

OPINION DEL TUTOR

La resistencia bacteriana es un problema global de salud pública con implicaciones de pronóstico en los pacientes cursando con infecciones por dichos microorganismos. Por otro lado, es bien conocido la magnitud de la afectación de la población mundial por la diabetes. Ambos problemas no son ajenos a Nicaragua en donde la tasa de diabetes en la población es alta y que muchos de los pacientes evolucionan con complicaciones por pie diabético infectado. A este panorama de complicación se suma el perfil microbiológico de patógenos resistentes a antibióticos.

El presente estudio realizado por el Dr. Kevin Sandoval es, hasta nuestro conocimiento, uno de los primeros –si no acaso el primero- que investiga la relación entre pie diabético y la infección por organismos resistentes. De manera acertada el Dr. Sandoval estima la prevalencia de las bacterias más importantes desde la perspectiva de resistencia, y establece factores asociados a la participación de estos gérmenes. Hay que destacar que incluso logra relacionar la presencia de dichas bacterias con pronóstico.

Por lo antes expresado presento con orgullo el trabajo “Factores de riesgo asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético” dado su alta calidad con que se realizó en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.

Dr. Guillermo Porras Cortés

Tutor

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

TÍTULO:

**Factores de riesgos asociados a infección por bacterias resistentes
en pacientes con pie diabético.**

Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.

enero 2019 – marzo 2020.

Autor:

- **Dr. Kevin Ariel Sandoval Rojas.**

Tutor Científico y metodológico:

- **Dr. Guillermo Porras Cortés.**

Especialista en Medicina Interna e Infectología

Epidemiología Clínica

Managua, marzo de 2021

INDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTO	4
GLOSARIO	5
RESUMEN	6
I. INTRODUCCIÓN	7
II. ANTECEDENTES	9
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
V. OBJETIVOS	14
V.I OBJETIVO GENERAL:	14
V.II OBJETIVOS ESPECIFICOS:	14
VI. MARCO TEORICO	15
VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN	21
VIII. DISEÑO METODOLOGICO	22
IX. RESULTADOS	28
X. DISCUSIÓN	32
XI. CONCLUSIONES	37
XII. RECOMENDACIONES	38
XIII. BIBLIOGRAFÍA	39
XIV. ANEXOS	42

DEDICATORIA

Dedico este trabajo investigativo, en primer lugar, a Dios, quien me brindó sabiduría para finalizarlo y, poder optar al título de especialista en **Medicina interna**; por mantenerme firme ante todas las adversidades que se han presentado.

A mi esposa, **Mélida Rizo Sánchez** quien ha sido pilar fundamental a todo lo largo de mi formación académica y personal.

A mis Padres y suegros, quienes estuvieron día a día conmigo, ofreciéndome su apoyo incondicional a lo largo de mi carrera y en los momentos más difíciles, así mismo, dedico esta investigación a todos los Docentes que de alguna u otra forma fueron parte de mi formación tanto como médico y persona.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios, quien me brindó el conocimiento, paciencia y fe para culminar con éxito esta investigación científica, así también por asentar en mi camino, a personas que me apoyaron incondicionalmente, durante la elaboración de este estudio.

A todos mis docentes que me formaron en esta especialidad, haciendo mención especialmente a mi maestro **Dr. Guillermo Porras Cortés**, por su ardua dedicación en pro del mejoramiento y perfección de esta investigación, así como los conocimientos compartidos durante todo el proceso de elaboración del estudio y formación académica, los que me servirán para futuras investigaciones y desempeño laboral.

GLOSARIO

ODR: Organismo drogo resistente

ONDR: Organismo no drogo resistente

OMDR: Organismo Multidrogo resistente

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina

IPD: Infección de pie diabético

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

ERV: Enterococcus resistente a vancomicina

HbA1c: Glicohemoglobina A1c

RB: Resistencia bacteriana

EAP: Enfermedad arterial periférica

PCR: Proteína C reactiva

LRINEC: Indicador de riesgo de laboratorio para fascitis necrotizante

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético, hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, durante enero 2019 a marzo 2020.

Diseño metodológico: Estudio de tipo analítico, casos y controles, de cohorte transversal; estableciéndose como casos aquellos pacientes con pie diabético infectado por organismos drogo resistentes y los controles pacientes con pie diabético infectado en donde el cultivo no demostró resistencia antimicrobiana. Muestra constituida por 61 pacientes. Las muestras de cultivo consistieron en tejidos que se obtuvieron después de desbridar la zona afectada realizando posteriormente su procesamiento en laboratorio de bacteriología.

Resultados: De 61 pacientes, se aislaron 76 bacterias. De manera global *S. aureus* fue la bacteria más identificada (17.1%) de los cuales 76.9% eran MRSA. De los Gram negativos, *Escherichia coli* representó 13.1% del total de microorganismos identificados. De lo Gram negativos, el 71% eran ODR. En cuanto al perfil de resistencia bacteriana se encontró que el 58% de gérmenes Gram negativos eran resistentes a quinolonas. La prevalencia de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido fue de 40%, seguido de la resistencia a carbapenémicos la cual se estableció en 12%. La proporción encontrada con respecto a organismos multidrogo resistente (OMDR) fue de 24%. Al hacer un análisis de riesgo, el uso de antibiótico previo se asoció con la presencia de ODR (RM:4.28; IC95%: 1.31-13.98). Tener una infección por ODR se asoció con mayor probabilidad de amputación menor (RM:6.84; IC95%: 1.39-33.5). La infección por ONDR demostró una asociación con la probabilidad de curación (RM:0.14; IC95%:0.04-0.48).

Conclusión: Entre los microorganismos resistentes, las bacterias Gram negativas resistente a quinolonas y productores de Beta-lactamasas fueron los más frecuentes. El uso previo de antibióticos condiciona infección por ODR.

Palabras claves: Organismo drogo-resistente (ODR), organismo multidrogo resistente (OMDR), organismo no drogo resistente (ONDR), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones graves del pie diabético son una de las principales causas de hospitalización en los sujetos afectados con dicha enfermedad, y con frecuencia conducen a la amputación menor o mayor del miembro pélvico, lo que en ocasiones incluso arriesga la vida del paciente. Habitualmente, estas infecciones se desarrollan a partir de úlceras crónicas que se asocian a repetidos ciclos de tratamiento antibiótico y hospitalización. ⁽¹⁾

Las infecciones del pie diabético (IPD) son en su mayoría polimicrobianas, usualmente involucrando bacterias Gram positivas, Gram negativas e incluso anaerobios. La microbiología es cambiante entre diferentes estudios. Con frecuencia sobresalen como agentes etiológicos los Gram positivos, y entre ellos el *Staphylococcus aureus* como el principal patógeno. Otros estudios han notificado un predominio de aerobios Gram negativos. ⁽²⁾

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia y la prevalencia de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Otros microorganismos también expresan resistencia por diversos mecanismos en donde sobresalen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV), y Gram negativos resistentes a carbapenémicos. Algunas bacterias poseen más de un mecanismo de resistencia y suelen denominarse multidrogo resistentes (OMDR). Las infecciones por estos microorganismos pueden aumentar la estancia intrahospitalaria, el costo del manejo y la morbimortalidad. Es importante el diagnóstico microbiológico lo más temprano posible para dirigir una terapia antimicrobiana apropiada para evitar futuras complicaciones. ⁽³⁾

Por lo tanto, el conocimiento de la prevalencia de estos microorganismos en este marco clínico puede ayudar a la toma de decisiones en la selección del tratamiento antibiótico empírico más adecuado mientras se obtiene el resultado definitivo de cultivo y antibiograma.

El presente trabajo procuró determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético, hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz en el período comprendido de enero 2019 a marzo 2020. Esto permitió caracterizar aquellos pacientes con una mayor probabilidad de participación de bacterias resistentes en su proceso infeccioso, lo cual a su vez tendrá implicaciones para la instauración de la terapia antimicrobiana precozmente oportuna.

II. ANTECEDENTES

El pie diabético comprende una combinación de ulceración, infección y gangrena en diferentes grados. Es una de las complicaciones relativamente frecuente, más incapacitante, costosa para pacientes y sistemas de salud, y eventualmente difícil de tratar en aquellas personas con diabetes mellitus (DM) tipo 2. ⁽⁴⁾

En la era actual de resistencia a antimicrobianos el manejo y el pronóstico de los pacientes con pie diabético se ha dificultado. Esto es observable a nivel mundial y especialmente en áreas geográficas e instituciones donde no hay una regulación o control apropiado del uso de antimicrobianos como es el caso de Nicaragua. ⁽⁵⁾

El conocimiento de la microbiología participando en este tipo de infección, así como su patrón de sensibilidad a antibióticos es primordial para tratar de tener un mejor chance de éxito terapéutico. Usualmente la decisión inicial de tratamiento es tomada sin tener en ese momento un cultivo con antibiograma por lo que una manera de abordar al paciente y prescribir la terapia antibiótica puede basarse en la identificación de algunos factores que pueden asociarse con la probabilidad de que haya participación de bacterias resistentes, justificando así el uso de medicamentos con amplia cobertura que incluya este tipo de patógenos. ⁽⁵⁾

En Nicaragua, en el 2013, Porras y colaboradores, lograron establecer en una pequeña cohorte de pacientes la frecuencia de Gram negativos (*E. coli* y *K. pneumoniae*) productoras de BLEE, con una proporción de 44.4% y 70.0% respectivamente. Interesantemente logran establecer una asociación de glicohemoglobina A1c (HbA1c) elevada (media de 9.8%) con la presencia de *K. pneumoniae* BLEE positivo. La proporción de MRSA en este estudio fue de 20.6%. ⁽⁶⁾

Otro estudio nacional publicado en 2016 y realizado en tres hospitales de la ciudad de Managua reportó un predominio importante de bacterias Gram negativas en la infección del pie diabético (91.3%).

Un poco más de la mitad de los patógenos identificados fueron OMDR. Algunos factores fueron asociados con la presencia de este tipo de bacterias, entre otros se mencionan osteomielitis, y el tamaño de la úlcera. ⁽³⁾

La literatura científica a nivel internacional sobre el tema es abundante. Algunos estudios son destacables como los de Shanmugamp Martínez, Ji, Banu, y Miyan, quienes ponen en evidencia la relevancia de las bacterias resistentes, así como de OMDR en la infección del pie diabético. ^(7, 8, 9, 10). El MRSA y las *Enterobacteriaceae* BLEE positivo o resistentes a carbapenémicos constituyen en la actualidad un serio problema para los clínicos. ⁽¹¹⁾

Martínez-Gómez y colaboradores reafirmaron, así como otros estudios, que los patógenos más frecuentemente involucrados en pie diabético fueron Gram positivos, siendo el de mayor prevalencia el *S. aureus*. La proporción de MRSA en este estudio fue de 12%. ⁽¹⁾

En la India, en una pequeña cohorte se encontró que la mayor frecuencia de infecciones en pacientes con pie diabético fue por bacilos Gram negativo, de los cuales el 37.5% eran productores de BLEE y el 31% respectivamente presentaban resistencia a carbapenémicos. ⁷ Por otra parte, Un estudio reciente reconoció que las infecciones en pie diabético suelen ser polimicrobianas (más de la mitad); estableciéndose que las infecciones por MRSA fueron prevalentes en un cuarto de las cepas aisladas de *S. aureus*, y más de un tercio de los patógenos identificados en este estudio eran OMDR. ⁽⁹⁾

Algunos estudios, como el de Ji y colaboradores, han demostrado que la resistencia puede ser extensa. En su estudio estos investigadores encontraron que la mayoría de OMDR presentaron resistencia a al menos ocho tipos de antibióticos de uso común. La resistencia de los Gram positivos para las fluoroquinolonas fue significativamente alta. Igualmente lograron identificar algunos factores de riesgo para infección por OMDR tales como hospitalización previa, duración de la terapia antibiótica, tipo de úlcera y la presencia de osteomielitis. ⁽⁸⁾

Es importante mencionar de igual manera los factores de riesgo asociados a amputaciones en pacientes con pie diabético infectado, complicación muy frecuente. En 2017, un estudio prospectivo realizado en Turquía por el Dr. Uysal demostró que la presencia de osteomielitis, infección previa, estenosis arterial e infección fúngica se asociaron a un mayor riesgo de amputaciones en esta población, observándose que dichos resultados también se han descrito en otros estudios como condiciones de riesgo para infecciones por OMDR.⁽¹²⁾

Un factor que se ha asociado con el problema en estudio es la capacidad de las bacterias de producir “biofilm” o glicocálix lo cual permite la adherencia de las bacterias a superficies inertes o biológicas (ejemplo: hueso, tejido no desbridado, material protésico) para su sobrevivencia en un ambiente de exposición a antibióticos con la consecuente generación de resistencia bacteriana (RB).⁽¹⁰⁾

III. JUSTIFICACIÓN

Los datos relacionados con la epidemiología del pie diabético en América Latina tienen algunas limitaciones. Sin embargo, es bien reconocida la importancia del problema porque esta complicación es causa frecuente de internamiento y origina un alto nivel de ocupación de las camas hospitalarias. Además del problema inherente a la resistencia bacteriana que hemos mencionado con anterioridad. ⁽⁴⁾

Desde esa perspectiva, la ulceración e infección del pie diabético por organismos drogo resistentes es un problema médico y socioeconómico de mucha importancia ya que es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad, especialmente en países como Nicaragua, donde se estima que la prevalencia de diabetes es del 8% respectivamente. ⁽³⁾

En los pacientes con úlcera de pie diabético algunos factores de riesgo han sido asociados a la infección por OMDR, entre los que se mencionan uso inadecuado de la antibioticoterapia, el curso crónico de la herida e ingresos frecuentes al hospital. La enfermedad arterial periférica (EAP) en estos pacientes contribuye de alguna manera a la resistencia bacteriana ya que la penetración del fármaco al sitio de infección puede ser sub-óptima presionando resistencia. ⁽³⁾

En Nicaragua, existen pocos estudios publicados sobre factores de riesgos asociados a infecciones por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético, y dado que el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz es una unidad de atención con alta afluencia de pacientes con esta condición es importante la caracterización tanto de los pacientes y sus condiciones clínicas asociadas, así como del perfil microbiológico, especialmente por las probabilidades de participación de OMDR. El presente estudio puede servir como piedra angular para el conocimiento epidemiológico y clínico en la toma de la decisión terapéutica antimicrobiana de los pacientes mientras se obtiene el resultado definitivo del cultivo y antibiograma.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético, hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, durante enero 2019 a marzo 2020?

V. OBJETIVOS

V.I OBJETIVO GENERAL:

- Determinar los factores de riesgo asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético, hospitalizados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, durante enero 2019 a marzo 2020.

V.II OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
- Identificar la microbiología involucrada en la infección del pie diabético.
- Establecer la prevalencia de bacterias resistentes en pacientes con infección del pie diabético.
- Identificar factores clínicos y de laboratorio que se asocien con infección por bacterias resistentes.
- Determinar la proporción de bacterias resistentes que son OMDR
- Evaluar los resultados clínicos del paciente dependiendo de la presencia o no de bacterias resistentes.

VI. MARCO TEORICO

La prevalencia del pie diabético está situada entre el 8% y 13% de los pacientes con diabetes mellitus. Esta entidad clínica afecta mayormente a la población diabética entre 45 y 65 años. El riesgo de amputaciones para los pacientes diabéticos es hasta 15 veces mayor que en pacientes no diabéticos. La incidencia de amputaciones en pacientes diabéticos se sitúa entre 2,5-6/1000 pacientes/año. ⁽¹¹⁾

Los datos relacionados con la epidemiología del pie diabético en América Latina son diversos y con algunas inconsistencias, sin embargo, se conoce que esta complicación es causa frecuente de internamiento y origina un alto nivel de ocupación de las camas hospitalarias en los países del continente.⁴

En todos los países de la región no existe registro certero sobre los datos de amputaciones, discapacidad y días laborables perdidos por causa del pie diabético, ni existen estudios de costo. En los países que reportan el dato (Argentina, Barbados, Brasil, Cuba y Chile) el rango de amputaciones del pie oscila entre el 45 al 75%, encontrándose hasta un 10% de pacientes con pie en riesgo en la población atendida en el primer nivel de atención.⁴

El pie diabético se produce como consecuencia de la asociación de uno o más de los siguientes componentes: ⁽¹³⁾

- Neuropatía periférica
- Infección
- Enfermedad vascular periférica
- Trauma
- Alteraciones de la biomecánica del pie

La infección en el pie diabético (IPD) se define como la presencia de al menos dos manifestaciones inflamatorias (purulencia o eritema, dolor, hinchazón, temperatura o induración). Diversas escalas de estratificación de la gravedad han sido utilizadas, siendo la más recientemente aceptada la clasificación WiFi originalmente propuesta de la Sociedad de Cirugía Vascul. ⁽⁵⁾

La microbiología de la IPD es frecuentemente compleja y poli-microbiana. La infección puede ser causada por microorganismos aerobios Gram positivos, Gram negativos y anaerobios. Se ha demostrado que la mayoría de las infecciones leves o iniciales son mono-microbianas y causadas por cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus spp.* Las infecciones severas son generalmente de largo plazo y polimicrobianas, causadas por cocos Gram positivos y bacilos aerobios Gram negativos (como *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus spp.*) así como por anaerobios. ⁽⁵⁾

En vista del incremento de la resistencia antimicrobiana, ha surgido la necesidad de identificar el agente causal lo más pronto posible. Se ha llegado a un consenso en diferentes foros científicos de recomendar el inicio de una terapia antibiótica de amplio espectro y una vez el resultado microbiológico esté disponible, reducir el espectro antibiótico solo para atacar al agente etiológico identificado para disminuir mayor presión selectiva para resistencia, disminuir las probabilidades de efectos adversos, y disminuir costos. Con esto, el análisis microbiológico provee información útil para optimizar el tratamiento, mejorar la evolución, evitar o disminuir el tiempo de hospitalización y las amputaciones, limitar los posibles efectos secundarios y la selección de bacterias resistentes a antibióticos. ⁽⁵⁾

Respecto a los microorganismos responsables de la infección, los cocos Gram positivos aerobios son los más comunes que colonizan la piel y son frecuentemente aislados en infecciones agudas.

Lo dicho anteriormente puede ser resultado de escoriaciones en la piel, generando infecciones por *S. aureus*, incluyendo (MRSA) y *Streptococcus spp.* Ante esta evidencia microbiológica, la terapia con antibióticos en infecciones agudas y leves puede enfocarse sólo a los cocos Gram positivos. ⁽⁵⁾

Una gran variedad de bacilos aerobios Gram negativos pueden ser aislados de infecciones crónicas de pie diabético. Estas incluyen Enterobacteriaceae, tales como *Escherichia coli*, *Proteus spp.* y *Klebsiella spp.*, así como *Pseudomonas* y otros bacilos Gram negativos no fermentadores. ⁽⁵⁾

Los anaerobios generalmente son un problema tanto para su correcto muestreo y su cultivo quedando subrepresentados a menos que se tomen medidas extraordinarias de manejo, preservación y procesamiento de las muestras. Los anaerobios tales como *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*, junto con *Clostridium*, *Fusobacterium* y ocasionalmente *Bacteroides*, son frecuentemente encontrados en pies “fétidos” con isquemia y gangrena. ⁽⁵⁾

Las infecciones en heridas crónicas en pie diabético generalmente son polimicrobianas y una mezcla de bacterias aerobias y anaerobias puede estar presente. ⁽⁴⁾ Los diferentes hallazgos en los análisis microbiológicos de IPD pueden deberse a la severidad de la infección, a las variaciones geográficas, al uso de antibióticos y al tipo de país. ⁽⁵⁾

Una complicación adicional en la IPD es la osteomielitis que generalmente es el resultado de una dispersión a partir de un foco de tejido blando, por lo que el espectro microbiológico es similar, predominando en esta condición la infección por *S. aureus*. ⁽⁵⁾

En relación infecciones por OMDR, diversos estudios logran establecer que el microorganismo con mayor prevalencia encontrado en diferentes proporciones es *S. aureus* meticilino resistente, sin embargo, esto depende del tamaño de la población a estudio, como por ejemplo lo reportado por Martínez-Gómez en su investigación, donde establecen una proporción para MRSA del 12%. ⁽¹⁾

Algunos estudios, como el de Ji y colaboradores, han demostrado que la resistencia puede ser extensa. En su estudio estos investigadores destacan que las infecciones por bacterias resistentes corresponden en primer lugar a microorganismos Gram positivos. Reportando que las principales cepas OMDR fueron por *S. aureus* (16.7%), *Enterobacter ssp* (16.7%), y *Pseudomonas aeruginosa* (15.4%); además encuentran que la mayoría de los OMDR fueron resistentes a al menos 8 tipos de antibióticos de uso común. Por otra parte, establecen que los OMDR Gram negativos mostraron una resistencia del 23-50% a las cefalosporinas de tercera generación y que los OMDR Gram positivos presentaron una tasa mayor del 70% de resistencia a fluoroquinolonas respectivamente. ⁽⁸⁾

La prevalencia de microorganismos implicados en la IPD es variante, estudios realizados en Estados Unidos y Europa informan una mayor prevalencia de participación de patógenos Gram positivos ^(8,9) Mientras que los microorganismos Gram negativos fueron los patógenos informados con mayor frecuencia en estudios asiáticos como el publicado por Shanmugamp, donde establece en su investigación una preponderancia de bacilos Gram negativos entre los aislamientos de las úlceras del pie diabético (65.1%) en comparación con los cocos Gram positivos (34.9%). Además, establecieron los perfiles de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias, encontrando que el 37,5% de los bacilos Gram negativos eran productores de BLEE y el 31% eran productores de carbapenemasas. ⁽⁷⁾

Recientemente las investigaciones referentes a esta temática se continúan realizando debido que constituye un problemas de salud pública en incremento, por lo cual Saltoglu y colaboradores realizaron estudio multicéntrico recopilando datos de relevancia con el

objetivo de establecer la influencia de OMDR en el pronóstico de la infección del pie diabético, encontrando que la tasa de letalidad fue significativamente mayor entre los pacientes con infecciones polimicrobianas (13% frente a 2,3%), por otra parte lograron establecer la tasa de resistencia a la meticilina entre los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (31%) y del 79% entre los *Staphylococcus* coagulasa negativos, detectándose además que *P. aeruginosa* presentaba una resistencia a múltiples fármacos en un 21% respectivamente. El 32% de los microorganismos Gram negativos en este estudio eran productores de BLEE. ⁽¹⁴⁾

La IPD por bacterias resistentes se ha asociado a múltiples factores, motivo de investigación en la actualidad dado el incremento en la morbimortalidad y altos costos en relación a la atención, por lo cual estudios logran identificar algunos factores de riesgo para infección por bacterias resistentes tales como hospitalización previa, duración de la terapia antibiótica, tipo de úlcera y la presencia de osteomielitis. ⁽⁸⁾

En su investigación, Saltoglu reporta que el 56% de los pacientes a estudio fueron hospitalizados debido a una infección en el pie diabético en los últimos tres meses, mientras que el uso de antibióticos en el último mes fue del 52% y se produjo osteomielitis en el 37% de los casos. ⁽¹⁴⁾ Se informó que los factores de riesgo para IPD por OMDR se correlacionaban con los propuestos por investigaciones previas. Por otra parte, interesantemente Porras y colaboradores en su estudio lograron establecer una asociación de glicohemoglobina A1c elevada (media de 9.8%) con la presencia de *K. pneumoniae* BLEE positivo. ⁽⁶⁾

La prevalencia de la flora microbiana presente depende de factores metabólicos del paciente, la higiene del pie y el uso de antibióticos. ⁽¹⁵⁾ Se han reportado en diferentes investigaciones relacionadas al tema factores de riesgo que incrementa la probabilidad de infecciones por bacterias resistentes.

Ejemplo de lo antes mencionado Yovera-Aldana en su estudio logra establecer una mayor prevalencia de infecciones por Enterobacterias reportando que el 33% eran BLEE positivo, encontrando asociación entre la presencia de bacterias BLEE positivo con factores de riesgo como infección previa por pie diabético, mayor nivel de PCR y fascitis necrotizante por LRINEC, por otra parte, el 71% de los *S. aureus* fue meticilino resistente (MRSA), hallándose asociación sólo con PCR alto. ⁽¹⁶⁾

Otros estudios proponen condiciones asociados a una alta probabilidad de infección por OMDR como lo establece Hernández S en su estudio, proponiendo como factores de riesgos neuropatía ($P < 0.002$), osteomielitis ($p < 0.001$) y úlceras $> 4 \text{ cm}^2$ ($P < 0.002$) y la duración de estancia intrahospitalaria. ⁽³⁾ Investigaciones previas reportan que los OMDR son muy comunes en pacientes hospitalizados con úlceras en pie diabético debido a contaminación cruzada. ⁽¹²⁾

Por otro lado, la identificación rápida de infección en pie diabético con muestras de cultivo limita el uso de terapia antibiótica de amplio espectro, sin embargo en la mayoría de las veces se inicia este tipo de terapia dependiendo de ciertas condiciones clínicas encontradas, casi siempre dirigido a cubrir microorganismo como *S. aureus* que sigue siendo el patógeno mayormente encontrado en los estudios referentes al tema, por lo cual se han propuesto guías esquematizadas que toman en cuenta factores clínicos y de laboratorio con el objetivo de disminuir los costos, resolución de la infección lo más pronto posible y sobre todo el de disminuir las tasas resistencia bacteriana lo cual en la actualidad se ha convertido en un problema creciente, autores proponen recomendaciones acerca de la terapia antibiótica a elegir, sin bien estas guías representan la base de la práctica para el tratamiento de IPD, en la literatura existen variaciones nacionales y regionales en patógenos y susceptibilidad a los antimicrobianos. ⁽¹⁷⁾

VII. HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existen variables clínicas y de laboratorio que pueden identificarse como factores de riesgo para la infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético atendidos en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.

VIII. DISEÑO METODOLOGICO

- **Tipo de estudio:**

De acuerdo al modelo de investigación el presente estudio es de tipo observacional, analítico, de casos y controles, de cohorte transversal y retrospectivo en el tiempo; estableciéndose como casos aquellos pacientes con pie diabético infectado por organismos drogo resistentes y los controles pacientes con pie diabético infectado en donde el cultivo no demostró resistencia antimicrobiana.

Lugar y periodo de ejecución:

Se realizó en el Hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo comprendido de enero 2019 a marzo 2020.

- **Universo:**

Para el desarrollo de esta investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio se conformó por pacientes hospitalizados con diagnóstico de pie diabético infectado.

- **Muestra:**

Tipo de muestreo que se utilizó fue de tipo no probabilístico. El tamaño de la muestra se correspondió con el censo de todos los individuos disponibles para esta población de estudio que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se procuró admitir al estudio a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico ya mencionado. (Ver diagrama en anexos)

- **Procedimiento para la recolección de la muestra:**

- **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes diagnosticados con pie diabético infectado, dentro de la clasificación WIfI por el médico responsable. En base a esta clasificación fueron aquellos con una estratificación fI1 a fI3.
2. Pacientes que acepten ingresar al estudio previa explicación esquemática de que se trata la investigación y que firmen la hoja de consentimiento respectiva.
3. Pacientes diagnosticados con pie diabético a los cuales se les tomó una muestra para cultivo según estándares establecidos para investigación y hubo crecimiento bacteriano.

- **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes diagnosticados con pie diabético a los cuales no se les tomó una muestra para cultivo.
2. Paciente con pie diabético con clasificación WIfI: fI 0
3. Pacientes diagnosticados con pie diabético, pero que el cultivo no demostró crecimiento bacteriano.
4. Pacientes con pie diabético infectado y cuya muestra de cultivo haya sido tomada por un hisopado superficial. Para evitar este problema, el autor de la investigación procurará tomar las muestras de sitios profundos o tejido, o en su defecto coordinará con el servicio de ortopedia para la toma de muestra transoperatoria.
5. Pacientes que no autorizaron ser parte del estudio.

- **Método de recolección de la información:**

El método de recolección que se utilizó fue de fuente: primaria (paciente) y secundaria (expediente) mediante el registro digitado en sistema Fleming.

Métodos y técnicas:

Las muestras de secreción de pie diabético fueron tomadas después de haber lavado la lesión con solución salina 0.9% y clorhexidina al 4%. Se cambiaron guantes estériles para proceder a tomar la muestra, utilizando equipo de cirugía menor, se buscó el borde activo de la lesión o el punto en donde se encontró mayor estímulo doloroso, realizando incisión con bisturí para obtener una pequeña porción de tejido vitalizado, introduciéndose la muestra en un tubo de estéril con SSN0.9% previamente preparado por personal del laboratorio.

De tratarse de lesiones abscedadas se recolectó la muestra mediante aspirado con aguja de zonas profundas, manteniendo una inclinación de la aguja de unos 45° y aproximándose al nivel de la pared de la lesión, el volumen óptimo del aspirado será entre 1 a 5 ml respectivamente, posteriormente las muestras fueron transportadas al área de Bacteriología del Hospital Fernando Vélez Paiz para su análisis microbiológico.

Las secreciones se cultivaron en agar McConkey y agar sangre humana por el método de agotamiento para obtener colonias reaisladas. Los platos petri se incubaron por 18 a 24 horas y de no haber crecimiento se dejaron hasta 36 horas respectivamente.

Posteriormente se realizaron pruebas presuntivas para detectar bacterias Gram positivas y Gram negativas. La sensibilidad de cada microorganismo encontrado se estableció a través de la prueba de Kirby-Bauer o equipo automatizado VITEK 2.

Métodos fenotípicos para la detección de MRSA y BLEE:

Se utilizaron sensibilizadores de clindamicina y eritromicina para detectar resistencia a meticilina en especies de *Staphylococcus*. Se investigó la presencia de BLEE en los bacilos Gram negativos a través del método de difusión en agar, usando método de triple disco (Amoxicilina + ácido clavulánico, ceftriaxona y ceftazidime).

Posteriormente se confirmó usando cepas de control de calidad como son: *Escherichia coli* ATCC 25922 (no productor de BLEE), *Klebsiella pneumoniae* 700603 (productor de BLEE) y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Los microorganismos fueron clasificados como OMDR si mostraron resistencia a tres o más clases de antibióticos y ODR si mostraron resistencia a carbapenémicos, quinolonas, así mismo MRSA o presencia de BLEE.

- **Instrumento de recolección:**

El instrumento que se utilizó fue una Ficha de recolección de datos de pacientes con Pie diabético infectado, la que se constituyó con preguntas abiertas y cerradas, en las cuales se marcó la respuesta correspondiente con una x según la información que corresponda.

- **Procesamiento y análisis de datos:**

Los datos obtenidos fueron presentados en cuadros de frecuencia y porcentajes, así como en gráficas. El análisis estadístico se realizó por prueba de chi cuadrado o prueba de la probabilidad exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas fueron presentadas como media con su respectiva desviación estándar, y el análisis se realizó por prueba de t de Student.

Para establecer los factores de riesgo de infección por bacteria resistente se realizó un análisis estadístico de medidas de asociación (razón de momios con su respectivo intervalo de confianza). Se presentó un análisis univariado y de los factores identificados se procedió a hacer ajuste para algunos factores confusores a través de un análisis multivariado. El programa estadístico a utilizar fue SPSS® Statistics versión 2019.

- **Variable a estudio:**

- **Enunciado de variables por objetivos**

Objetivos	Variables a estudio
1. Establecer las características sociodemográficas de la población en estudio.	Edad. Sexo.
2. Microbiología involucrada en la infección del pie diabético.	Microorganismos identificados
3. Prevalencia de bacterias resistentes	MRSA BLEE + Gram negativos resistentes a carbapenémicos Gram negativos resistentes a quinolonas Enterococcus resistente a vancomicina
4. Identificar factores clínicos y de laboratorio	Años de ser diabético. Tratamiento para su diabetes Hipertensión Dislipidemia Enfermedad renal crónica (ERC) Índice de masa corporal Antecedentes de infección previa en el pie Hospitalización previa Duración de hospitalización previa si la hay Uso de antibióticos en los últimos 3 meses Creatinina al ingreso Hemoglobina Glicosilada Glucosa al ingreso Clasificación WifI Presión sistólica del tobillo

Objetivos	VARIABLES A ESTUDIO
	Tabaquismo Alcohol Número de intervenciones quirúrgicas
5. Proporción de bacterias resistentes que son OMDR	Bacterias resistentes a al menos 3 grupos de antibióticos diferentes
6. Evaluar los resultados clínicos del paciente	Tiempo de estancia intrahospitalaria Amputación (menor y mayor) Curación Muerte

- **Operacionalización de variables:**

Con respecto a la Operacionalización de las variables se representó mediante indicadores en relación a cada variable, así mismo asignando un valor a cada indicador y su respectiva escala de medición. (Ver anexos. 1)

- **Consideraciones Éticas:**

Este trabajo fue realizado con previa solicitud y permiso de las autoridades hospitalarias correspondientes, para lo que se presentó carta autorizada por el tutor de la investigación. La recolección de datos fue llevada a cabo únicamente por los investigadores. Los fines de esta investigación son exclusivamente docentes y de formación académica, no hubo en ningún momento fines de lucro. En todo momento se respetó la confidencialidad de los pacientes. Únicamente el tutor y los investigadores de esta tesis tuvieron acceso a las fichas de recolección de la información.

IX. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la investigación fueron los siguientes:

En relación a características sociodemográficas se encontró que la media de edad de los pacientes con pie diabético infectado por ODR fue de 57.9 ± 9.9 años y de 55.7 ± 10.0 años para pacientes con pie diabético infectado por ONDR. Según el sexo, se encontró que el 56.8% de pacientes con infección por ODR fueron mujeres y en el grupo de comparación la proporción de mujeres fue 41.2%. No se encontró diferencia significativa en estos parámetros. (Tabla No. 1)

Con respecto a las características clínicas no se encontró diferencia estadística. En el grupo de pacientes con ODR la proporción de hipertensión arterial y enfermedad renal crónica fue de 47.7% y 34.1% respectivamente. En el grupo control (pacientes con ONDR) la proporción de dichas enfermedades fue de 23.5% para hipertensión arterial, y 29.4% para enfermedad renal crónica. En relación a los años de evolución desde el diagnóstico de diabetes mellitus se encontró que la media fue de 12.7 ± 7.8 y 12.0 ± 9.2 años en el grupo ODR y ONDR respectivamente ($p=NS$). (Tabla No. 2)

Se encontró mayor proporción de paciente con antecedentes de infección previa en el pie ipsilateral al afectado al momento de su reclutamiento en el estudio en los pacientes con ODR (47.7%) que en los pacientes con ONDR (29.4%) sin embargo este resultado no alcanzó significancia estadística ($p=0.19$). El 22.7% de pacientes con infección por ODR tenían un antecedente de hospitalización previa versus 11.8% en los pacientes con ONDR ($p=NS$). (Tabla No. 2)

De manera significativa se encontró que había un antecedente de uso previo de antibióticos en 75% de pacientes con infección por ODR y de 41.2% en pacientes con ONDR ($p=0.01$). (Tabla No. 2)

En cuanto a hábitos tóxicos, los resultados con respecto a tabaquismo fueron similares: 18.2% (ODR) versus 17.6% (ONDR). La proporción de alcoholismo fue mayor de manera significativa (52.9%) en los pacientes con infección por ONDR contra 15.8% en el grupo de pacientes con ODR ($p=0.001$). (Tabla No. 2)

La insulinoterapia fue la modalidad de terapia en ambos grupos (59.1% en ODR y 47.1% en ONDR). El tratamiento con hipoglucemiantes orales fue la siguiente modalidad en frecuencia (34.1% en ODR vs 47.1% ONDR). En menor frecuencia fue la modalidad de tratamiento combinado en ambos grupos. (Tabla No. 2)

La media de IMC fue similar en ambos grupos, 25.7 en pacientes con ODR y 25.2 en pacientes con ONDR ($p=NS$).

Los valores de creatinina en el grupo de pacientes con ODR y de pacientes con ONDR fue 1.38 mg/dL y 1.08 mg/dL respectivamente ($p=NS$). La media de hemoglobina glicosilada A1c en el grupo de pacientes con ODR fue de 8.8 ± 4.3 y en el grupo ONDR fue 9.3 ± 3.3 ($p=0.65$). (Tabla No. 2)

Otro dato que se encontró fue que la media de intervenciones quirúrgicas que ameritaron los pacientes fue similar en ambos grupos: 2.9 ± 1.3 (ODR) contra 2.8 ± 2.1 (ONDR). (Tabla No. 2)

En cuanto a la clasificación de la gravedad del pie diabético según escala WifI se encontró que tanto en el grupo de ODR como ONDR la mayoría de los pacientes tenían pie diabético estadio II: 47.7% contra 41.2% respectivamente. Al seleccionar solo el acápite de evaluación de isquemia (medido por presión sistólica del tobillo), el grado 1 de isquemia fue más prevalente en el grupo ONDR con un 47.1% versus 25.0% en el grupo ODR. (Tabla No. 2)

En la microbiología, se encontró que de manera total el *S. aureus* fue la bacteria más frecuentemente identificada (17.1%) de los cuales 76.9% eran MRSA. En relación a los gérmenes Gram negativos, *Escherichia coli* representó 13.1% del total de microorganismos identificados. El 71% de las bacterias Gram negativas eran ODR. Otros organismos identificados fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*. (Tabla No. 3)

Por otra parte, según el perfil de resistencia bacteriana se encontró que el 58% de gérmenes Gram negativos eran resistentes a quinolonas, así mismo, un 40% presentó beta-lactamasas de espectro extendido. La proporción encontrada con respecto a organismos multidrogo resistente (OMDR) fue de 224%. La resistencia a carbapenémicos entre los Gram negativos fue 12%. (Tabla No. 4)

En cuanto a resultados clínicos no se encontró diferencia estadística en el tiempo de estancia intrahospitalaria (12.1 ± 6.8 en el grupo ODR versus 9.3 ± 7.0 en el grupo ONDR) ($p=NS$). El 47.7% de los pacientes con infecciones por ODR ameritaron una amputación menor 11.8% en el grupo control ($p=0.01$). En relación a amputaciones mayores, estas fueron realizadas en el 31.8% de pacientes con ODR y 17.6% de pacientes con infecciones por ONDR ($p=NS$). La tasa de curación en los pacientes con pie diabético infectado en el grupo de pacientes con ONDR fue 64.7% y de 20.5% en el grupo de ODR ($p=0.01$). En el estudio solo un paciente falleció y fue en el grupo de los pacientes con ONDR. (Tabla No. 5)

Al hacer un análisis de riesgo, el uso de antibiótico previo se asoció con la presencia de ODR (RM:4.28; IC95%: 1.31-13.98). Tener una infección por ODR se asoció con mayor probabilidad de amputación menor (RM:6.84; IC95%: 1.39-33.5). La infección por ONDR demostró una asociación con la probabilidad de curación (RM:0.14; IC95%:0.04-0.48). (Figura No.2, Tabla No. 6)

Un subanálisis demostró asociación entre diferentes tipos de resistencia y amputación, siendo uno de ellos la presencia de organismos productores de BLEE (RM:45.6; IC95%:4.7-439.0). La resistencia a carbapenémicos también se asoció con amputación (RM:29.5; IC95%: 1.4-621), así como el grupo de bacterias OMDR (RM:12.0; IC95%:1.9-75.7). (Tabla No. 7)

X. DISCUSIÓN

En la actualidad, la progresiva resistencia bacteriana exige sistemas de vigilancia para identificación de las bacterias y su sensibilidad, así como reconocer factores de riesgo modificables que sirvan como herramientas para elaborar intervenciones en los establecimientos de salud que tratan pacientes con pie diabético infectado, lo cual podría disminuir las tasas de fracaso terapéutico, la tasa de resistencia antibiótica por ORD, la estancia hospitalaria y la tasa de amputaciones.

En el presente estudio se encontró que el promedio de edad de los pacientes en la investigación fue ligeramente menor en comparación con otras series.^(8,12) Es difícil afirmar si esta diferencia es realmente significativa entre los estudios, pero podría ser un reflejo de un pobre control diabético en la población atendida por nuestro centro y que los pone en riesgo para pie diabético. También podría explicarse porque la pirámide poblacional en Nicaragua suele ser de base ancha, es decir más joven comparado con otros países.

En relación al sexo la mayor proporción predominó en el sexo femenino contrario a lo reportado por estudios europeos y asiáticos.^(2, 8, 14, 12) No se considera que exista algún tipo de plausibilidad biológica al respecto. Podría ser un sesgo de selección en cuanto a la población.

No se encontró diferencia en la frecuencia de enfermedades crónicas (hipertensión arterial y enfermedad renal crónica) entre los grupos analizados. Otros estudios sobre resistencia bacteriana no han encontrado diferencia en estas variables.^(2,8,12) En cuanto a la evaluación de Dislipidemia se tuvo la limitante que de manera rutinaria no se envía perfil lipídico a los pacientes ingresados por área de emergencia, por lo que no se evaluó dicha variable.

El tiempo promedio de evolución desde el diagnóstico de diabetes hasta el evento de pie diabético fue de 12.7 ± 7.8 años en el grupo de ODR, este resultado es bastante semejante al encontrado en el estudio de Ji y colaboradores.⁽⁸⁾ En relación a tabaquismo no se encontró significación estadística, sin embargo, se observó asociación con el antecedente de alcoholismo y presencia de infección por ONDR, lo antes mencionado no tiene plausibilidad biológica y tampoco ha sido reportado por otros estudios.

En una investigación realizada en Turquía⁽¹²⁾ se encontró como factor de riesgo independiente para amputación el antecedente de infección previa (RM:3.69; IC95%: 1.67-8.06).^(8, 16) Sin embargo, en nuestro estudio dicha condición no demostró significancia estadística al analizar ambos grupos (ODR vs OMDR). Una probable explicación sea por un error tipo Beta (poca población muestral).

El antecedente de hospitalización previa no resultó ser un factor de riesgo para infección por ODR. En contraste Ji en el 2014 encontró una probabilidad de tres veces más de infección por ODR en los pacientes que había historia de hospitalización anteriormente.⁽⁸⁾ Es bien conocido que hospitalización previa se asocia con exposición a terapia antibiótica la cual puede presionar la emergencia de resistencia bacteriana de tal manera que cuando el paciente es admitido posteriormente por un evento de pie diabético la probabilidad de participación de organismos resistentes a antibióticos sea mayor.

El uso de antibióticos se ha establecido como factor de riesgo para resistencia bacteriana, estableciendo un problema de salud pública creciente⁽¹⁷⁾. En la investigación presentada se encontró relación significativa con el antecedente de uso previo de antibióticos e infección por ODR, elevando la probabilidad de dicha asociación (328%). Algunos estudios no han podido demostrar dicha asociación.^(14,12) Las mutaciones genéticas relacionadas por el uso previo de antibióticos cuando no se ha establecido susceptibilidad antimicrobiana previa iniciando terapia de manera empírica puede ser la causa de este hallazgo.

La insulinoterapia fue la modalidad utilizada más frecuentemente en ambos grupos. Este dato se corresponde de manera similar a la investigación realizada por otros autores ⁽¹⁴⁾ donde establecieron que el 77% de los pacientes utilizaban insulinoterapia como tratamiento para su diabetes, observando de esta manera el avance creciente en relación al inicio temprano de insulina para alcanzar un adecuado control de su enfermedad, disminuyendo así el riesgo de aparición temprana de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. No se encontró asociación entre terapia con insulina o con hipoglucemiantes orales con infección por ODR o ONDR.

La media de IMC fue similar en ambos grupos, 25.7 en pacientes con ODR y 25.2 en pacientes con ONDR ($p=NS$), indicando una mayor proporción de obesidad en la población de estudio, similar a lo encontrado en otra investigación ⁽²⁾. No hubo significancia estadística en relación a niveles de creatinina y glucosa.

Porras y colaboradores en una investigación realizada en Nicaragua estableció una correlación entre mayor nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE.⁽⁶⁾ En el presente estudio, como en otras series pasadas no se logró encontrar dicha correlación ^(8, 18); sin embargo, es conocido el riesgo de infecciones en pacientes diabéticos cuando presentan niveles elevados de HbA1c, demostrando control inadecuado de su enfermedad y por ende mayor prevalencia de complicaciones ⁽¹⁹⁾.

En cuanto a la clasificación de la gravedad del pie diabético según escala WIFI se encontró que tanto en el grupo de ODR como ONDR la mayoría de los pacientes tenían pie diabético estadio II. Un estudio nacional realizado en 2017, encontró que sólo en el 15% de pacientes se utilizó clasificación WIFI, en aquellos que fueron evaluados, la mayor prevalencia fue estadio IV. ⁽²⁰⁾

Es recomendable utilizar clasificación WIFI para estratificar el riesgo de amputación debido a que otras clasificaciones como Wagner no toman en cuenta factores hemodinámicos, agrupa úlcera y gangrena conjuntamente y no hay adecuada diferencia entre infección de tejidos blandos de ósea.

La microbiología del pie diabético suele ser polimicrobiana. ⁽¹⁾ En los pacientes estudiados se encontró que de manera global el *S. aureus* fue la bacteria más frecuentemente identificada (17.1%) de los cuales 76.9% eran MRSA, estos datos son comparables con investigaciones realizadas por diferentes autores en distintos continentes. La prevalencia de MRSA se estableció en dichos estudios desde un 38% a 72% respectivamente. ^(1,2,8)

Otras investigaciones reportan mayor prevalencia de bacterias Gram negativas. ^(18, 21) El presente estudio encontró que *Escherichia coli* representó el 13.1% del total de microorganismos identificados, proporción menor reportada por autores nacionales donde la prevalencia de *E. coli* fue de 29%. ⁽³⁾ Efectivamente la variabilidad microbiana es una característica del pie diabético que se considera un prototipo de infección polimicrobiana de la comunidad.

En cuanto al perfil de resistencia bacteriana se encontró que el 58% de gérmenes Gram negativos eran resistentes a quinolonas, proporción menor comparada con diferentes investigaciones donde la prevalencia se ha reportado desde un 74% a 89% respectivamente. ^(2,3,16)

Por otra parte, la prevalencia de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido fue de 40%, otros estudios han reportado menores proporciones (33% a 38%). Este tipo de resistencia suele ser de las frecuentes en bacterias Gram negativa y que eventualmente hace infructuosa la terapia con cefalosporinas incluyendo las de tercera generación. ^(3,16)

La resistencia a carbapenémicos entre los Gram negativos es un problema creciente de salud pública. En el estudio que se presenta aquí la prevalencia fue 12%. Esta cifra es mayor a un estudio realizado en Nicaragua. ⁽³⁾ Podemos inferir que es un reflejo de un problema creciente en el tiempo.

El tiempo de estancia intrahospitalaria suele ser variable en dependencia del grado de infección del pie afectado. En la investigación realizada por Dr. Saltoglu en Turquía se encontró que la media de estancia intrahospitalaria fue de 21 días mientras que en la presente investigación fue de 12 días. ⁽¹⁴⁾

La relación entre cultivo, resistencia bacteriana y riesgo de amputación no se ha establecido en otras investigaciones. ^(8,12) Sin embargo, otras variables se han destacado como factores de riesgo independiente para amputación. En la investigación presentada aquí se encontró una relación estadísticamente significativa de tal manera que la probabilidad de amputación menor fue alta. Se logró establecer un aumento del 84% del riesgo de dicho desenlace en pacientes con pie diabético infectado por ODR comparada con el grupo control. Esto puede deberse a una mayor proporción de MRSA y presencia de beta-lactamasas de espectro extendido. En un estudio publicado en Brasil, se encontró una mayor proporción de infección por microorganismos Gram positivos en pacientes amputados. ⁽²³⁾

La probabilidad de curación fue mayor en pacientes con pie diabético infectado por ONDR, lo cual se puede deber a una mejoría de la acción de antimicrobianos en dichas bacterias propiciando así una resolución más temprana de la infección y menos complicaciones.

Por otra parte, se encontró relación entre diferentes tipos de resistencia bacteriana y riesgo de amputación, siendo mayor en el grupo de bacterias Gram negativas BLEE positivo, seguido de resistencia a carbapenémicos y presencia de OMDR. Esto podría explicar la pobre respuesta a la terapia antibiótica dada la expresión de resistencia de dichas bacterias.

XI. CONCLUSIONES

- Entre los microorganismos resistentes, las bacterias Gram negativa resistente a quinolonas y productores de Beta-lactamasas fueron los más frecuentes. El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) ocupó el tercer lugar.
- El uso de antibiótico previo se asoció a infección por organismos drogo resistente (ODR).
- No se encontró asociación de riesgo en relación a otras variables clínicas y de laboratorio en pacientes con pie diabético infectado por ODR
- En cuanto al desenlace clínico, los pacientes con pie diabético infectado por ODR tuvieron mayor riesgo de amputación menor. No se encontró asociación en cuanto a estancia hospitalaria ni a mortalidad.
- La proporción de organismos multidrogo resistente fue del 24%.

XII. RECOMENDACIONES

Se exponen las siguientes recomendaciones teniendo como puntos primarios de ejecución por parte de sistemas y personal de salud.

1. En pacientes con pie diabético infectado y antecedentes de uso previo de antibióticos en un lapso de 3 meses debe considerarse la probabilidad de participación de bacterias resistentes en la etiología de la enfermedad. Basado en esa consideración la terapia empírica inicial debe dar cobertura fundamentalmente a bacilos Gram negativo resistente a quinolonas y a Beta-lactamasas de espectro extendido. La terapia posteriormente debe ser guiada por el resultado del cultivo de una muestra tomada apropiadamente.
2. Establecer una política nacional para la contención de la resistencia bacteriana (RB) teniendo como pilar la vigilancia mediante los sistemas de salud identificando factores de riesgo que influyan en el desarrollo de RB.
3. Implementación de Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) en todas las unidades hospitalarias lo que impactaría en la prevención de RB.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. D.A. Martínez-Gomez et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin. El Servier*.2009; 27(6):317–321.
2. Zahid Miyan, Asher, Fawwad, Rubina Sabir, Abd, Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country, *JAMA*, 2017.
3. Hernández S, Niguelie Z, Estudio microbiológico, clínico y epidemiológico de pacientes con pie diabético infectado, internados en tres hospitales públicos de Managua, Nicaragua, 2016.
4. Guía ALAD pie diabético. VOL. XVIII - N° 2 - Año 2010.
5. Bocanegra-García y col. Infecciones en pie diabético. ISSN. 2007-7521. 26(2): 11-17 (Jul-Dic 2013).
6. Porras G. et al. Prevalence and association of multidrug resistant organisms and levels of glycohemoglobin A1C in patients with diabetic foot infection. Managua, Nicaragua; 2013.
7. Shanmugamp P, MJ, Susan SL. The bacteriology of Diabetic Foot Ulcers, with a special reference to multidrug resistant strains. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2013 march, Vol-7(3): 441-445.

8. Xiaoyan Ji, Peng Jin, Yuejie Chu, Shuhong Feng and Penghua Wang. Clinical Characteristics and Risk Factors of Diabetic Foot Ulcer with Multidrug-Resistant Organism infection. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*.2014.
9. J Pak Med Assoc. Microbiological pattern of diabetic foot infections at a tertiary care center in a developing country 2017 mayo; 67 (5): 665-669.
10. Asima Banu, Mir Mohammad Noorul Hassan, Janani Rajkumar, Sathyabheemarao Srinivasa. Spectrum of bacteria associated with diabetic foot ulcer and biofilm formation. *AMJ* 2015; 8(9):280–285.
11. Castillo-Tirado AR, Fernandez-Lopez JA, Castillo-Tirado FJ. Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Archivos de Medicina*. 2014; Vol. 10 No. 2:1.
12. Uysal S et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. *Int Wound J*. 2017 Dec;14(6):1219-1224.
13. Informe Mundial sobre la Diabetes. OMS; 2016.
14. N Saltoglu et al. / *International Journal of Infectious Diseases*. 70 (2018) 10–14.
15. Lawrence A et al. Risk Factors for Foot Infections in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 2006 Jun; 29(6): 1288-1293.

16. Yovera M et al. Resistencia bacteriana y factores asociados en pacientes con pie diabético infectado sin desenlace de amputación mayor en un hospital nacional peruano. *Acta Med Peru.* 2017;34(3):173-81
17. Gopal Rao, G. Factores de riesgo para la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos. *Drugs* 55, 323–330 (1998).
18. Xie X et al. Bacterial Profile and Antibiotic Resistance in Patients with Diabetic Foot Ulcer in Guangzhou, Southern China. *International Journal of Endocrinology.* Volume 2017
19. Shibuya N et al. The Impact of Glycosylated Hemoglobin and Diabetes Mellitus on Wound- Healing Complications and Infection After Foot and Ankle Surgery. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* July/August 2014. Vol 104. No 4.
20. Estrada X. Evolución de pacientes con diagnóstico de pie diabético. Managua, Nicaragua 2017.
21. Mingxia Wu et al. Distribution of Microbes and Drug Susceptibility in Patients with Diabetic Foot Infections in Southwest China. *Journal of Diabetes Research.* August 2018.
22. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 J; 32(Suppl 1):45-74.
23. Prado V, Silveira D, Caffaro R. Risk factor for primary major amputación in diabetic patiens. *Sao Paulo Med J.* 2006; 124 (2): 66-70.

XIV. ANEXOS

Operacionalización de variables de Factores de riesgos asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con Pie Diabético, hospitalizados en Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, durante enero 2019-marzo 2020.

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
1-Característica socio-demográfica.	Edad.	Tiempo que transcurre en años desde su nacimiento hasta el momento de la consulta.		Mediana +- desviación estándar	Cuantitativa continua
	Sexo.	Condición de género registrada en el expediente.	Femenino Masculino	-----	Cualitativa nominal
2- Microbiología involucrada en la infección del pie diabético.	Etiología	Son los microorganismos patógenos causales, identificados a través de los medios microbiológicos.	Método de estriación en tres direcciones en Agar McConkey y agar sangre humana,	-----	Cualitativa nominal.

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
3- Prevalencia de bacterias resistentes	MRSA	Infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	Método de difusión en agar, (Técnica de Kirby-Bauer) Sensidiscos con concentraciones mínimas inhibitorias	Proporción	Cualitativa nominal
	BLEE positivo	Infección por microorganismos productoras de betalactamasas de espectro extendido.	Método de triple disco	Proporción	Cualitativa nominal
	Carba R	Gram negativos productores de carbapenemasa	Método de triple disco	Proporción	Cualitativa nominal

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
	Enterococcus resistentes a vancomicinas	Microorganismos con resistencia a vancomicina	Método de triple disco		Cualitativa nominal
	Quinolonas R	Microorganismo Gram negativos con resistencia a antibióticos de tipo quinolonas	Método de triple disco		Cualitativa nominal
4- factores clínicos y de laboratorio	Nivel de Hemoglobina Glicosilada al ingreso	Promedio de glucosa en sangre en los últimos 3 meses al momento del ingreso hospitalario	%	Media +- desviación estándar	Cuantitativa continua
	Glucosa al ingreso	Nivel de glicemia venosa al momento del ingreso hospitalario	Mg/dl	Media +- desviación estándar	Cuantitativa discreta

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
	Creatinina al ingreso	Nivel de creatinina sérico al momento del ingreso hospitalario	Mg/dl	Media +- desviación estándar	Cuantitativa continua
	Presión sistólica del tobillo	Relación entre la presión sistólica del tobillo y presión sistólica en el brazo estableciendo el grado según clasificación Wifi	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3	Proporción	Cuantitativa continua
	Años de ser diabético	Tiempo de evolución en años en que se realizó el diagnóstico	Años	Media +- desviación estándar	Cuantitativa discreta
	Tratamiento para control de diabetes	Terapia con medicamentos utilizados para tratar la enfermedad		-Insulina -Hipoglicemi antes orales -Combinado	Cualitativa nominal

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
	Hipertensión Arterial	Antecedente de haber sido diagnosticado con Hipertensión Arterial		Si No	Cualitativa nominal
	Dislipidemia	Incremento de los niveles de colesterol y lípidos en sangre fuera de su rango normal		Si No	Cualitativa nominal
	ERC	Antecedente de enfermedad renal crónica definida como pérdida progresiva (por tres meses o más) e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular (FG) <60 ml/min/1.73 m ² .1	TFG (MDRD)	Si No	Cualitativa nominal

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
	Infección previa en el pie diabético	Antecedente de infecciones previas por pie diabético en los últimos 3 meses.		Si No	Cualitativa nominal
	Duración de hospitalización previa por pie diabético	Tiempo orientado a definir un día único, en general en referencia al calendario gregoriano en donde presentó el cuadro por infección de pie diabético	Días	Media +- desviación estándar	Cuantitativa discreta
	Hospitalización previa	Antecedente de haber sido hospitalizado por cualquier condición médica en los últimos 3 meses		Si No	Cualitativa nominal

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
	Uso de antibióticos	Antecedente de haber tomado antibioticoterapia en los últimos 3 meses.		Si No	Cualitativa nominal
	Clasificación WFI	Estatificación de riesgo para pie diabético		Estadio 0 Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV	Cualitativa ordinal
	Índice de masa corporal	Indicador de estado nutricional	Kg/mts ²	Media +- desviación estándar	Cuantitativa continua
	Tabaquismo	Antecedente de fumar		Si No	Cualitativa nominal

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
	Alcoholismo	Toda forma de embriaguez que excede el consumo alimenticio tradicional y corriente o que sobrepasa los linderos de costumbres sociales		Si No	Cualitativa nominal
	Número de intervenciones quirúrgicas	Número de veces que se procedió llevar a sala de operaciones ya sea para lavado quirúrgico o amputación.		Media +- desviación estándar	Cuantitativa discreta
5. Proporción de bacterias resistentes que son OMDR	OMDR	Bacterias resistentes a al menos 3 grupos de antibióticos diferentes		Proporción	Cuantitativa continua

Variable	Indicador	Definición	Dimensión	Escala de medición	Valor
6. Evaluar los resultados clínicos del paciente (Condición final en que culminó proceso infeccioso a nivel del pie diabético)	Muerte Curación Amputación	Muerte: Fallecimiento Amputación menor: amputación que seccione los dedos de las extremidades inferiores Amputación mayor: amputación por encima del tobillo Curación: Pacientes con una estratificación fl 0 al ser egresado		Proporción	Cualitativa nominal
	Tiempo de estancia intrahospitalaria	Tiempo expresado en días durante el cual permanece hospitalizado el paciente	Días	Media +- desviación estándar	Cuantitativa discretas

Ficha de recolección de datos de pacientes con pie diabético infectado

Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz

Ficha N°: _____

Expediente: _____

Fecha de nacimiento: __/__/____

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.

1. Edad en años: _____

2. Sexo

1. Masculino

2. Femenino

2. Microbiología involucrada en la infección del pie diabético (Marque con una X.)

Gérmes: 1. _____

Gérmes: 2. _____

• MRSA

MRSA

• BLEE +

BLEE+

• Carba R

Carba R

• Quinolonas R

Quinolonas R

• Enterococcus resistentes a vancomicina

Enterococcus resistente a Vanco

3. Factores clínicos y de laboratorio.

• Años de ser diabético: _____

• Tratamiento para su diabetes

a. Insulina

b. Hipoglucemiantes orales

c. Combinado

• Hipertensión: Si No

• Peso (kg): _____ Talla: _____, IMC (Kg/m²) _____

• Dislipidemia: Si No

- ERC: TFG: (MDRD) _____ Sí No
- Antecedentes de infección previa en el pie: Si No
- Hospitalización previa: Si No
- Duración de hospitalización previa si la hay (Días): _____
- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses: Si No
- Creatinina al ingreso (mg/dl): _____
- Hemoglobina Glicosilada (%): _____
- Glucosa al ingreso (mg/dl): _____
- Clasificación Wifl (estadio): _____
- Tiempo de estancia intrahospitalaria (Días): _____
- No. Intervenciones quirúrgicas: _____

- Presión sistólica del tobillo(mmHg): ITB: (Marque con una x)
 - a. Grado 0
 - b. Grado 1
 - c. Grado 2
 - d. Grado 3

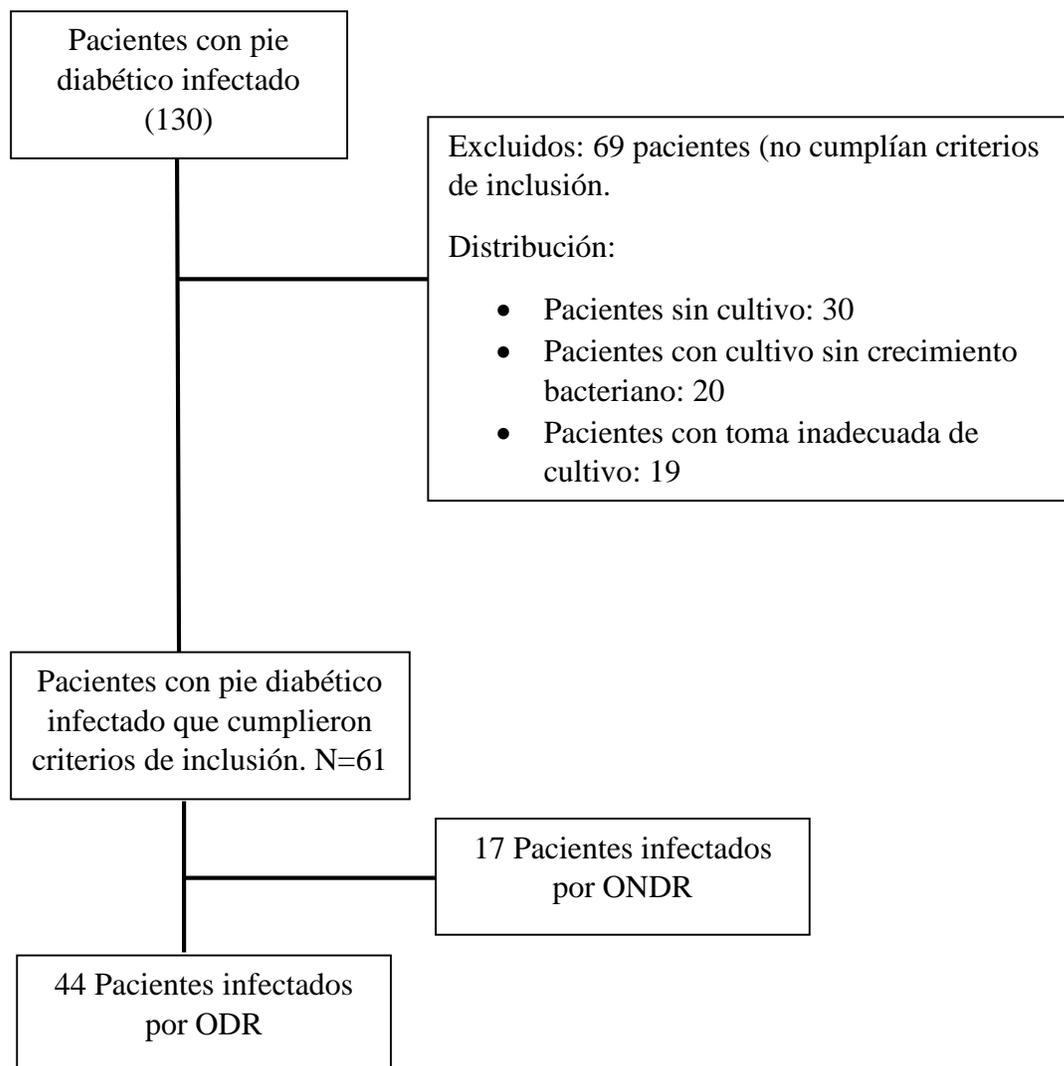
- Tabaquismo: Si No
- Alcohol: Si No

- 4. Proporción de bacterias resistentes que son OMDR:

- 5. Resultados clínicos del paciente. (Final del estudio)
 - Muerte
 - Curación
 - Amputación: Menor Mayor

Figura 1. Diagrama de investigación.

muestra= 61 Pacientes



ORD: Organismo drogo- resistente/ONDR: Organismo no drogo resistente.

Tabla No.1 Características Sociodemográficas

Característica	ODR N: 44	ONDR N: 17	<i>p</i>
Edad (media ± DE)	57.91±9.91	55.76±10.07	0.45
Sexo femenino (%)	25 (56.8)	7 (41.2)	0.27
Total	44	17	61

ORD: Organismo drogo-resistente/ONDR: Organismo no drogo resistente.

Tabla No. 2 Características clínicas y de laboratorio

Característica (%)	ODR N: 44	ONDR N: 17	<i>p</i>
Hipertensión arterial	21 (47.7)	4 (23.5)	0.08
Enfermedad renal crónica	15 (34.1)	5 (29.4)	0.72
Infección previa en pie	21 (47.7)	5 (29.4)	0.19
Hospitalización previa	10 (22.7)	2 (11.8)	0.34

Característica (%)	ODR N: 44	ONDR N: 17	p
Uso de antibióticos previos	33 (75)	7 (41.2)	0.01
Tabaquismo	8 (18.2)	3 (17.6)	0.95
Alcoholismo	7 (15.9)	9 (52.9)	0.001
IMC	25.71±1.87	25.23±1.31	1.0
Años de ser diabético	12.77±7.82	12±9.24	0.74
Tratamiento			
Insulinoterapia	26 (59.1)	8 (47.1)	0.40
Hipoglucemiantes orales	15 (34.1)	8 (47.1)	0.35
Combinado	3 (6.8)	1 (5.9)	0.89
Creatinina (mg/dl)	1.38±1.08	1.08±0.56	0.28
Glucosa (mg/dl)	261±105.08	274.82±160.86	0.69
Hemoglobina glicosilada	8.84±4.30	9.36±3.30	0.65
Número de intervenciones quirúrgicas	2.91±1.32	2.82±2.15	0.84
Estadio Wifi (%)			
Estadio I	4 (9.1)	2 (11.8)	0.75
Estadio II	21 (47.7)	7 (41.2)	0.65

Característica (%)	ODR N: 44	ONDR N: 17	<i>p</i>
Estadio III	12 (27.3)	6 (35.3)	0.54
Estadio IV	7 (15.9)	2 (11.8)	0.68
Grado de isquemia (%)			
Grado 0	1 (2.3)	2 (11.8)	0.12
Grado 1	11 (25)	8 (47.1)	0.09
Grado 2	19 (43.2)	4 (23.5)	0.15
Grado 3	13 (29.5)	3 (17.6)	0.34

ORD: Organismos drogo-resistente/ONDR: Organismo no drogo resistente.

Tabla No. 3 Microbiología

Agente	ODR	ONDR	Total (%)
Gram positivos			
<i>S. aureus</i>	10 (76.9)*	3 (23.1)	13 (17.1)
<i>Staphylococcus spp.</i>	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (9.2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (10.5)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (3.9)
Gram negativos			
<i>E. coli</i>	9 (90)	1 (10)	10 (13.1)
<i>Escherichia spp.</i>	1 (100)	0 (0.0)	1 (1.3)

Agente	ODR	ONDR	Total (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (77.7)	2 (22.3)	9 (11.8)
<i>Serratia marcescens</i>	4 (50)	4 (50)	8 (10.5)
<i>Serratia spp.</i>	1 (100)	0 (0.0)	1 (1.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (3.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (75)	1 (25)	4 (5.2)
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (60)	2 (40)	5 (6.5)
Otros	3 (75)	1 (25)	4 (5.2)
Total	50	26	76

* *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. ORD: Organismo drogo resistente/ONDR: Organismos no drogo resistente.

Tabla No. 3.1 Prevalencia: Microbiología en pie diabético infectado (76 aislamientos)

Gram negativos	Gram positivos
59%	41%

Tabla No. 4 Resistencia Bacteriana (ODR aislados= 50)

Grupo	Aislamientos	%
Gram negativos con resistencia a quinolonas	29	58
BLEE positivo	20	40
MRSA	10	20
Resistencia a carbapenémicos	6	12
OMDR	12	24

OMDR: Organismo multidrogo resistente, MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Tabla No. 5 Resultados clínicos

Resultado (%)	ODR N: 44	ONDR N: 17	<i>p</i>
Tiempo de estancia intrahospitalaria (días)	12.09±6.80	9.29±7	0.15
Amputación mayor	14 (31.8)	3 (17.6)	0.27
Amputación menor	21 (47.7)	2 (11.8)	0.01
Curación	9 (20.5)	11 (64.7)	0.01
Muerte	0	1 (5.9)	0.10

ORD: Organismo drogo resistente/ONDR: Organismos no drogo resistente.

Tabla. No. 6 Factores de riesgo asociados a infección por ODR en pacientes con pie diabético

Características	ODR	ONDR	RM	(IC:95%)
Uso de antibióticos previos	33 (75)	7 (41.2)	4.28	1.31-13.98
Amputación menor	21 (47.7)	2 (11.8)	6.84	1.39-33.5
Curación	9 (20.5)	11 (64.7)	0.14	0.04-0.48

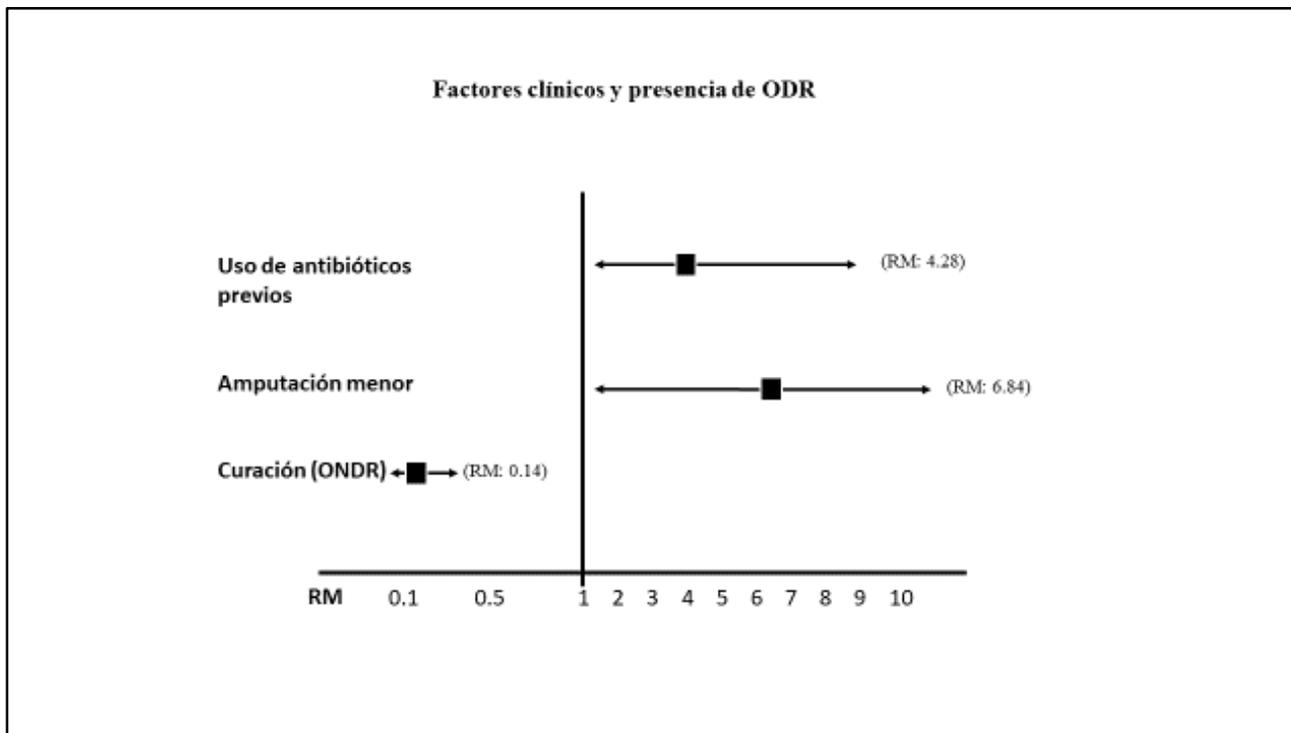
ORD: Organismo drogo resistente/ONDR: Organismos no drogo resistente.

Tabla.7 Resistencia bacteriana y riesgo de amputación menor

Parámetro	Grupo	RM	IC 95%
Amputación menor	Gram negativos BLEE positivo	45.6	4.7-439
	Gram negativos resistente a carbapenémicos	29.5	1.4-621
	OMDR	12.0	1.9-75.7
	MRSA	1.6	0.31-8.24

ORD: Organismo drogo resistente/ONDR: Organismos no drogo resistente.

Figura 2. Asociación de riesgo.



ONDR: Organismo no drogo resistente, ODR: Organismo drogo resistente