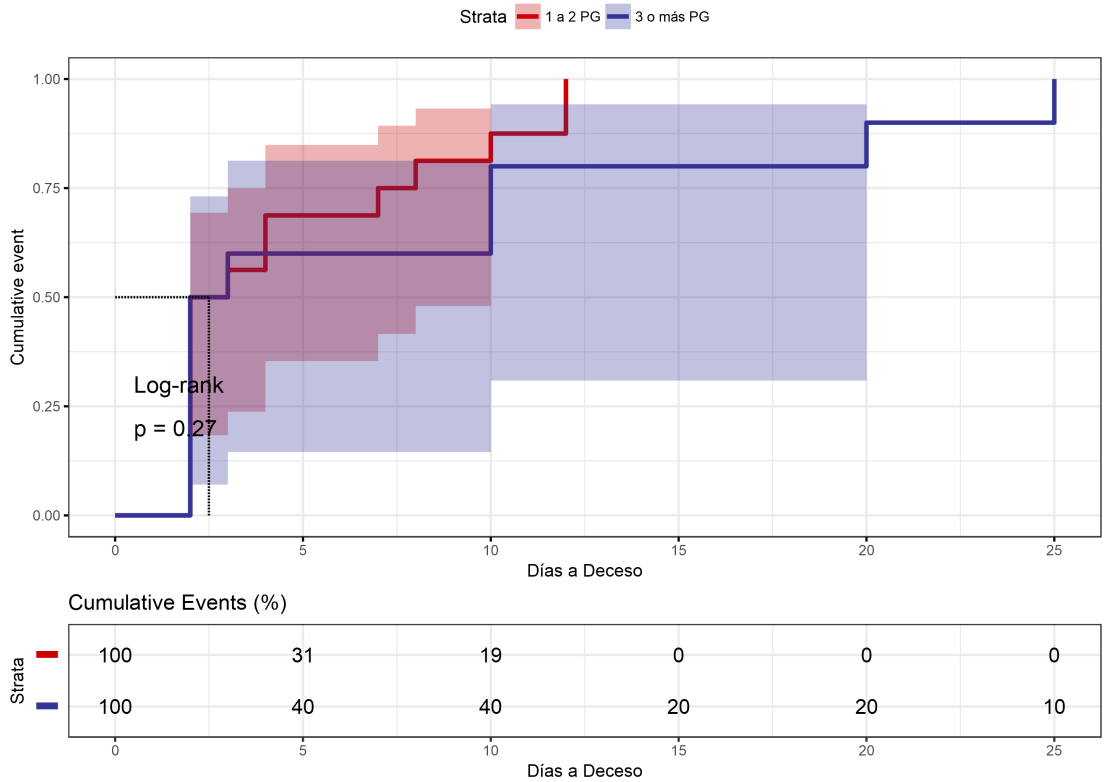

Figura 8. Curva de Nelson Aalen de riesgo acumulado de acuerdo a la cantidad de Paquetes transfundidos y Días hasta el deceso.

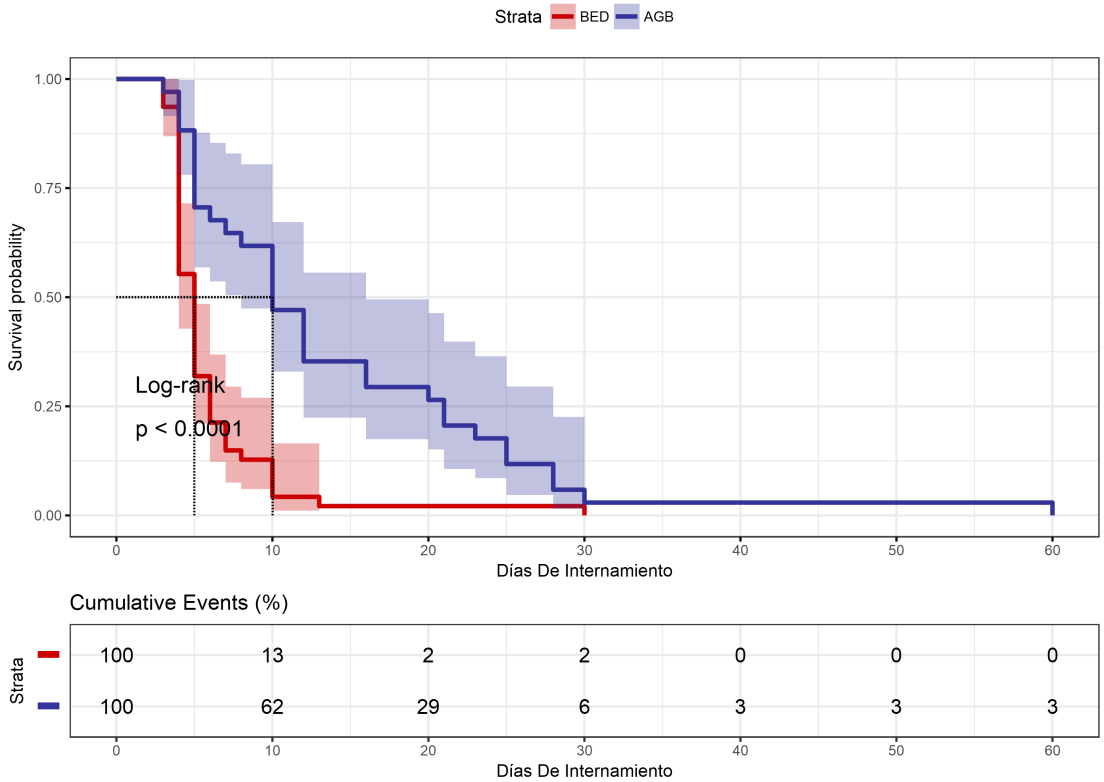

Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo a la Técnica anestésica y Días de internamiento.

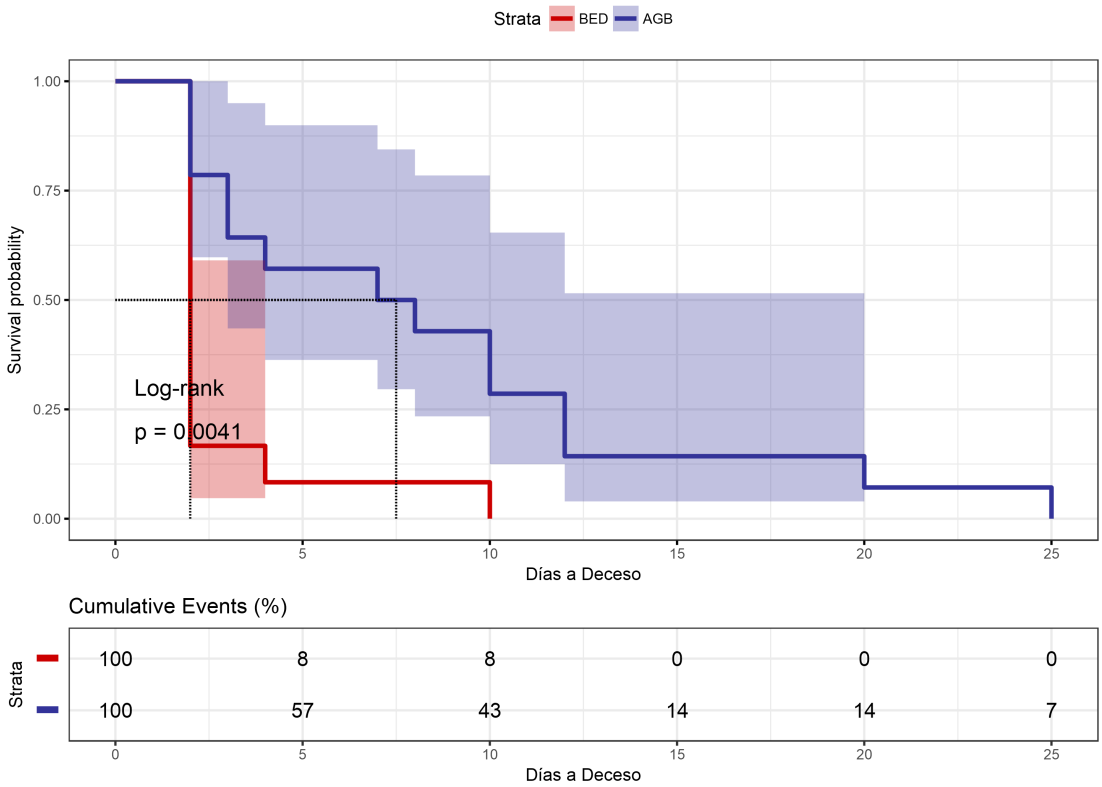

Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo a Técnica

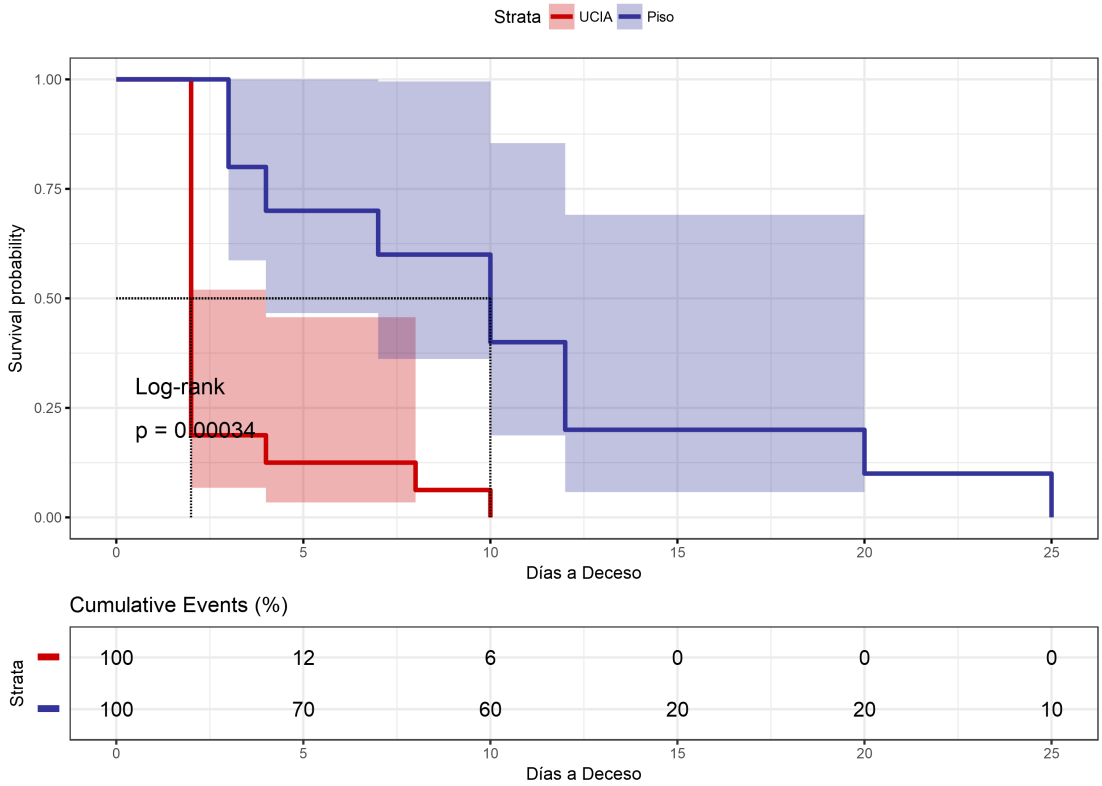

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo a Lugar de ingreso y Días de deceso.

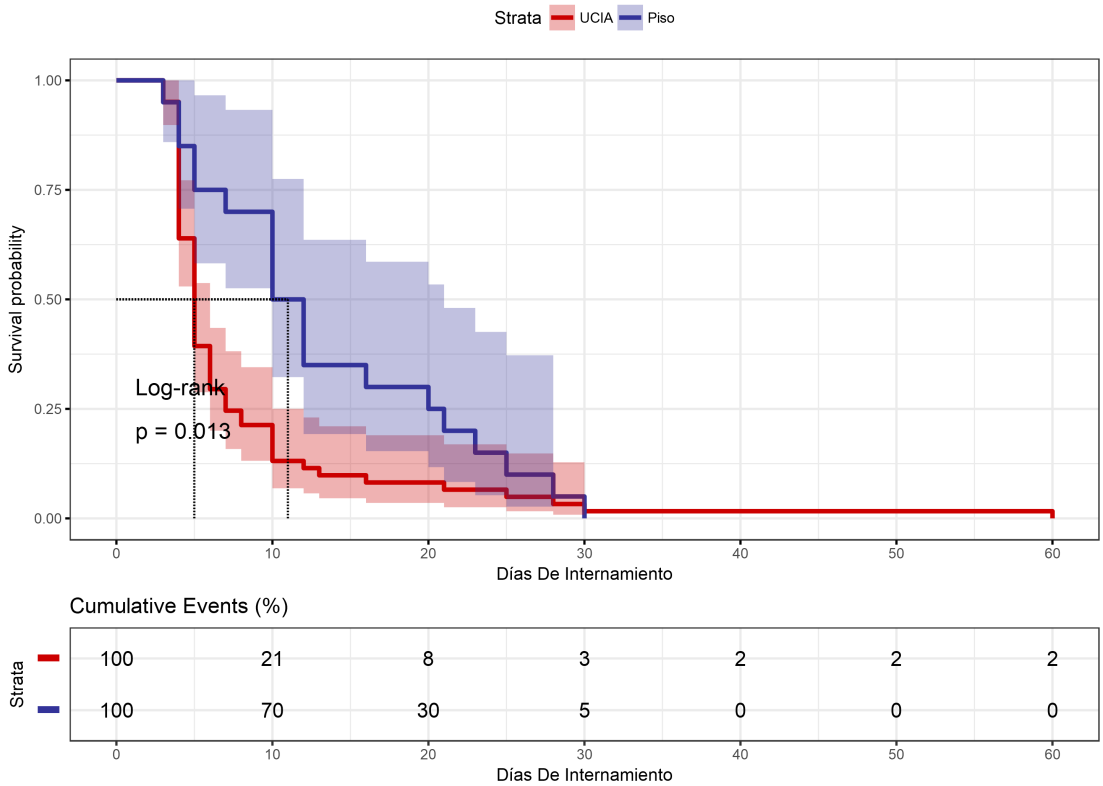

Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo a Lugar de

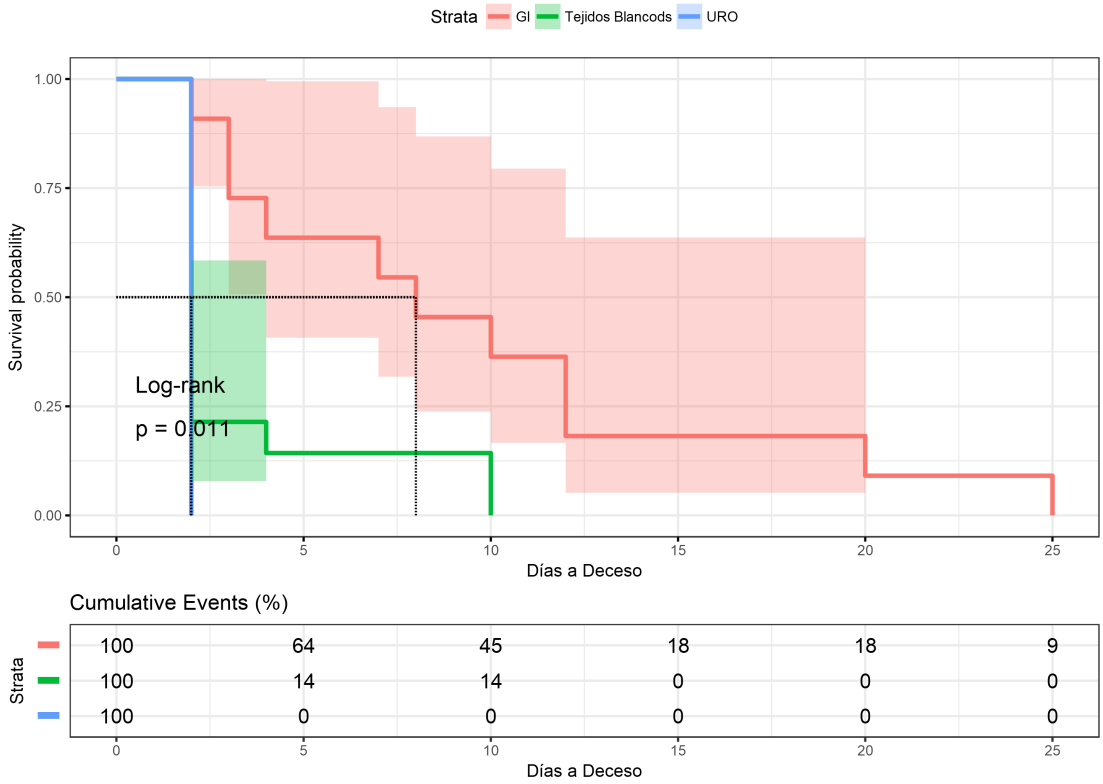

Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo al Tipo de cirugía y Días de deceso.

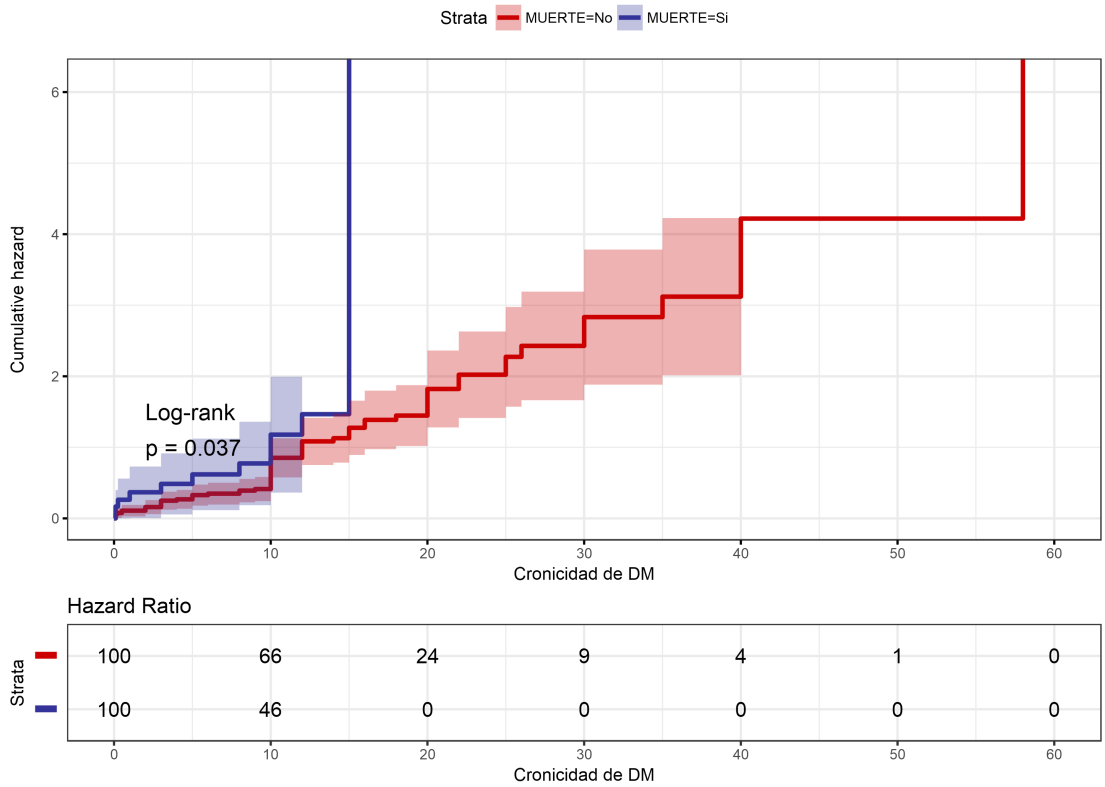

Figura 14. Curva de Nelson Aalen de riesgo acumulado de acuerdo a Mortalidad y Cronicidad de la Diabetes.

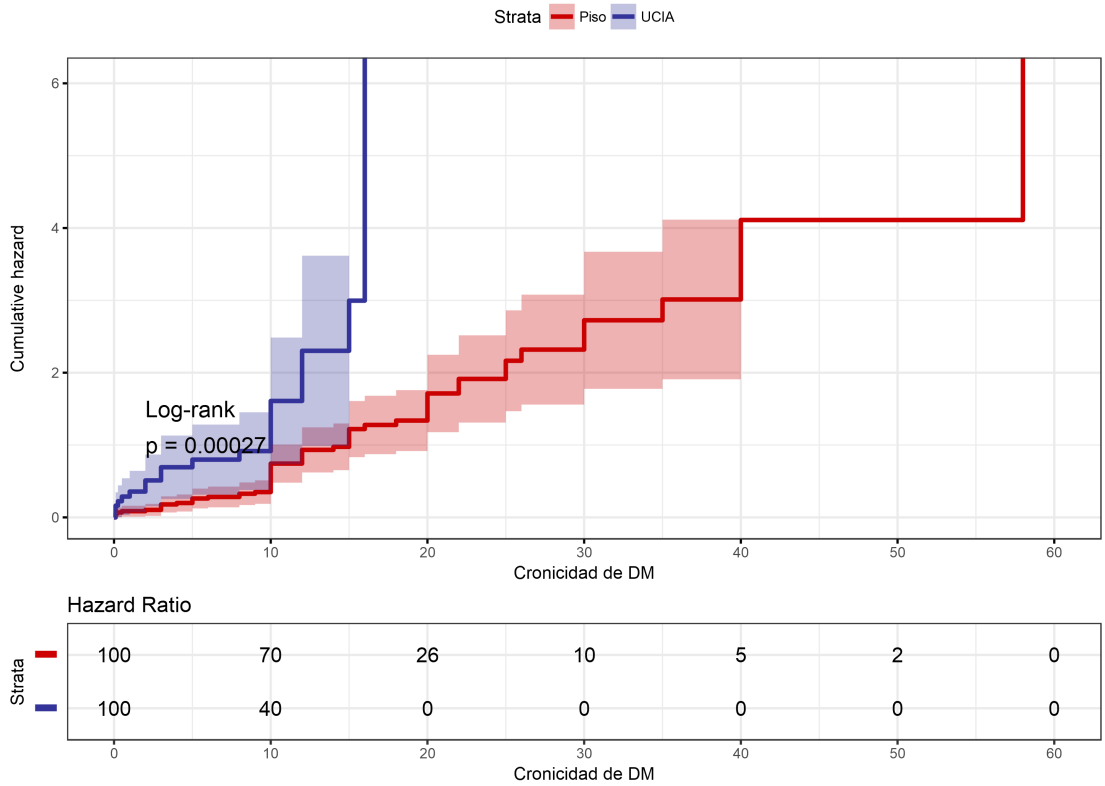

Figura 15. Curva de Nelson Aalen de riesgo acumulado de acuerdo a Lugar de Ingreso y Cronicidad de la Diabetes.

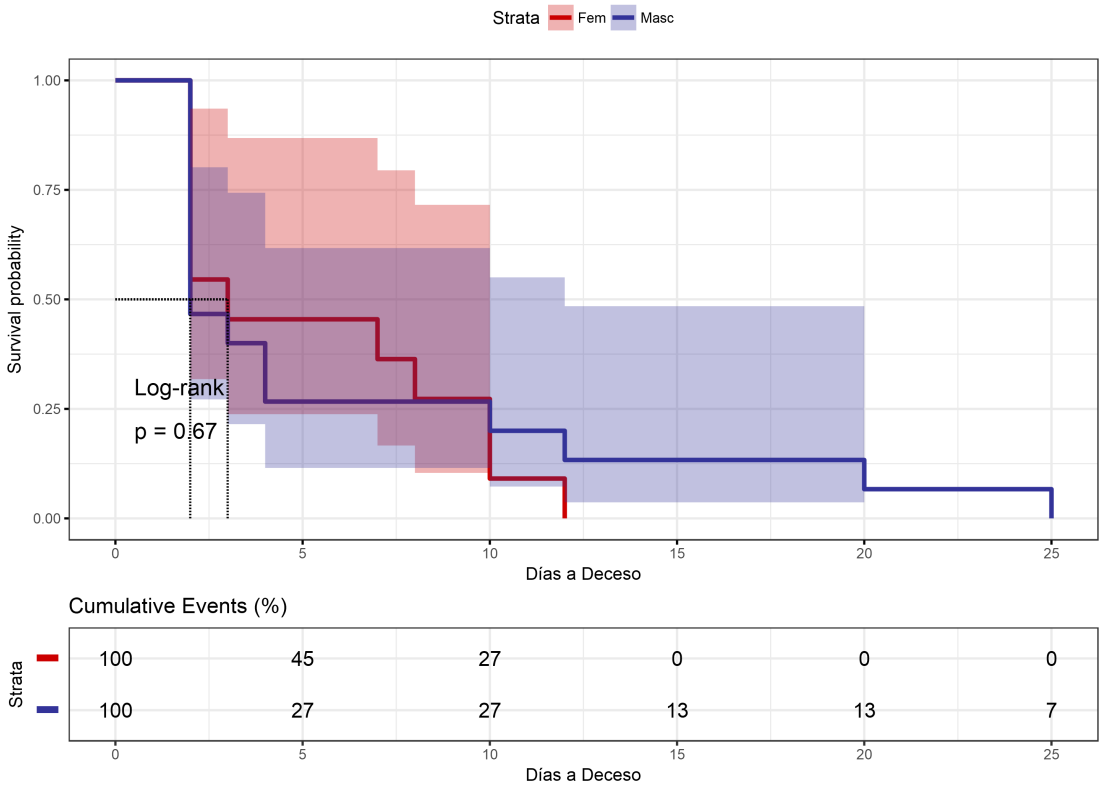

Figura 16. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida de acuerdo al Genero y Días al deceso.

11. DISCUSION

A pesar de que en estudios previos se ha sugerido que la diabetes mellitus, especialmente la hiperglicemia reduce el desempeño de los neutrófilos polimorfonucleares, la influencia en la regulación de citocinas y la activación celular endotelial, resultando una respuesta inadecuada del huésped a la infección[33], aún no está claro si la diabetes es un factor de riesgo para mortalidad en choque séptico[9]. En general se sabe que el paciente diabético está más propenso a la infección[34].

Por otro lado se han reportado tasas de mortalidad más altas para pacientes diabéticos, mientras que en otras no se encontró relación alguna[35] o incluso algunos otros encontraron factores protectores durante la sepsis[36]. De los mecanismos protectores de la diabetes se han discutido los efectos antiinflamatorios de la insulina[19], prevención de lesión aguda de pulmón, adaptación al estrés oxidativo y la mejora nutricional en aquellos con obesidad y diabetes[37].

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que el ingreso a la UCIA de pacientes quirúrgicos, con diabetes mellitus, que fueron transfundidos durante el perioperatorio tienen mayor riesgo de mortalidad, 50% en comparación a la literatura 31.4%. Sin embargo se encontró mortalidad similar (4.9% vs 4.1%) en aquellos pacientes que no ingresaron a cuidados intensivos[38, 39]. La morbilidad no fue significativa entre ambos grupos.

En el análisis de nuestra muestra encontramos que el valor de lactato al ingreso en pacientes diabéticos en choque séptico es predictor de mortalidad cuando el valor de este se encuentra en 30mg/dl o más. Esto no está relacionado directamente con la terapéutica de productos sanguíneos, se asocia directamente al estado de choque y sepsis. Todos los sobrevivientes obtuvieron valores de lactato menores. Estos resultados son similares a los de la literatura donde se han estudiado poblaciones heterogéneas en choque séptico y se han encontrado que los valores iniciales de lactato son mayores en aquellos no sobrevivientes[40 41]. Interesantemente se ha demostrado que los pacientes sépticos con hiperlactatemia después de 24 horas de resucitación con líquidos tienen una producción de lactato igual a la inicial pero presentan un aclaramiento de lactato menor que en aquellos pacientes sépticos con niveles de lactato normales al ingreso. Este hecho pone en duda que la hiperlactatemia sea un indicador del metabolismo anaerobio y su sobreproducción, si no más bien es una falla en el aclaramiento del lactato durante la sepsis que permite que la hiperlactatemia persista[42].

También analizamos los diferentes tratamientos para Diabetes Mellitus(metformina sola y combinada, sulfonilureas, tiazolidinedionas e insulina) sin embargo no se observaron diferencias significativas para morbilidad pero el tratamiento con sulfonilureas si fue predictivo para mortalidad. Se han hecho otros estudios para observar la relación del tratamiento de metformina con la hiperlactatemia, esto podría en ciertos casos afectar el valor inicial de lactato en pacientes con sepsis ya que produce una acidosis láctica al inhibir la piruvato deshidrogenasa promoviendo la respiración celular anaerobia[43]. No fue así en nuestro caso.

En nuestro hospital solo 24.39% de pacientes con choque séptico fue admitido a la unidad de cuidados intensivos mientras el 75.6% fue ingresada a estancia hospitalaria general. Observamos que al igual que en otros estudios el grupo de pacientes ingresados a UCIA tuvo una media de edad menor que aquellos que no ingresaron, probablemente debido a los criterios de ingreso de la UCIA(pronostico),la severidad de la patología en pacientes mas jóvenes, y la capacidad del lugar. En la literatura se habla de admisiones de hasta el 50% de pacientes con choque séptico a la UCIA y que su ingreso temprano aumenta la sobrevida a los 28 días[44]. Aquellos pacientes que no ingresaron a la UCIA son de edad mayor y tienen un peor pronóstico por presentar mayores comorbilidades.

En lo relacionado a la transfusión de paquetes globulares en nuestro estudio encontramos que el número de días de internamiento se va a extender después de la transfusión de 3 o más paquetes globulares. Sin embargo la mortalidad no se verá afectada por la cantidad de paquetes transfundidos. Esto explica que si el pronóstico de un paciente es reservado, el transfundirlo no aumentara su supervivencia. Estos hallazgos no concuerdan con otros estudios donde se observa un aumento dosis dependiente de la mortalidad incluso al transfundir de una a dos unidades de sangre[45 ,46]. También se ha discutido que aquellos pacientes que mueren a los 30 días posterior a una transfusión masiva generalmente son de edad mayores, tienen problemas vasculares, tienen tiempos de coagulación prolongados, son ASA III o mayor, presentan sepsis, son más propensos a sangrados intraoperatorios, lo que los hace más propensos a ser transfundidos y requerir más paquetes globulares[47].

Otro dato importante para este estudio era conocer si el umbral de hemoglobina para transfusión ya sea bajo de 7g/dl o alto en 9g/dl era factor de riesgo para este tipo de pacientes. Sin embargo esta variable no fue significativa para morbilidad ni mortalidad. La media de hemoglobina pre-transfusión fue de 7.93g/dl. En un estudio previo se analizó la transfusión liberal vs la transfusión restrictiva donde concluyeron

que la transfusión liberal reducía la mortalidad y que en pacientes críticamente enfermos no se encontró diferencia en las tasas de mortalidad entre una u otra estrategia terapéutica[25], esto contradice la idea de que la transfusión restrictiva tiene menos morbilidad[27].

Se deben de considerar varias limitaciones al interpretar este estudio. Primero es un análisis observacional cuyos resultados presentan una asociación y no necesariamente una causa. Segundo la población es tan específica que el rastreo de datos es difícil. Tercero que estos datos son de un solo centro que maneja una población con variables especificas lo que pudo haber influido en los resultados.

12. CONCLUSION

Aunque la Diabetes Mellitus es un factor de riesgo para sepsis, una vez establecido el resultado del choque séptico, este no es influenciado por la diabetes. El resultado si será modificado si el lactato inicial está en 30mg/dl o más ya que este valor es predictor de mortalidad. En el caso de los pacientes transfundidos de manera restrictiva vs aquellos transfundidos de manera liberal no encontramos diferencia entre los dos grupos con respecto a la mortalidad, pero la cantidad de 3 o más paquetes globulares transfundidos esta relacionado con un tiempo de internamiento mayor.

13. CRONOGRAMA

Desarrollo	**NOV 2016 - MAR 2017**
Elaboración del Documento Recolección Bibliográfica	
Aprobación	**MAR - MAYO 2017**
Sometimiento a comité de Ética	
Ejecución	**MAYO - JUL 2017***
Recolección de Datos	
Análisis	**AGO- SEP 2017***

Presentación de Resultado Discusión de escrito y Edición	
Publicación	**OCT 2017***
Contacto con la revista Actualización Bibliográfica	

*Fechas probables

14. DIAGRAMA DE FLUJO.

Ingreso al estudio

Búsqueda de pacientes en registros de quirófano.

Conseguir permiso para búsqueda de expedientes en archivo del hospital.

Muestra

Recolección de datos en archivo clínico.

Estudio

Inclusion, exclusion y eliminación de pacientes.

Análisis

Procesamiento de datos

Conclusión de la investigación

Discusión con asesor clínico

Exposición de resultados.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Mervyn S, Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine UCLLUK, Clifford SD, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(16):1496-506. doi: 10.1056/NEJMoa1404380
3. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, et al. SIRS, qSOFA and organ dysfunction: insights from a prospective database of emergency department patients with infection. *Chest* 2016 doi: 10.1016/j.chest.2016.10.05710.1016/j.chest.2016.10.057. [published Online First: 11/24]
4. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1629-38. doi: 10.1056/NEJMoa1415236
5. Shankar-Hari M, Division of Asthma A, and Lung Biology, King's College London, London, United Kingdom, Department of Critical Care Medicine GsaSTNFT, London SE17EH, United Kingdom, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):775-87. doi: 10.1001/jama.2016.0289
6. Yende Ma. Understanding the complex host response in sepsis. *CRITICAL CARE* 2016(20):321. doi: 10.1186/s13054-016-1494-z
7. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625 [published Online First: 2009/03/26]
8. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41(3):281-8. doi: 10.1086/431587 [published Online First: 2005/07/12]
9. Schuetz P, Yano K, Sorasaki M, et al. Influence of diabetes on endothelial cell response during sepsis. *Diabetologia* 2011;54(5):996-1003. doi: 10.1007/s00125-011-2059-y
10. van Vught LA, Scicluna BP, Hoogendijk AJ, et al. Association of diabetes and diabetes treatment with the host response in critically ill sepsis patients. *Crit Care* 2016;20(1):252. doi: 10.1186/s13054-016-1429-8 [published Online First: 08/09]
11. Li S, Rong H, Guo Q, et al. Serum procalcitonin levels distinguish Gram-negative bacterial sepsis from Gram-positive bacterial and fungal sepsis. J Res Med Sci2016.
12. Tang H, Huang T, Jing J, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009;37(6):497-507. doi: 10.1007/s15010-009-9034-2 [published Online First: 2009/10/15]
13. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Man... : Critical Care Medicine. 2017 doi: 10.1097/CCM.0000000000002255
14. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(15):1381-91. doi: 10.1056/NEJMoa1406617

15. Barochia AV, Cui X, Eichacker PQ. The Surviving Sepsis Campaign's Revised Sepsis Bundles. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15(5):385-93. doi: 10.1007/s11908-013-0351-3 10.1007/s11908-013-0351-3. [published Online First: 08/31]
16. Lu N-F, Zheng R-Q, Lin H, et al. Improved sepsis bundles in the treatment of septic shock: a prospective clinical study. *The American Journal Of Emergency Medicine* 2015;33(8):1045-49. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.031
17. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, et al. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016 doi: 10.1007/s00134-016-4558-2 [published Online First: 10/01]
18. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blumer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 2008;112(1):82-9. doi: 10.1182/blood-2007-11-121723 [published Online First: 2008/03/05]
19. Koh G, Peacock SJ, van der Poll T, et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis2012:379-88.
20. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2016.
21. Shih CJ, Wu YL, Chao PW, et al. Association between Use of Oral Anti-Diabetic Drugs and the Risk of Sepsis: A Nested Case-Control Study. *Sci Rep* 2015;5 doi: 10.1038/srep15260
22. Koh GC, Maude RR, Schreiber MF, et al. Glyburide is anti-inflammatory and associated with reduced mortality in melioidosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52(6):717-25. doi: 10.1093/cid/ciq192 [published Online First: 2011/02/05]
23. Hare GM. Tolerance of anemia: understanding the adaptive physiological mechanisms which promote survival. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis 2014;50(1):10-2. doi: 10.1016/j.transci.2013.12.005 [published Online First: 2014/01/18]
24. Damiani E, Adrario E, Luchetti MM, et al. Plasma free hemoglobin and microcirculatory response to fresh or old blood transfusions in sepsis. *PLoS One* 2015;10(5):e0122655. doi: 10.1371/journal.pone.0122655
25. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2015;115(4):511-9. doi: 10.1093/bja/aev317
26. Rygård SL, Holst LB, Wetterslev J, et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Medicine* 2016;42(11):1685-84. doi: 10.1007/s00134-016-4437-x
27. Carson JL, Carless PA, Hébert PC. Outcomes Using Lower vs Higher Hemoglobin Thresholds for Red Blood Cell Transfusion.pdf. *JAMA* 2013;309(1):83. doi: 10.1001/jama.2012.50429
28. Carson JL, Sieber F, Cook DR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9974):1183-9. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62286-8

29. Practice Guidelines for Perioperative Blood ManagementAn Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2016;122(2):241-75. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463
30. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012;119(7):1757-67. doi: 10.1182/blood-2011-08-370932
31. SADAKA. Red Blood Cell Transfusion in Sepsis A Review. *J Blood Disord Transfus* 2012 doi: 10.4172/2155-9864.S4-001
32. Vincent JL SY, Sprung C, Harboe S, Damas P 2008,. Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the sepsis occurrence in acutely Ill patients study. *Anesthesiology* 2008:108: 31-39. doi: doi: 10.1097/01.0000296070.75956.40.
33. Delamaire M, Centre Régional de Transfusion Sanguine RF, Centre Régional de Transfusion Sanguine rPJGRF, et al. Impaired Leucocyte Functions in Diabetic Patients. *Diabetic Medicine* 2017;14(1):29-34. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V
34. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes care* 2003;26(2):510-3. [published Online First: 2003/01/28]
35. Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38(2):539-45. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c02726 [published Online First: 2009/10/24]
36. Chang CW, Kok VC, Tseng TC, et al. Diabetic patients with severe sepsis admitted to intensive care unit do not fare worse than non-diabetic patients: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2012;7(12):e50729. doi: 10.1371/journal.pone.0050729 [published Online First: 2012/12/14]
37. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care* 2017;21(1):36. doi: 10.1186/s13054-017-1615-3 [published Online First: 2017/02/23]
38. Schuetz P, Jones AE, Howell MD, et al. Diabetes Is Not Associated With Increased Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Medicine* 2011;58(5):438-44. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.03.052
39. Siegelaar SE, Hickmann M, Hoekstra JB, et al. The effect of diabetes on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(5):R205. doi: 10.1186/cc10440 [published Online First: 2011/09/15]
40. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31(8):1066-71. doi: 10.1007/s00134-005-2688-z [published Online First: 2005/06/24]
41. Bou Chebl R, El Khuri C, Shami A, et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2017;25(1):69. doi: 10.1186/s13049-017-0415-8 [published Online First: 2017/07/15]

Medico Cirujano y Partero 2012-2014

SSA Centro Medico Rural Agualeguas, NL.
Consultorio particular en Apodaca, NL.

Técnico Laboratorista Clínico 2003-2004

Laboratorio Central de Hospital General Dr. Alfredo Pumarejo, H. Matamoros, TAM.

EDUCACIÓN

CENTRO DE BACHILLERATO TECNOLÓGICO Y DE SERVICIOS 189

Técnico Laboratorista Clínico 2001-2004

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

Medico Cirujano y Partero 2004-2011.
Miembro del grupo de investigación y prevención de VIH en el departamento de infectología del Hospital Universitario.
Miembro del grupo de prevención de enfermedad vascular cerebral, GECEN.

INSTITUTO TECNOLOGICO DE ESTUDIOS SUPERIORES DE MONTERREY

Especialidad en Anestesiología 2014-2018(en curso)
Rotaciones Clínicas: (4 meses) Medicina del Dolor, Terapia Intensiva y Cardiología en Hospital de la Universidad de Juntendo, Tokio, Japón.
Cuidados Paliativos en UMAE IMSS 25, Monterrey, NL.

HABILIDADES Y DIPLOMADOS

Curso de valoración y manejo de via aérea difícil.
ACLS (Advance Cardiovascular Life support)
PCLS (Pediatric Advance Life support)

IDIOMAS: Español(lengua materna), Inglés(TOEFL), Alemán(ZD B2)

REFERENCIAS

Dr. Jerónimo Vázquez Uribe
jeronimo.vazquez@gmail.com
Dr. Julio Chora Guardado
81-1555-6127

16.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

	Paciente #		1	2	3
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.	EDAD	Años			
	GEN	F/M			
	PESO	Kg			
	TALL	M			
	IMC	Kg/m²			
	EDAD	Años			
	GEN	F/M			
	PESO	Kg			
	TALL	M			
	IMC	Kg/m131			
	EDAD	Años			
	GEN	F/M			
	PESO	Kg			
	TALL	M			
	IMC	Kg/m132			
	EDAD	Años			
	GEN	F/M			
	TPRO				
	ANE				
	QX				
	COMP				
	DIA	N. de Dias			
	UCI				
	DTRAS	N. de Dias			
	MORT				
	DIAMORT	N. de Dias			
	Hb	g/dl			
	PO2	mmHg			
	FIO2	%			
	LAC	mmHg			