

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN, León

Área del Conocimiento de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina



Línea de Investigación

Enfermedades Infecciosas

Sublínea de Investigación

Resistencia antimicrobiana y Programa PANCRAM

Monografía para optar al título de Médico General

“Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en un hospital de referencia.”

Autores:

Br. María Fernanda Benavides Vanegas

Carnet: 20-01040-0

Br. Alejandro José Berríos Guevara

Carnet: 20-00439-0

Tutores:

Dr. Alberto José Saavedra Berríos - Especialista en Medicina Interna.

Dr. Luis Enrique Blanco Romero – Ph. D

León, Nicaragua 12 de noviembre de 2024

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN, León

Área del Conocimiento de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina



Línea de Investigación

Enfermedades Infecciosas

Sublínea de Investigación

Resistencia antimicrobiana y Programa PANCRAM

Monografía para optar al título de Médico General

“Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en un hospital de referencia.”

Autores:

Br. María Fernanda Benavides Vanegas

Carnet: 20-01040-0

Br. Alejandro José Berríos Guevara

Carnet: 20-00439-0

Tutores:

Dr. Alberto José Saavedra Berríos - Especialista en Medicina Interna.

Dr. Luis Enrique Blanco Romero – Ph. D

León, Nicaragua 12 de noviembre de 2024

Resumen

Objetivo general: Determinar la frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en un hospital de referencia.

Diseño metodológico: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal y retrospectivo. Los datos utilizados fueron obtenidos de antibiogramas tomados y procesados en un hospital de referencia del occidente de Nicaragua en el primer semestre del año 2024, con los cuales se llenó una ficha de recolección de datos.

Resultados: Se analizaron un total de 107 reportes de antibiograma. La media de la edad fue de 58 años (DE 12.9). La mayoría fueron mujeres originarias de León. Se aislaron bacterias gram positivas y negativas en igual proporción. Fueron las más frecuentes: *Enterococcus faecalis* (18.8%), *Staphylococcus aureus* (16%), *Acinetobacter baumannii* (12.2%) y *Klebsiella pneumoniae* (10.3%). Un tercio de los *S. aureus* y la mitad de los *Staphylococcus coagulasa* negativos fueron resistentes a Meticilina. La mayor productora de BLEE fue *K. pneumoniae* y *A. baumannii* fue el mayor productor de carbapenemasas. Se presentó una mayor resistencia que sensibilidad a los antibióticos: Ciprofloxacino, Cefepime, Eritromicina, Ceftazidima, Clindamicina y Penicilina G. Se mostró más sensibilidad que resistencia frente a Cloranfenicol, Gentamicina, carbapenémicos, Linezolid y Vancomicina.

Conclusión: Las bacterias gram negativas presentaron un perfil de resistencia más amplio respecto a la gram positivas. Aunque estas últimas mantienen resistencias considerables, mantienen sensibilidad a antibióticos de última línea como Vancomicina y Linezolid. Por su parte los gram negativos tienen perfiles de resistencia más severos, lo que incluye carbapenemes, Aztreonam y quinolonas. Incluso, se reportaron bacterias que fueron solamente sensibles a Colistín.

Palabras clave: Pie diabético, microorganismos, gram positivo, gram negativo, antibiótico, resistencia antimicrobiana.

Dedicatoria

María Fernanda Benavides Vanegas:

Dedico este trabajo de finalización de mis estudios primeramente a Dios y a la Santísima Virgen María, quienes desde el comienzo de esta aventura han estado al tanto de todos mis sueños y aspiraciones, así como del significado de este trabajo, quienes nunca me han dejado sola y me han llenado de sabiduría y valentía a lo largo de estos 5 años mediante su omnipotencia.

A mis abuelos, María del Rosario Pereira y Aroldo Gerardo Vanegas, ambos QEPD, quienes creyeron en mí y en mis sueños. Me hubiera encantado compartir con ellos esta meta física, pero sé que desde el cielo están orgullosos de lo que he logrado y del nuevo camino que estoy comenzando.

A mi padre, Ing. Oscar Danilo Benavides que nunca me ha dejado dar un paso en falso y es el principal constructor de mis sueños, metas y anhelos. A mi madre, Dra. María Eugenia Vanegas, mi ejemplo desde la infancia, que me motivó a seguir esta carrera gracias a su calidez, amor y sabiduría en el trato con sus pacientes.

Agradezco a los maestros que hicieron posible que este trabajo tomara forma: Dr. Alberto Saavedra Berríos y Dr. Luis Blanco Romero. Su sabiduría y guía durante estos meses han sido fundamentales, y su dedicación me motiva a seguir explorando el apasionante mundo de la investigación.

A mi compañero de toda la carrera y amigo a quien admiro profundamente, Alejandro José Berríos, quien transformó el proceso de esta investigación en una verdadera aventura que ambos disfrutamos en cada paso que dimos.

Y, por último, me agradezco a mí misma por haber creído en mis capacidades, por cada noche de desvelo y esfuerzo, y por seguir adelante a pesar del cansancio y de los momentos difíciles. Mi valentía me ha llevado hasta aquí, y reconozco que cada desafío superado ha fortalecido mi determinación.

Alejandro José Berríos Guevara:

Con mucha alegría, dedico este estudio y todos mis esfuerzos a lo largo de la carrera en primer lugar a Dios. Creador de toda ciencia y conocimiento, de todo cuanto existe y quién es el fin último de nuestra vida. A Santa María, la Virgen, mi gran amiga y compañera a lo largo de todos estos años.

A quienes desde su humanismo y ciencia me motivaron a estudiar medicina; mi abuelo, el Dr. Gastón Berríos Valladares, maestro de generaciones e ínclito galeno quién con la precisión de su bisturí y la agudeza de su ciencia, brilla para ayudar a los demás. A la Dra. Nubia María Berríos García, mi tía, por su leal compañía y cariño todos estos años. Por ser quién desde pequeño miré ejercer con tanta vocación y empeño y consagró su vida a la cardiología infantil.

A mis padres, Ing. José Tomás Berríos y Lic. Alma Guevara, por ser cada día mi modelo de superación y trabajo, por su afecto y el gran honor de ser su hijo. A mis hermanos, Tomás y Fernando, mi afecto fraterno.

A los maestros que tuve y tendré a lo largo de estos años y los muchos que me faltan por estudiar. Especialmente al Dr. Alberto Saavedra Berríos y el Dr. Luis Blanco Romero, por ser tutores y amigos en este proceso. Y a la corta lista de docentes verdaderos maestros que llevo en mi corazón.

A los compañeros y amigos que esta carrera me regaló, especialmente a María Fernanda, a quién le expreso mi sincero cariño y admiración.

Finalmente, a mí, por tantos años de sincero esfuerzo y madrugadas de desvelo. Por haber confiado en mis limitadas capacidades. Por el empeño, honestidad y vocación que le dediqué a mis años como Alumno Ayudante y por el entusiasmo que me genera estudiar y enseñar; y, en fin, por lo que me prepare el futuro y la ciencia. Quién no vive para servir, no sirve para vivir.

Agradecimientos

A Dios creador nuestro, a Nuestra Señora de la Merced a quién le encomendamos este trabajo y nunca nos dejó solos.

A nuestros tutores y maestros, con sincera admiración al Dr. Alberto Saavedra y al Dr. Luis Blanco. Verdaderos modelos de ciencia y virtud para nosotros, por su disposición completa desde el inicio a trabajar con nosotros, por su tiempo y conocimiento, gracias.

Al personal del Departamento de Bacteriología del hospital donde se desarrolló esta investigación, por su disposición completa a colaborar prestamente con nosotros.

Índice

Abreviaturas	1
Introducción.....	2
Antecedentes	3
Planteamiento del problema	6
Justificación	8
Objetivo general	9
Marco Teórico	10
Diseño metodológico.....	29
Resultados	42
Discusión	48
Conclusiones	53
Recomendaciones	54
Referencias.....	55
Anexos	61

Abreviaturas

DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
OMS	Organización Mundial de la Salud
HEODRA	Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello
PANCRAM	Plan de Acción Nacional para la contención de la Resistencia Antimicrobiana
UPD	Úlcera de pie diabético
MDR	Multidrogorresistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a Meticilina
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CPNM	Carbapenemasas
ECN	Estafilococos coagulasa negativo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
AGE's	Productos finales de glicación avanzada
PMN	Polimorfonucleares
TSST-1	Toxina 1 del síndrome del shock tóxico
PBP's	Proteínas de unión a la penicilina
LPS	Lipopolisacárido
ITU	Infecciones del tracto urinario
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
OXA	Oxacilinasas
KPC	Klebsiella productora de carbapenemasas
MLS	Macrólidos, lincosaminas, estreptograminas
TMP SMX	Trimetoprim sulfametoxazol
PCI	Prevención y Control de infecciones

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el pie diabético como la presencia de ulceración, infección, y/o gangrena del pie asociada a la neuropatía diabética y a diferentes grados de enfermedad vascular periférica, resultantes de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglicemia mantenida ⁽¹⁾.

Por lo tanto, la identificación de los microorganismos y la resistencia a los antibióticos es importante en el manejo del paciente con úlceras de pie diabético por el riesgo de amputación, por lo que surge la necesidad de instaurar un tratamiento antibiótico específico y temprano.

En 2017, la OMS publicó una lista de patógenos basada en los crecientes peligros que plantea la resistencia a los antibióticos, los patógenos designados ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa* y especies de *Enterobacter*), se les considera en el estatus de prioridad más alto debido a la amenaza que representan ⁽²⁾. Estos patógenos son, además, los más comunes del pie diabético.

En los últimos años se ha reportado un aumento de microorganismos multirresistentes a los antibacterianos, con resistencia adquirida, múltiple y extendida, además de los panresistentes, incluyendo productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y *Staphylococcus aureus* *meticilino-resistentes* (MRSA) ⁽³⁾.

Los pacientes con diabetes enfrentan numerosas complicaciones debido al descontrol metabólico y la falta de adherencia al tratamiento. Las úlceras de pie diabético (UPD) con multirresistencia constituyen una carga sanitaria, lo que conduce a cambios en la estrategia del tratamiento y limita las opciones antimicrobianas. Su manejo es un desafío y lo convierte en un tratamiento difícil, costoso y prolongado, por tanto, es crucial realizar estudios que permitan actualizar su manejo según los patrones de resistencia locales. Se determinó la frecuencia de los principales microorganismos patógenos, así como el perfil de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de los presentes en las úlceras del pie diabético.

Antecedentes

El pie diabético representa una importante problemática médica, social y económica en todo el mundo y en países en vías de desarrollo donde es incluso considerada una emergencia sanitaria ⁽⁴⁾. Por su parte, Nicaragua al 2021 tenía una prevalencia de diabetes de 9.3 en pacientes de 20 – 79 años ⁽⁵⁾ y según datos oficiales, en 2023 se registraron 139,136 casos de personas con diabetes mellitus (DM), siendo la segunda enfermedad crónica más común con tasa de 208.4 por cada 10, 000 habitantes ⁽⁶⁾.

En 2023, DM fue la séptima causa de mayor frecuencia de egresos hospitalarios en el país (8,388) ⁽⁶⁾. Es relevante considerar que las úlceras infectadas pueden llegar a representar hasta el 25% de estadías hospitalarias en este tipo de pacientes; que tienen también un riesgo de hasta 34% de desarrollar úlceras en su vida ⁽⁷⁾. Es pertinente considerar su perfil de tratamiento tomando en cuenta los demás factores de riesgo de estos pacientes, porque el fracaso al terapéutico representa para muchos, entre otras: cuadros depresivos y la inevitable amputación ⁽⁷⁾ lo cual es también, una parte importante de su relevancia social.

Respecto a los patógenos aislados con mayor frecuencia en úlceras de pie diabético, existe predominio de microorganismos gram positivos. *Staphylococcus aureus* es la bacteria más común a nivel mundial. En Italia, Boschetti y otros ⁽⁸⁾ publicaron una cohorte en 2021, que mostró su predominancia entre todos los crecimientos de cultivo (33.5%). En Perú, Moya y otros ⁽⁹⁾ reportaron la mayoría (63%) de 63 bacterias eran gram positivas y la más frecuente también *S. aureus*; presente en la quinta parte de las muestras, y siendo más de la mitad productoras de betalactamasa. En Ecuador, Ortega ⁽¹⁰⁾ igualmente reportó su presencia mayoritaria. En segundo lugar, se reportan con frecuencias similares gram negativos como *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella* ⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

A nivel nacional, en Managua un estudio publicado en 2021 y realizado por Sandoval ⁽¹¹⁾ en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz, informó que se aislaron 76 bacterias de muestras de 61 pacientes, y reportó también la presencia mayoritaria de *S. aureus* (17.1%) seguido de *E. coli* (13.1%). No obstante, en las últimas tres ocasiones en

el HEODRA se ha reportado una mayor predominancia de los gram negativos. En 2019, *P. aeruginosa* fue la más frecuente (38.7%), seguida de *E. coli*, *Staphylococcus epidermis*, *S. aureus* y *A. baumannii*, según Albuquerque y Castro ⁽¹²⁾. En 2021, Gonzales y Pérez ⁽¹³⁾ informaron que el 83.3% de los crecimientos fue gram negativo; en este caso la mayoría fue *Klebsiella pneumoniae* (25.8%), seguida de *E. coli* (9.17%) y *Proteus mirabilis*. Del mismo modo, en 2022 Orozco ⁽¹⁴⁾ identificó la presencia de *Klebsiella* en úlceras de pie diabético (14.84%), seguida de *S. aureus* (14.06%) y *Streptococcus pyogenes* en (10.16%) a pesar de ser estos gram positivos.

Respecto a los perfiles de resistencia, en Ecuador, se reportó por Ortega ⁽¹⁰⁾ que los gram positivos aislados eran resistentes hasta en un 90% a las penicilinas y en Italia se encontró que solo el 15.7% de los *S. aureus* eran sensibles a todos los antibióticos y que en más de la cuarta parte de los pacientes hubo MRSA. en Managua, Sandoval ⁽¹¹⁾ informó que la mayoría de los *S. aureus* eran MRSA (76.9%).

Existe una marcada resistencia a las fluoroquinolonas, en el estudio de Italia, Boschetti y otros ⁽⁸⁾ la evidenciaron en *P. aeruginosa* en más de la mitad de los casos y en Perú, las bacterias más frecuentes aisladas también le eran resistentes, así como a Ampicilina, Timetoprim-Sulfametoxazol y Cefuroxima. Igualmente, en Ecuador, Ortega ⁽¹⁰⁾ reportó gram negativos resistentes a Ciprofloxacina y Ceftriaxona en segundo lugar. Sandoval ⁽¹¹⁾ informó que el 71% de los gram negativos eran drogo resistentes con la mayoría (58%) de resistencia a quinolonas. También se identificó una prevalencia de cepas BLEE (en un 40%) y finalmente, organismos MDR (en un 24%).

Respecto a las investigaciones en HEODRA, en el 2019 el 80% de los cultivos fueron positivos y de estos, el total de los aislados fue multirresistente, contando con *P. aeruginosa* sensible solamente a Colistín y con *E. coli* multirresistente en la mayoría de los casos (66.6%). Así mismo, *S. aureus* mostró resistencia a 7 de 10 antibióticos como cefalosporinas, penicilinas, quinolonas y lincosamidas y por su parte, *A. baumannii* fue resistente a casi todos de los antibióticos (en un 90%) y

sensible solo a polimixina Colistín ⁽¹²⁾. En el 2021 Gonzalez y Pérez ⁽¹³⁾ evidenciaron que la mayoría de las bacterias aisladas eran resistentes a Ciprofloxacina y que *Klebsiella* solo tenía sensibilidad total para Amikacina o Cefazolina. El estudio del 2022 realizado por Orozco ⁽¹⁴⁾ no incluyó perfil de resistencia.

Planteamiento del problema

La DM es actualmente un problema global de salud pública, se estima que 62 millones de personas en las Américas viven con ella ⁽¹⁵⁾. En Nicaragua en 2023 se censaron 139,136 personas con diabetes ⁽⁶⁾. Todos estos pacientes están en riesgo de desarrollar una de sus principales complicaciones, misma que es la principal causa de amputación no traumáticas de miembros inferiores: el pie diabético ⁽¹⁵⁾.

Esta una complicación crónica y sindrómica propiciada por descompensación metabólica que se desarrolla como resultado de polineuropatía periférica, enfermedad vascular, inmunopatías y alteraciones infecciosas ⁽¹⁶⁾. Su prevalencia varía entre el 8% y 13% de los pacientes diabéticos y estos presentan una incidencia de amputación de 2.5-6/1000 ⁽¹⁷⁾. De hecho, las personas diabéticas tienen un riesgo 15 veces mayor de amputación en comparación con los que no lo son, y por su parte, el 85% de quienes sufren estas amputaciones ya han padecido con anterioridad la aparición de una úlcera diabética ⁽¹⁷⁾.

El componente infeccioso es determinante en la historia natural del pie diabético y contribuye a una morbimortalidad más significativa ⁽⁵⁾, se sabe que estas úlceras son infectadas por diferentes bacterias gram positivas y gram negativas. Sin embargo, la frecuencia de microorganismos típicos aislados está fuertemente influenciado por factores geográficos, variables del paciente y características de su úlcera, así como el perfil de resistencia antimicrobiana local⁽⁵⁾, usualmente ignorado y con la necesidad constante de actualizarse.

Por tanto, si es sabido que el pie diabético es una situación de salud presente en nuestro medio y que es fundamental saber con actualidad cuales son los patógenos presentes en las úlceras, e incluso, si es necesario conocer a cuales antibióticos son sensibles; para mitigar el problema global de la resistencia antimicrobiana, guiar la terapia antibiótica y mejorar el pronóstico del paciente; ⁽⁶⁾⁽⁸⁾ es pertinente preguntarse: ¿cuál es la frecuencia y perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en pacientes de un hospital de referencia?

Preguntas de investigación

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con úlceras de pie diabético de un hospital de referencia?
2. ¿Cuáles son los microorganismos presentes en los cultivos realizados de úlceras de pie diabético en pacientes de un hospital de referencia?
3. ¿Cómo es el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en pacientes de un hospital de referencia?

Justificación

La incidencia global del pie diabético sigue aumentando, y con ella, una amenaza importante para la salud pública y la evolución clínica de las úlceras como lo es la resistencia antimicrobiana ⁽⁵⁾. Por ese motivo, este estudio busca generar conocimientos sobre las implicaciones teórico-prácticas de las infecciones en úlceras de pie diabético, las cuales son identificar los patógenos que actualmente afectan esta entidad y ofrecer un perfil actualizado de resistencia a los regímenes antibióticos usados en nuestro medio. El proceso infeccioso representa una amenaza para el miembro afectado y requiere un tratamiento precoz y eficaz tanto para la mejoría clínica del paciente, como para la situación concerniente a la pérdida de sensibilidad antibiótica, basada en reconocer al pie diabético por sí mismo, como un factor de riesgo para la resistencia antimicrobiana en general ⁽⁵⁾.

Puesto que el tratamiento al inicio es empírico y que luego debe ajustarse lo más pronto posible según la respuesta clínica y los resultados bacteriológicos del cultivo ⁽¹⁶⁾, surge entonces la necesidad de investigar, cuáles son esas bacterias que están en este momento presentes en nuestro medio y a que antibióticos son sensibles y a cuales han desarrollado resistencia, para poder continuar o modificar los esquemas actuales de tratamiento y así; repercutir en la calidad de vida del paciente, la vigilancia de la resistencia antimicrobiana y mejorar la atención hospitalaria, de forma que, en la terapéutica se conozca a cuales bacterias se trata.

Este estudio será de beneficio a instituciones como el Ministerio de Salud (MINSA) y al área de investigación biomédica de la UNAN León, aportando al conocimiento en la línea de investigación de enfermedades infecciosas; así como al Plan de Acción Nacional para la Contención de la Resistencia Antimicrobiana (PANCRAM); lo que contribuirá al fortalecimiento de la investigación e innovación en este campo que es propenso a cambios y a generación de nuevos perfiles de resistencia. Y con este conocimiento, garantizar la prevención y atención adecuada en la familia y comunidad, especialmente para los sectores más vulnerables que pueden experimentar fallas terapéuticas durante su estancia hospitalaria, así como complicaciones relacionadas con esta patología.

Objetivo general

Determinar la frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en un hospital de referencia.

Objetivos específicos:

1. Describir las principales características sociodemográficas de los pacientes con úlceras de pie diabético.
2. Identificar los microorganismos presentes en los cultivos realizados de úlceras de pie diabético de pacientes de un hospital de referencia.
3. Establecer el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético de pacientes de un hospital de referencia.

Marco Teórico

1. Características generales

1.1. Diabetes mellitus y pie diabético

Según la Asociación Americana de la Diabetes, 2024; la diabetes es una alteración metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica. Es una afectación compleja que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción de riesgos más allá del control glucémico. La educación y el apoyo continuos para su autocontrol son fundamentales para empoderar a las personas, prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo ⁽¹⁸⁾.

La Guía para la atención integral del pie diabético (normativa MINSA 205), define a este como un síndrome patológico, que confluye en complicaciones de diferentes etiologías (Polineuropatías periférica, enfermedad vascular periférica, inmunopatía y alteraciones biomecánica e infecciosa) por descompensación metabólica en la DM ⁽¹⁶⁾.

Las infecciones de la piel y sus estructuras en el paciente con DM2 son usualmente más severas que las que se encuentran en el paciente no diabético y ya que estos tienen usualmente un mal control de su glicemia los síndromes infecciosos que se presentan son severos y difíciles de tratar. El síndrome infeccioso de piel y tejidos blandos en DM2 más común es el que ocurre como infecciones del pie del diabético, esta patología se inicia usualmente con una lesión/ulceración mínima en el pie del diabético relacionada a trauma-neuropatía y enfermedad vascular periférica, suele tener una evolución crónica con manifestaciones mínimas hasta que la infección súbitamente se torna severa requiriéndose para su manejo adecuado hospitalización, antibióticos intravenosos y procedimientos quirúrgicos ⁽¹⁹⁾.

Los microorganismos, favorecidos por alteraciones inmunitarias locales o sistémicas, alcanzan la piel y los tejidos subyacentes a través de soluciones de continuidad, fundamentalmente úlceras neuropáticas y vasculares. Los microorganismos causales de estas infecciones proceden de la flora cutánea e intestinal del propio paciente; *S. aureus* es el más prevalente de todos. Pero existen variaciones en función del tipo de infección y determinadas situaciones del paciente.

En las infecciones superficiales, agudas y leves predominan los cocos gram positivos mientras que las más profundas y graves suelen ser polimicrobianas con cocos gram positivos, bacilos gram negativos y anaerobios ⁽²⁰⁾.

Los pacientes con úlceras crónicas suelen tener infecciones polimicrobianas y los que, además, han recibido antibióticos recientemente, manipulación quirúrgica o han estado hospitalizados o en centros sociosanitarios acaban por ser colonizados o infectados por microorganismos multirresistentes: *S. aureus* resistente a Meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos (ECN), *Enterococos*, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacilos gram negativos no fermentadores como *P. aeruginosa* (particularmente en úlceras exudativas o tratadas con vendajes húmedos o hidroterapia) ⁽²⁰⁾.

El inicio del tratamiento es normalmente empírico y en la elección del antibiótico, la forma y el lugar de administración influye decisivamente la gravedad de la infección, uno de los grandes problemas actuales de la antibioterapia empírica inicial es el riesgo de fracaso por la presencia de microorganismos resistentes. La probabilidad de acertar desde el principio es mucho mayor si se conoce la prevalencia local de los microorganismos causales y sus patrones de sensibilidad ⁽²⁰⁾.

1.2. Factores de riesgo

El pie diabético se asocia con múltiples factores de riesgo no modificables (edad, sexo, población), factores de riesgo modificables (neuropatía periférica, aterosclerosis, insuficiencia venosa, hábito de fumar, adherencia al tratamiento, sitio de residencia, caminar descalzo, deformidad podálica, trauma e infección) que influyen directamente en su desarrollo, destacando:

Historia de úlcera previa y/o amputaciones, sexo masculino, alteraciones de los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos, amputación previa y úlceras previas, calzado inadecuado, cáncer (mieloma múltiple, cáncer de pulmón), condiciones psicosociales (vivir solo, antecedentes de depresión), deficiencia de Vitamina B12, deformidades en los pies, desconocimientos sobre su enfermedad y sus cuidados, dificultad en el acceso al sistema de salud ⁽¹⁶⁾.

También enfermedades como enfermedad arterial periférica, enfermedades desmielinizantes inflamatorias crónicas, falta de higiene, hipotiroidismo, intoxicaciones por metales pesados, más de 10 años de evolución y con mal control metabólico, movilidad articular disminuida, nefropatía diabética, neuropatía periférica, neuropatías congénitas, neurotoxicidad secundaria a fármacos (Quimioterapia), obesidad, polineuropatías diabéticas (especialmente en aquellos con deformidades neuropáticas y limitación de movilidad articular), retinopatía diabética con discapacidad visual, tabaquismo, toxinas (Alcohol), vasculitis, vida sedentaria, virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), mal control metabólico persistente – Hemoglobina A1c > 7.0% ⁽¹⁶⁾.

1.3. Fisiopatología

Las úlceras de pie diabético son consecuencia de un estado sostenido de hiperglucemia producto de una diabetes descontrolada que se presenta a modo de ulceraciones generalmente en los puntos de apoyo del pie. Este cuadro comprende una triada de: neuropatía, insuficiencia vascular y una infección secundaria a un trauma del pie ⁽²¹⁾. Anexos 1.

La presencia de neuropatía diabética periférica con o sin enfermedad arterial periférica junto a un evento precipitante permite el desarrollo de la úlcera en pacientes con factores de riesgo ⁽²²⁾.

La ausencia de sensación protectora del pie predispone a la aparición de traumas. Esta alteración ocurre por una regulación a la alta de aldosa reductasa y sorbitol deshidrogenasa estimulada por la hiperglucemia lo que causa un aumento de sus productos (sorbitol y fructosa respectivamente), mismos que inducen estrés osmótico y generan una disminución de la síntesis de mioinositol y de la conducción nerviosa. En estados prolongados, deben considerarse los productos finales de glicación avanzada (*Advanced glycation end products - AGEs*) los cuales son glucosilaciones de proteínas no enzimáticas, ácidos nucleicos y lípidos mediados por el mismo estado hiperglucémico ⁽²¹⁾.

La diabetes puede inducir la disfunción neuronal autonómica, lo que causa en el pie, una disminución o ausencia en la sudoración dejándolo expuesto a resequedad,

fisuras y agrietamientos de la piel, así como a la pérdida de la sensación de posición permitiendo presiones muy elevadas sobre puntos de apoyo en la planta del pie pasando desapercibidas para el paciente. Incluso, llevando a alteraciones estructurales y pérdida de músculo por neuropatía de la motoneurona. ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

Así mismo, ese estado hiperglucémico lleva a disfunciones moleculares en la curación de una úlcera. Se desregula la función temprana de los neutrófilos en sus trampas extracelulares causando incluso una cascada proinflamatoria, citocinas y estrés oxidativo que retrasa aún más la curación. Por tanto, la hiperglucemia desencadena un estado proinflamatorio y de hiperactivación de metaloproteinasas de la matriz extracelular que más bien reducen el contenido de colágeno y fibras elásticas de la dermis y promueven un estado proteolítico cuando debería ser completamente contrario ⁽²¹⁾.

Por último, se altera también los procesos de angiogénesis, disminuyendo el factor de crecimiento endotelial vascular y también la migración de nuevos vasos sanguíneos por factor de crecimiento fibroblástico 2 no permitiendo que se forme tejido de granulación y que tampoco se oxigenen los tejidos ⁽²¹⁾.

Todo este sistema de alteraciones tisulares provocadas por la diabetes, establecen el medio idóneo para que estas úlceras puedan ser colonizadas, primero por la microbiota propia de la piel y luego por diversos patógenos adquiridos del medio, del tracto gastrointestinal o de instancias hospitalarias, y así mismo, el pronóstico de curación de la úlcera empeora a medida que esta se vuelve polimicrobiana, y con ello, su respuesta a la antibioticoterapia ⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾.

1.4. Clasificación

El primer paso en el manejo de las úlceras de pie diabético es evaluar, graduar y clasificar la úlcera basándose tanto en la evaluación clínica del daño y en la profundidad y amplitud de la úlcera, así como la presencia de infección e isquemia de lo cual dependerá el tratamiento ⁽⁷⁾. Existen múltiples escalas de clasificación, pero la usada en nuestro medio es Wifl y en menor medida Wagner.

1.4.1. Escala de Wifl

Propuesta por la Sociedad Americana de Cirugía Vascul, ofrece un abordaje más cuantitativo de la enfermedad arterial periférica como un factor clave en la patología de la extremidad inferior, sometiéndola a medidas y criterios más objetivos para categorías individuales en valores asignados de ninguno, bajo, moderado y severo ⁽⁷⁾. Anexos 2.

1.4.2. Escala de Wagner

Basada en la evaluación clínica en parámetros como la profundidad de la úlcera y la presencia de necrosis de forma aislada de demás factores como el estado vascular del pie. Por eso, debido a su falta de especificidad y mala predicción de datos ha dejado de usarse además de la escasa información que aporta sobre la coexistencia de profundidad, infección e isquemia ⁽⁷⁾. Anexos 3.

2. Microorganismos

El pie diabético puede iniciarse como solo una celulitis provocada por bacterias gram positivas como *Staphylococcus* o *Streptococcus*, puede continuar para complicarse con una Úlcera de tamaño variable que al inicio está infectada con las mismas bacterias que provocaron la celulitis (Úlcera sin tratamiento previo). Después de recibir tratamiento con antimicrobianos la úlcera ahora puede infectarse con otros patógenos como bacterias gram negativas, para que finalmente la úlcera evolucione a una infección polimicrobiana mixta por anaerobios y aerobios que causa necrosis/gangrena ⁽¹⁹⁾.

2.1. Bacterias gram positivas

Una bacteria gram positiva posee una pared celular gruesa que consta de varias capas y está formada principalmente por peptidogluano (150 a 500 Å) que rodea la membrana citoplásmica. El peptidogluano es un exoesqueleto en forma de malla, lo suficientemente poroso como para permitir la difusión de los metabolitos a la membrana plasmática, es un elemento clave para la estructura, la replicación y la supervivencia de la célula en las condiciones normalmente hostiles en las que proliferan las bacterias ⁽²⁵⁾.

La bacteria gram positiva posee otros componentes, como las proteínas, los ácidos teicoicos y lipoteicoicos, y polisacáridos complejos (denominados polisacáridos C). La proteína M de los *Streptococcus* y la proteína R de los *Staphylococcus* se asocian al peptidoglucano. Los ácidos teicoicos son unos polímeros hidrosolubles de fosfatos de poliol que están unidos al peptidoglucano mediante enlaces covalentes y son fundamentales para la viabilidad celular ⁽²⁵⁾.

Los ácidos lipoteicoicos poseen un ácido graso y se encuentran unidos a la membrana citoplásmica. Estas moléculas son antígenos de superficie frecuentes que diferencian los serotipos bacterianos y favorecen la fijación a otras bacterias y a receptores específicos localizados en la superficie de las células de los mamíferos (adherencia). Los ácidos teicoicos constituyen unos señalados factores de virulencia. Los ácidos lipoteicoicos son expulsados hacia el medio circundante y al medio intercelular del organismo hospedador y, aunque débiles, son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias del hospedador ⁽²⁵⁾.

2.1.1. *Staphylococcus aureus*

Miembro más virulento y mejor conocido, forma parte de la flora normal de la piel humana y de las superficies mucosas. Se han identificado 11 serotipos capsulares. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas muy gruesas y colonias de aspecto mucoides, serotipos 5 y 8 son responsables de la mayor parte de las infecciones humanas. La cápsula protege a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos por los leucocitos polimorfonucleares (PMN). Peptidoglucanos le aportan estabilidad osmótica; estimula la producción de pirógeno endógeno (actividad similar a endotoxina); atrae químicamente a los leucocitos (formación de abscesos) ⁽²⁵⁾.

La mayor parte de los *Staphylococcus* producen una biopelícula hidrosoluble laxa (capa de limo o biopelícula) formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que depende de factores genéticos y de las condiciones de crecimiento lo que inhibe la fagocitosis. *S. aureus* puede eludir las defensas del hospedador separando con una pared la zona de la infección y también producir coagulasa (+), una enzima que facilita la conversión de la fibrina en fibrinógeno para

producir una barrera tipo coágulo. *S. aureus* expresa diversos factores de virulencia: adhesinas, enzimas degradativas, produce un gran número de toxinas, entre las que figuran cinco toxinas citolíticas que dañan la membrana (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina de Panton-Valentine [P-V]), dos toxinas exfoliativas (A y B), 18 enterotoxinas (A a R) y la toxina-1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), catalasas y coagulasas, las cuales originan un abanico de estados patológicos ⁽²⁵⁾.

2.1.2. *Staphylococcus coagulasa negativo*

Los *Staphylococcus coagulasa negativos*, son cocos gram positivos negativos para coagulasa y positivos para catalasa dispuestos en racimos, son relativamente avirulentos. Forman parte de la microbiota humana normal de la piel y de las superficies mucosas, pueden sobrevivir en las superficies secas durante períodos de tiempo prolongados, los pacientes de riesgo son los que tienen cuerpos extraños. Están especialmente adaptados para producir infecciones debido a que producen una capa de polisacárido extracelular que se une a los catéteres, derivaciones, injertos, válvulas y articulaciones protésicas, lo que facilita la adherencia a cuerpos extraños y la protección frente a la fagocitosis y los antibióticos, sobre todo en los niños muy pequeños, en los ancianos y en los pacientes inmunodeprimidos. Alrededor de 75% de estas infecciones se deben a *S. epidermidis*; las infecciones debidas a *S. lugdunensis*, *S. warneri*, *S. hominis* y otras especies son menos frecuentes ⁽²⁵⁾.

2.1.3. *Streptococcus Spp*

Grupo formado por diversos cocos gram positivos que normalmente se disponen en parejas o en cadenas, la mayoría son anaerobios facultativos, algunos crecen únicamente en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono (crecimiento capnofílico), su aislamiento requiere el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar carbohidratos, proceso que produce ácido láctico, y son catalasa-negativos. Su clasificación es complicada debido a que se utilizan tres sistemas diferentes: 1) propiedades serológicas: grupos de Lancefield (originalmente, A a W); 2) patrones hemolíticos: hemólisis completa (beta [b]),

hemólisis incompleta (alfa [a]) y ausencia de hemólisis (gamma [g]), y 3) propiedades bioquímicas (fisiológicas) ⁽²⁵⁾.

A manera más simplificada también se dividen en dos grupos: 1) *Streptococcus b-hemolíticos*, que se clasifican según los grupos de Lancefield, *S. pyogenes*, perteneciente al grupo A, su virulencia se determina por la capacidad de evitar la fagocitosis (mediada principalmente por la cápsula, las proteínas M y similares a M, la C5a peptidasa), adherirse a las células del hospedador e invadirlas (proteína M, ácido lipoteicoico, proteína F) y producir toxinas (exotoxinas pirógenas del estreptococo, estreptolisina S, estreptolisina O, estreptocinasa, ADNasas), origina diversas enfermedades supurativas y no supurativas y es un microorganismo común en infecciones de la piel y los tejidos blandos, la fama de estos microorganismos, denominados bacterias necrosantes, se debe a la mionecrosis grave que provocan y en 2) *Streptococcus a-hemolíticos* y *g-hemolíticos*, que se clasifican por pruebas bioquímicas, a este también se le denomina colectivamente *Streptococcus viridans*, nombre derivado de viridis (en latín, «verde»), que hace referencia al pigmento verde formado por la hemólisis parcial en el agar sangre, *S. viridans* se subdividen en cinco grupos clínicamente distintos: *S. anginosus*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. salivarius* y *S. bovis* ⁽²⁵⁾.

2.1.4 Enterococcus

Consta actualmente de 40 especies; pocas especies son patógenos importantes para los seres humanos. Las especies que se aíslan con una mayor frecuencia y que son clínicamente las más importantes son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Son cocos gram positivos que se disponen en parejas y en cadenas cortas, crecen de forma aerobia y anaerobia en un amplio intervalo de temperaturas (10-45 °C), en una amplia gama de valores de pH (4,6 a 9,9) y en presencia de altas concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) y de sales biliares ⁽²⁵⁾.

2.2. Bacterias gram negativas

Una pared celular gram negativa contiene dos capas situadas en el exterior de la membrana citoplásmica. Inmediatamente por fuera de la membrana citoplásmica se

encuentra una delgada capa de peptidoglucano que representa tan sólo entre un 5% y un 10% del peso de la pared celular. En la parte externa de la capa de peptidoglucano se halla la membrana externa, la cual es exclusiva de las bacterias gram negativas ⁽²⁵⁾.

La zona comprendida entre la superficie externa de la membrana citoplásmica y la superficie interna de la membrana externa se conoce como espacio periplásmico, contiene diversas enzimas hidrolíticas importantes para la degradación y metabolización por la célula de las macromoléculas de gran tamaño. Muchos de los factores de virulencia líticos (p. ej., colagenasas, hialuronidasas, proteasas y b-lactamasa) se encuentran en el espacio periplásmico ⁽²⁵⁾.

La pared celular de los gram negativos está atravesada también por distintos sistemas de transporte, que incluyen los dispositivos de secreción de tipos I, II, III, IV y V. La producción de dispositivos de secreción puede ser inducida durante la infección y contribuir a la virulencia del microbio al transportar moléculas que facilitan la adherencia bacteriana o la proliferación intracelular. El dispositivo de secreción III es un factor de virulencia fundamental en algunas bacterias con una estructura compleja que cruza las membranas interna y externa y puede actuar a modo de jeringa para inyectar proteínas dentro de otras células ⁽²⁵⁾.

La zona interna de la membrana externa contiene los fosfolípidos que normalmente aparecen en las membranas bacterianas. Sin embargo, la zona externa está formada fundamentalmente por lipopolisacárido (LPS), conocido como endotoxina y constituye un potente estimulador de las respuestas inmunitarias, activan los linfocitos B e inducen la liberación de interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y otros factores por parte de los macrófagos, las células dendríticas y otras células ⁽²⁵⁾

2.2.1. *Klebsiella pneumoniae*

Miembro de la familia *Enterobacteriaceae* son bacilos gram negativos de tamaño intermedio. Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* forman parte de la microflora comensal normal y pueden producir infecciones oportunistas, poseen una

cápsula prominente que confiere el aspecto mucoso a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos in vivo ⁽²⁵⁾.

2.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Es un patógeno oportunista presente en una gran variedad de ambientes, *Pseudomonas* tiene unos requerimientos nutricionales mínimos, puede tolerar un amplio intervalo de temperaturas (4-42 °C) y es resistente a muchos antibióticos y desinfectantes. Suele incluir bacilos gram negativos rectos o ligeramente curvados en general móviles (0,5-1,0 por 1,5-5,0 mm), que se disponen típicamente en parejas. Los microorganismos emplean los carbohidratos mediante la respiración aerobia de forma que el oxígeno es el aceptor terminal de los electrones ⁽²⁵⁾.

P. aeruginosa cuenta con múltiples factores de virulencia, incluidas las adhesinas (p. ej., flagelos, pili, lipopolisacárido y cápsula de alginato), las toxinas secretadas y las enzimas (p. ej., exotoxina A, es uno de los factores de virulencia más importantes producidos por las cepas patógenas de *P. aeruginosa*. Esta toxina altera la síntesis de proteínas al inhibir la elongación de la cadena peptídica en las células eucariotas, piocianina, pioverdina, elastasas, proteasas, fosfolipasa C, exoenzimas S y T) y resistencia antimicrobiana. Además, el sistema de transmisión utilizado por *Pseudomonas*, el sistema de secreción de tipo III, resulta especialmente eficaz para la inyección de toxinas dentro de la célula hospedadora ⁽²⁵⁾.

2.2.3. *Acinetobacter baumannii*

Son cocobacilos anchos gram negativos oxidasa negativo que se desarrollan como aerobios estrictos, son patógenos oportunistas. Crecen como saprofitos ubicuos en la naturaleza y en el entorno hospitalario. Sobreviven en las superficies húmedas, como los equipos de terapia respiratoria, y en las superficies secas, como la piel del ser humano. *A. baumannii* es una especie que oxida la glucosa, es el más frecuente, y la mayor parte de las infecciones humanas se relacionan con este ⁽²⁵⁾.

2.2.4. *Escherichia coli*

Perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gram negativos, miembro más frecuente e importante del

género *Escherichia*, es un bacilo gram negativo anaerobio facultativo, fermentador de lactosa, oxidasa-negativo. El lipopolisacárido consta de un polisacárido externo somático O, un núcleo polisacárido (antígeno común) y el lípido A (endotoxina), forman parte de la microflora intestinal normal y pueden producir infecciones oportunistas, se asocia a múltiples enfermedades, incluyen la gastroenteritis e infecciones extraintestinales: ITU, meningitis y sepsis. Multitud de cepas son capaces de producir enfermedad y algunos serotipos se asocian a una mayor virulencia. Posee múltiples factores de virulencia especializados que se pueden clasificar en dos categorías generales: adhesinas y exotoxinas y estos dependerán de las cepas de *E. coli*, las que provocan gastroenteritis se sub dividen en los cinco principales grupos: *E. coli enterotoxigénica* (ECET) posee antígenos del factor de colonización (CFA/I, CFA/II, CFA/III) toxina termolábil (Lt-1); toxina termoestable (Sta), enteropatógena (ECEP) tiene pili formadores de haces (BFP); intimina, *E. enteroagregativa* (ECEA) con fimbrias adherentes agregantes (AAF/I, AAF/II, AAF/III) toxina termoestable enteroagregante; toxina codificada por plásmidos, *E. entero hemorrágica* (ECEH) posee también BFP; intimina toxinas de Shiga (Stx-1, Stx-2) y *E. enteroinvasiva* (ECEI) que posee antígeno del plásmido invasivo Hemolisina (HlyA) ⁽²⁵⁾.

3. Mecanismos de Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de la bacteria para sobrevivir a las concentraciones terapéuticas utilizadas de un medicamento particular ⁽²⁶⁾. Esto puede ser mediado por conjugación; que es el intercambio de material genético entre bacterias por el contacto físico de un pili, transformación; que incorpora ADN libre del medio proveniente de bacterias lisadas y de transducción; que usa al bacteriófago como vector ⁽²⁷⁾. Se habla también de resistencia intrínseca o natural y extrínseca o adquirida ⁽²⁶⁾.

Dos factores principales se asocian con la aparición de una resistencia significativa; la evolución y las prácticas clínicas. Cuando una especie microbiana está sujeta a una amenaza existencial, esa presión seleccionará mutaciones aleatorias en el

genoma de la especie que permitan la supervivencia, lo cual, es ampliamente estimulado por las malas prácticas terapéuticas de los trabajadores de la salud ⁽²⁷⁾.

Las bacterias que se exponen a antimicrobianos y poseen algún mecanismo de resistencia, son seleccionadas naturalmente y mantienen su capacidad de replicarse y sustituyen a la población original. Sin embargo, estas bacterias resistentes no son más virulentas que las originales y, por tanto, si se suspende la presión selectiva la población nativa debería poder volver a recolonizar al paciente; esta situación es común en hospitales ⁽²⁸⁾.

3.1. Betalactamasas

Las betalactamasas son enzimas que degradan el anillo betalactámico. Son codificadas cromosómicamente por algunas bacterias o se transmiten de manera horizontal por transposones y plásmidos. Las bacterias en su mayoría gram negativas son las que utilizan estas enzimas ⁽²⁹⁾. De acuerdo con la clasificación de Ambler, las betalactamasas se categorizan según su secuencia de aminoácidos, estructura y su interacción con los sustratos en 4 clases: A, B, C y D ^{(28) (29)}. Estas enzimas confieren resistencia al 50% de los antibióticos actualmente disponibles, los cuales son betalactámicos ⁽²⁹⁾.

Las de clase A, C y D necesitan una serina en el sitio activo para mediar la hidrólisis (serin-enzimas) mientras que las de clase B poseen moléculas de Zinc atacando los anillos betalactámicos con excepción de los monobactámicos. Los genes *AmpC* codifican betalactamasas de tipo C ⁽²⁹⁾.

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) pertenecen a la clase A y las carbapenemasas (CPNM) pueden ser A, B y D. Las BLEE degradan Penicilinas, cefalosporinas salvo cefamicinas y monobactámicos, se inhiben por Ácido Clavulánico, Tazobactam y Sulbactam ⁽²⁸⁾. Las de clase C incluyen las *AmpC* cromosómicas y plasmídicas; no se inhiben por ácido clavulánico y similares, pero si por Avibactam. ^{(28) (29)}

Las CPNM de clase A son las más reportadas, y entre ellas la tipo KPC en *Enterobacter*, con actividad hidrolítica sobre todos los betalactámicos

(Carbapenémicos, Penicilinas, Cefalosporinas y Monobactámicos) e inhibida solo por Avibactam, siendo que hidrolizan Ácido Clavulánico. Las metalobetalactamasas (clase B) hidrolizan todos los betalactámicos con excepción de Aztreonam (monobactámicos) y son inhibidas por EDTA. La CPNM de clase D más frecuente es OXA y tienen por sustrato los Carbapenémicos, Cefalosporinas y Penicilinas ⁽²⁹⁾. Anexos 4.

3.2. Resistencia antimicrobiana en bacterias gram positivas

Las bacterias gram positivas son los principales microorganismos causales de infecciones en úlceras de pie diabético, principalmente de tipo superficial y agudo. Proceden de la flora cutánea del paciente y son de tipo cocos gram positivos, siendo casi siempre, *S. aureus* la más prevalente de todos los tipos bacterianos en general. Se encuentran también *Streptococcus betahemolíticos del grupo A y B*, así como *Enterococcus*. No obstante, la presencia de los tipos determinados de bacterias depende de las características de la infección y situaciones propias del paciente ⁽²⁰⁾.

Como es sabido, la microbiota está determinada por el ambiente de la úlcera. La presencia mayoritaria de bacterias gram positivas aerobias muestra una úlcera que ha tendido a ser colonizada por ellas en un proceso de curación, de otra forma, las úlceras que tienden a sanar se colonizan de organismos normalmente encontrados en la piel sana ⁽²⁴⁾.

3.2.1. Resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus Spp.*

En la actualidad, más del 90% de *S. aureus* de aislados clínicos y comunitarios son resistentes a la penicilina, esto por efecto de las betalactamasas, y que están presentes por igual en otros tipos de *Staphylococcus* y les confieren resistencia variable a betalactámicos ⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾. La resistencia de S.A ha sido, históricamente primero mediada por mecanismos enzimáticos y posteriormente por alteraciones estructurales ⁽²⁸⁾.

Asociado a aislamientos hospitalarios, aparecen cepas resistentes a Cloxacilina, la cual es químicamente cercana a la Meticilina; de ahí que se les llame meticilino resistentes – MRSA, en este caso mediadas por la síntesis de proteína de unión a

penicilina modificada (PBP-2a), de baja afinidad por Cloxacilina, que la hace resistente a todas las clases de betalactámicos y se encuentra codificada por el gen *MecA* y es de transferencia horizontal entre bacterias ⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾. Por tanto, MRSA posee mecanismos tanto enzimáticos como estructurales de resistencia.

Respecto a la resistencia a glucopéptidos, la opción terapéutica para MRSA se basa en su sensibilidad para Vancomicina, sin embargo; se han reportado aislamientos de MRSA y también a Vancomicina resistentes, aunque estos se describen de forma esporádica. Esta resistencia puede ser intermedia o completa y es debida a la adquisición del transposón Tn1546 de *Enterococcus* ⁽²⁸⁾.

Resistencia a macrólidos y lincosamidas es frecuente en *S. aureus*, mediado por genes *erm* los cuales codifican metilasas, aunque existen otros mecanismos de resistencia menos comunes, como los mediados por genes que codifican bombas de expulsión y fosfotransferasas ⁽³⁰⁾. Respecto a la resistencia a fluoroquinolonas, es frecuente en MRSA, aunque esta se produce por mutaciones en subunidades de ADN topoisomerasa IV y ADN girasa o incluso por mutaciones también en el promotor o en sus sistemas de regulación NorA ⁽³⁰⁾.

Respecto a los *S. coagulasa negativa*, *S. epidermis* es el más común y tiene una aumentada resistencia a los antibióticos por medio de dos mecanismos. El primero consiste en la impermeabilidad a los antimicrobianos que confiere la biopelícula y el segundo, a una disminución de la actividad proliferativa y metabólica de las células de la misma biopelícula ⁽³¹⁾. Sin embargo, el mecanismo de la biopelícula se encuentra también mediado por otros cocos gram positivos.

Los *S. coagulasa negativa* al igual que *S. aureus* han adquirido genes que les confieren resistencia a gentamicina, fluoroquinolonas y macrólidos, sin embargo, en estos también el mecanismo más importante ha sido la adquisición del gen *mecA* y la resistencia que les brinda frente a betalactámicos ⁽³²⁾.

En general, la resistencia a Aminoglucósidos, Eritromicina y Tetraciclina está mediada por plásmidos y es común en *Staphylococcus Spp* ⁽³³⁾.

Los *Staphylococcus Spp* presentan un fenómeno conocido como “tolerancia”, en el cual, estos se inhiben por un fármaco, pero no son destruidos por el mismo por diferencias significativas entre las concentraciones mínimas inhibitorias y mínimas letales, atribuible a la falta de activación de enzimas autolíticas en la pared celular. Este mecanismo se traduce en una evolución clínica prolongada. Es común en *S. aureus*⁽³³⁾.

3.2.2. Resistencia antimicrobiana en *Streptococcus Spp*.

Existe resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, que forman el grupo MLS debido sus similitudes en el mecanismo de acción, al unirse a la ribozima ARN peptidil-transferasa y compartir similitudes en los mecanismos de resistencia. Los cuales están mediados por tres mecanismos genéticos: modificaciones postranscripcionales causadas por RNAr metilasas codificadas por genes *erm*, modificaciones ribosomales proteicas o en el ARN de los diana y por genes de expulsión de macrólidos *mef*. Estas cepas afectadas por este último mecanismo permanecen susceptibles a clindamicina⁽³⁴⁾. La resistencia a estos tres grupos de fármacos puede ser inducible o constitutiva y se conoce como resistencia MLS⁽³⁵⁾.

Los *S. betahemolíticos* siguen siendo bastante sensibles a penicilinas y si se registran casos de falla terapéutica clínica con betalactámicos, hasta la fecha la resistencia de alto nivel no ha sido documentada. A pesar de ello, existe evidencia de disminución de susceptibilidad debido a mutación de PBP2x que debe ser monitoreada por vigilancia. La resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas es muy poco común en *Streptococcus Spp* y aún más excepcionales son las resistencias a otras clases de antibióticos⁽³⁴⁾. No se ha reportado resistencia a cefalosporinas de amplio espectro. Los *Streptococcus* del grupo B son usualmente resistentes a tetraciclinas⁽³⁵⁾.

Por su parte, algunos *Streptococcus* del grupo viridans no son susceptibles a penicilinas debido a PBPs mutadas. Además, presentan resistencias variables hacia Tetraciclina y Eritromicina en dependencia de la cepa, rara vez son resistentes a cefalosporinas de amplio espectro. No se ha demostrado resistencia a Linezolid o Vancomicina⁽³⁵⁾.

3.2.3. Resistencia antimicrobiana en *Enterococcus Spp.*

Los *Enterococcus* poseen resistencia intrínseca de bajo nivel a penicilinas semisintéticas, lincosamidas y aminoglucósidos ⁽²⁸⁾. Sin embargo, en general los aislamientos comunitarios de enterococos son normalmente tolerantes a betalactámicos y aminoglucósidos creando efectos bacteriostáticos si se administran a dosis habituales por separados o bactericidas si se administran sinérgicamente ⁽²⁸⁾.

E. faecalis tiene un mecanismo de resistencia a penicilinas mediado por betalactamasas y *E. faecium* por hiperexpresión de Proteína de Unión a la Penicilina 5 (PBP5) constitutiva. La resistencia a aminoglucósidos se asocia a enzimas modificantes. Esta resistencia puede ser abordada con glucopéptidos, sin embargo, pueden llegar a desarrollarles resistencia al reemplazar D-alamina por D-lactato en las cadenas del peptidoglicano ⁽²⁸⁾.

Por su parte, los mecanismos de resistencia a macrólidos y lincosamidas, para los cuales tiene cierto grado de resistencia natural, se debe también a la incorporación de genes de resistencia que parecen tener su reservorio en cepas de origen animal ⁽²⁸⁾. La resistencia a fluoroquinolonas es bastante frecuente en clínica y se debe a mecanismos similares a los que ocurren en *S. aureus* con mutaciones en las proteínas de ambas dianas. La resistencia a Linezolid es muy rara ⁽³⁰⁾.

La resistencia a lipopéptidos (Daptomicina) en *Enterococcus* es rara, menor del 5% y es más común en *E. faecium* que en *E. faecalis*. Se cree que surgió por transferencia horizontal y ha sido asociada a cambios en tres proteínas (LiaF, GdpP y Cls) y a mutaciones en sistemas de regulación que controlan la envoltura celular ⁽²⁹⁾.

3.3. Resistencia antimicrobiana en bacterias gram negativas

La presencia de bacterias gram negativas en úlceras de pie diabético se asocia a lesiones más profundas y graves que las superficiales; en este caso, estos microorganismos concomitan con gram positivos, pues en la gran mayoría de los casos son polimicrobianas. Entre los principales tipos de bacterias gram negativas se encuentran *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides Spp* ⁽²⁰⁾.

La presencia simultánea de patógenos gram negativos y positivos se ha asociado con curación retardada, de hecho, las úlceras crónicas tienden a tener microbiomas polimicrobianos estables con poca variación en el tiempo ⁽²⁹⁾.

3.3.1. Resistencia antimicrobiana en *Enterobacter Spp.*

La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos, de este tipo de enzimas, las más importantes en enterobacterias son BLEE ⁽³⁶⁾. En *Escherichia coli* se ha descrito que los genes *Tem 1* y *2* participan en la codificación de BLEE mediante la mutación que permite alterar la configuración de aminoácidos de las betalactamasas y extendiendo así, la afinidad y complementariedad del espectro de más betalactámicos para hacerlos susceptibles a hidrólisis ⁽³⁷⁾.

Otro mecanismo de resistencia a betalactámicos se relaciona con la alteración estructural de porinas, bombas de expulsión activas y alteraciones en las PBP, aunque esta última muchas veces no es tan grande ⁽³⁶⁾. Las carbapenemasas de tipo OXA y KPC son las más relevantes en el grupo de enterobacterias ⁽²⁹⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

Presentan también mecanismos de resistencia a quinolonas relacionados con la alteración de topoisomerasas tipo II y IV (en la región determinante de resistencia a quinolonas de los genes *gyrA* y *parC*), así como también mutaciones en las porinas, lipopolisacáridos y bombas de expulsión activa de la familia RND ⁽³¹⁾. Presentan también, mecanismos de resistencia a aminoglucósidos mediados por bombas de eflujo o expulsión, alteraciones en los diana en 16SrRNA y producción de enzimas modificadoras que catalizan acetilación, adenilación y fosforilación de aminoglucósidos ⁽³⁶⁾. La resistencia a polimixinas se adquiere mediante la modificación del lipopolisacárido por adición de diversas moléculas ⁽³¹⁾.

En *K. pneumoniae* se ha descrito que la mutación de una proteína transmembrana (MgrB) que en condiciones normales regula negativamente la actividad cinasa del sistema PhoP/PhoQ como la principal causa de resistencia a polimixinas. Este sistema controla la transcripción de varios genes relacionados con virulencia en

diversos patógenos ⁽³⁶⁾. Al igual que todas las enterobacterias, son importantes los mecanismos de resistencias relacionados a la producción de BLEE y CPNM ⁽³⁸⁾.

K. pneumoniae y *E. coli* son los bacilos gram negativos en los que mayoritariamente se aísla la producción de carbapenemasas como mecanismo de resistencia, siendo una amenaza mundial según la OMS ⁽²⁹⁾.

3.3.2. Resistencia antimicrobiana en *Pseudomona aeruginosa*

Presenta una cefalosporinasa codificada por genes cromosómicos de clase molecular C de tipo AmpC y, por tanto, su expresión constitutiva es la explicación de la resistencia natural de esta bacteria hacia las aminopenicilinas y a cefalosporinas de primera, segunda y algunas de tercera generación. Por su parte, los carbapenémicos usualmente no son inactivados por las AmpC cromosómicas. Incluso, puede hacer hiperexpresión de esta enzima para crear nuevas resistencias a betalactámicos, así como también de bombas de expulsión. ⁽²⁸⁾⁽³⁶⁾ Los carbapenémicos son los betalactámicos que tienen un mayor espectro contra *P. aeruginosa* ⁽³⁵⁾.

Por tanto, esta bacteria puede hacer resistencia a cefalosporinas mediada por BLEE movidas en plásmidos. Para los carbapenémicos es importante considerar la sobreexpresión de bombas de expulsión y betalactamasas mencionadas anteriormente, y represión o inactivación de porinas, por ejemplo, *OprD* para resistencia a Imipenem ⁽³⁶⁾.

La resistencia a quinolonas aparte de los mecanismos conocidos se asocia a hiperexpresión por mutación de bombas de eflujo específicas y está mediada por plásmidos, así como mutaciones directas en la ADN girasa y topoisomerasa. La ciprofloxacina es la fluoroquinolona generalmente más activa contra esta bacteria ⁽³⁵⁾. Con los aminoglucósidos es importante también considerar modificaciones enzimáticas transmitidas por plásmidos, expulsión activa y metilación ⁽²⁸⁾⁽³⁶⁾. La resistencia a bajos niveles de aminoglucósidos se debe a la falta de permeabilidad de su membrana externa lo cual hace sinergia con las enzimas modificadoras expresadas ⁽³⁵⁾.

3.3.3. Resistencia antimicrobiana en *Bacteroides Spp.*

Se caracterizan por expresar bombas de eflujo, alteraciones en PBP, mutaciones en genes codificadores de porinas, cefalosporinasas cromosomales de tipo A clase 2e, y clase B (metalo-betalactamasas) también cromosomales que se pueden trasladar genéticamente como plásmidos y transposones. Desde hace más de veinte años es conocida la existencia de tipos resistentes a Cefoxitina y Clindamicina y actualmente a carbapenémicos, mediado por las betalactamasas de tipo B ⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾.

3.3.4. Resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii.*

Produce una cefalosporinasa de tipo AmpC no inducible y de clase D de tipo carbapenemasa OXA junto a la expresión constitutiva de bajo nivel de bombas de expulsión, les da resistencia intrínseca a cefalosporinas de hasta tercera generación incluyendo Ceftriaxona y Cefotaxima; y aumenta su rango si se sobreexpresan estos mecanismos de resistencia. Puede también adquirir betalactamasas plasmídicas como el caso de carbapenemasas aparte de la suya propia ⁽³⁶⁾⁽⁴⁰⁾.

Hace también resistencia a quinolonas y aminoglucósidos por mecanismos ya comentados, a tetraciclinas por bombas de expulsión y a polimixinas por medio de alteraciones en el lípido A del LPS o incluso por pérdida completa de la producción LPS por mutación de sus genes. Resistencia mediada por el gen *mrc* de transmisión plasmídica de resistencia a colistina, no se ha documentado en esta bacteria ⁽³⁶⁾.

Los *Acinetobacter Spp* desarrollan resistencia rápidamente a una gran variedad de antibióticos en períodos cortos debido a la presencia de múltiples bombas de eflujo, porinas alteradas que reducen la absorción de antimicrobianos, betalactamasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Cepas multiresistentes sensibles únicamente a Colistín se han identificado en todo el mundo ⁽³⁵⁾.

Diseño metodológico

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal y retrospectivo. basado en datos obtenidos previamente de cultivos y antibiogramas realizados en muestras de úlceras de pie diabético. Esta investigación tuvo por fin describir la presencia de los patógenos en términos de su frecuencia en las úlceras y la resistencia que tengan hacia determinados antimicrobianos presentes en antibiograma. Esta información permitió elaborar el perfil de resistencia de patógenos aislados en úlceras de pie diabético.

Área de estudio: Se realizó en un hospital de referencia de Nicaragua, por ser el centro de atención donde se ingresan y se les da seguimiento hospitalario a los pacientes con esta patología ofreciéndoles la oportunidad de darles control terapéutico por medio de cultivo y antibiograma.

Periodo de estudio: El período de estudio fue de los meses de enero a junio del año 2024.

Población en estudio: Se estudiaron a todos los pacientes ingresados con pie diabético en un hospital de referencia del occidente de Nicaragua que contaran con cultivo y antibiograma. Se utilizaron las cifras de pacientes reportados de enero a junio 2024 con esa patología como queja principal.

- **Criterios de inclusión:**

- Paciente con diagnóstico de úlcera de pie diabético.
- Edad mayor de 20 años.
- Cursar con manejo antimicrobiano.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que no tengan al menos un cultivo bacteriológico con antibiograma.

Fuente de datos: Se utilizaron los antibiogramas registrados en la base de datos y cuadernos de registro del Departamento de Bacteriología del hospital correspondiente; por tanto, la fuente de la información es secundaria.

Instrumento de recolección de datos: Se realizó una ficha de recolección de datos en base a los objetivos planteados donde se estipulan las principales variables a estudio: datos sociodemográficos, resultado bacteriológico del cultivo y resultado de antibiograma. Estos dos últimos tomando como referencia los patógenos más frecuentes aislados en nuestro medio y según referencias internacionales para úlceras de este tipo. El instrumento no precisa validación pues funciona como una ficha de recolección autoadministrada que no mide en sí mismo ninguna variable y que permite solamente el registro de información incluso no contemplada en él, pero abarcada por los objetivos. Anexo 5.

Procedimiento de recolección de datos: Se solicitó por medio de una carta a la Dirección y Subdirección Docente del respectivo hospital, la autorización para ingresar a estadística para obtención de expedientes y a los registros del Departamento de Bacteriología para acceder a la base de datos de los cultivos. Anexos 6, 7, 8 y 9 Se evitaron sesgos de selección y recolección de información en base a la vigilancia en su correcto llenado.

Plan de análisis: Se utilizó el programa IBM SPSS versión 22.0 para crear una base de datos, lo cual facilitó el análisis de la información generada por la investigación mediante fórmulas estadísticas y preparación de los resultados para presentarlos en tablas. Para las variables cuantitativas del presente estudio, se utilizaron pruebas estadísticas de frecuencia. Para las variables categóricas se usaron medidas de tendencia central y tablas de contingencia para establecer la resistencia antimicrobiana.

Consideraciones éticas: Se solicitaron los permisos a las autoridades del hospital correspondiente. Anexo 10 y 11. No se presentan conflictos éticos ni de intereses ya que se utilizaron fuentes secundarias y se aplicaron medidas de codificación para proteger la confidencialidad de los pacientes. Se consideraron los criterios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki: beneficencia, no maleficencia, respeto y justicia distributiva. No se hará mención en el cuerpo de este documento del hospital donde se realiza la investigación. Se realizó un curso online de ética por parte de ambos investigadores. Anexo 12.

Operacionalización de las variables

Variable	Concepto operacional	Escala / valor
Número de ficha	Orden en el que fueron llenadas las fichas	1-107
Edad (años)	Cantidad de años de vida cumplidos al momento del estudio.	20 - 100
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	1- Mujer 2- Hombre
Procedencia	Ubicación del lugar de nacimiento	001 – Managua 081 - Chinandega 085 – Posoltega 086 – El Viejo 089 – Villanueva 091 – Cinco Pinos 241 - Jinotega 281 – León 284 – La Paz Centro 285 – Santa Rosa del Peñón 286 - Quezalguaque 287 – Nagarote 288 – El Sauce

290 – Telica

291 – Malpaisillo

Mes de toma de la muestra	Mes en el que tomado y procesado el cultivo y antibiograma.	1- Enero 2- Febrero 3- Marzo 4- Abril 5- Mayo 6- Junio
Tinción Gram	Técnica de tinción diferencial utilizada en microbiología para clasificar las bacterias en 2 grupos principales	1- Positiva 2- Negativa
Staphylococcus aureus (SA)	Microorganismo gram positivo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Enterococcus faecium (EF)	Microorganismo gram positivo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Staphylococcus coagulasa negativa (SC-)	Microorganismo gram positivo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente

Enterococcus faecalis (EF)	Microorganismo gram positivo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
SA Meticilinoresistente (MRSA)	Cepa de Staphylococcus Aureus resistente a la meticilina.	1- Positivo 2- Negativo
Pseudomona aeruginosa (PA)	Microorganismo gram negativo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Acinetobacter baumannii (AB)	Microorganismo gram negativo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Klebsiella pneumoniae (KP)	Microorganismo gram negativo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Escherichia coli (EC)	Microorganismo gram negativo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente

Proteus mirabilis (PM)	Microorganismo gram negativo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Enterobacter Cloacae (EC)	Microorganismo gram negativo que puede estar presente en úlceras de pie diabético, lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	1- Presente 2- Ausente
Otros	Microorganismos gram positivos o gram negativos que no son frecuentes en úlceras de pie diabético lo cual se valora según crecimiento de cultivo bacteriano.	3- <i>Achromobacter xylosoxidans</i> 4- <i>Staphylococcus epidermitis</i> 5- <i>Morganella morganis</i> 6- <i>Klebsiella oxytoca</i> 7- <i>Streptococcus bovis</i> 8- <i>Escherichia fergusonii</i> 9- <i>Streptococcus viridans</i> 10- <i>Streptococcus agalactiae</i> 11- <i>Serratia fonticola</i> 12- <i>Serratia marcescens</i>

		13- <i>Achromobacter denitrificans</i> 14- <i>Stenotrophomas maltophilia</i> 15- <i>Cándida Spp</i>
Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	Enzimas betalactamasas producidas por bacterias gram negativas que les confieren resistencia a penicilinas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.	1- Positivo 2- Negativo
Carbapenemasas (CPNM)	Enzimas betalactamasas que les confieren resistencia a los carbapenemicos	1- Positivo 2- Negativo
Cefuroxima	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Cefaclor	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Cefotaxima	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio

	sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	3- Microorganismo resistente
Ceftriaxona	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Ceftazidima	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Cefoxitina	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Cefepime	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Ertapenem	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio

	sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	3- Microorganismo resistente
Imipenem	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Meropenem	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Penicilina G	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Oxacilina	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Piperacilina	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones	1- Microorganismo sensible

	según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Ampicilina	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Aztreonam	Antibiótico betalactámico utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Clindamicina	Antibiótico de tipo lincosamida utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Vancomicina	Antibiótico glucopéptido utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Amikacina	Antibiótico aminoglucósido utilizado en terapéutica contra	1- Microorganismo sensible

	microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Gentamicina	Antibiótico aminoglucósido utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Ciprofloxacina	Antibiótico de tipo quinolona utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Levofloxacina	Antibiótico de tipo quinolona utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Cloranfenicol	Antibiótico de tipo anfenicol utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente

Eritromicina	Antibiótico de macrólido utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Linezolid	Antibiótico de tipo oxazolidona utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Daptomicina	Antibiótico de tipo lipopéptido utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Minociclina	Antibiótico de tipo tetraciclina utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Tetraciclina	Antibiótico de tipo tetraciclina utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente

Trimetoprim sulfametoxazol	Antibiótico de tipo diaminopirimidina sulfonamida, utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina en antibiograma.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo intermedio 3- Microorganismo resistente
Elución de colistín	Antibiótico de tipo polimixina utilizado en terapéutica contra microorganismos en infecciones según espectro de cobertura y sensibilidad, la cual se determina mediante elución <i>in vitro</i> de sensidiscos de colistín, CIM (concentración mínima inhibitoria) COL esperada: ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$.	1- Microorganismo sensible 2- Microorganismo resistente

Resultados

Se obtuvieron datos de antibiograma de 107 cultivos realizados a partir de úlceras de pie diabético tomados y procesados entre el mes de enero a junio del año 2024 en un hospital de referencia en Nicaragua. Dichas muestras fueron procesadas en el equipo automatizado bacteriológico VITEK2; es un sistema automatizado que identifica bacterias y prueba su susceptibilidad a antibióticos, utilizando reacciones bioquímicas para identificar microorganismos y un algoritmo para determinar las concentraciones mínimas inhibitorias.

Dentro de las principales características sociodemográficas de los pacientes con úlceras de pie diabético, el grupo etario más predominante fue el de 58 a 77 años en un 52.4%. La distribución por sexo fue similar predominando ligeramente mujeres en un 51.4% y con respecto a la procedencia el 90% de la población pertenecía al departamento de León, Nicaragua. Tabla 1. El mes en el que se procesaron más muestras fue en el mes de junio. Anexo 13.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con úlceras de pie diabético.

Variables	
Edad	
Media	58.6
Desviación estándar	12.9
Mínimo	21
Máximo	97
Grupos de edad (años)	N (%)
21 - 37	4 (3.7)
38 - 57	43 (40.2)
58 - 77	56 (52.4)
78 - 97	4 (3.7)
Sexo	
Hombre	52 (48.6)
Mujer	55 (51.4)

Con respecto a la frecuencia de microorganismos presentes en los cultivos, se encontró en igual proporción tanto gram positivas como gram negativas. De las bacterias gram positivas analizadas, *Enterococcus faecalis* fue la bacteria más frecuente en un 18.7% seguida de *Staphylococcus aureus* en un 15.9%. Mientras que, entre las gram negativas, *Acinetobacter baumannii* con un 12.1% seguida de *Klebsiella pneumoniae* en un 10.3% resultaron ser las más comúnmente identificadas. Se reportó el crecimiento de *Cándida Spp* en dos ocasiones. Tabla Otros en Anexo 14.

Tabla 2. Frecuencia de microorganismos presentes en los cultivos realizados en úlceras de pie diabético.

Gram positiva N= 53 (50%)		Gram negativa N= 53 (50%)	
Bacteria	N (%)	Bacteria	N (%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	20 (18.7)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	13 (12.1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (15.9)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (10.3)
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	8 (7.4)	<i>Escherichia coli</i>	8 (7.5)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (3.7)	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4 (3.7)
<i>Streptococcus no β – hemolítico</i>	3 (2.8)	<i>Proteus mirabilis</i>	4 (3.7)
<i>Streptococcus β – hemolítico</i>	1 (0.9)	<i>Enterobacter Cloacae</i>	5 (4.7)
		Otros	8 (7.4)

En el grupo de las bacterias gram positivas, se reportó resistencia a Meticilina en un 36%. Tabla 3. Cinco *Staphylococcus aureus* resultaron resistentes a metilicina correspondiendo al 29.4% de los mismos. Por su parte, cuatro, correspondiente al 50% de los *Staphylococcus coagulasa negativa* también reportaron resistencia a Meticilina.

Tabla 3. Frecuencia de *Staphylococcus spp* resistentes a Meticilina.

	Resistente	Sensible	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	12	17
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	4	4	8
Total	9	16	25

De las 47 bacterias gram negativas a las cuales se les testó producción de betalactamasas, 17 resultaron ser productoras de BLEE y 11 de carbapenemasas. El 41% de las bacterias BLEE fueron *Klebsiella pneumoniae*, le siguen *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*. Respecto a las carbapenemasas, *Acinetobacter baumannii* las produce en un 45.4% siendo la bacteria donde resultó positivo para CPNM con mayor frecuencia seguido de *Escherichia coli* y *Serratia Spp*. Tabla 4. Se reportó que en tres de las cinco *A. baumannii* productoras de carbapenemasas, estas fueron de tipo OXA.

Tabla 4. Bacterias gram negativas productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido y Carbapenemasas.

Bacteria	BLEE		Subtotal	CPNM		Subtotal	Total
	Positiva	Negativa		Positiva	Negativa		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	3	10	1	-	1	11
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	4	8	5	-	5	13
<i>Escherichia coli</i>	4	2	6	2	-	2	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	5	5	-	-	-	5
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	2	3	1	-	1	4
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3	4	-	-	-	4
<i>Serratia Spp</i>	-	-	-	2	-	2	2
Total	17	19	36	11	-	11	47

El 15.8% de las bacterias aisladas en este estudio no presentaron resistencia a ninguno de los antibióticos frente a los que fueron testados.

Respecto a los antibiogramas, los antibióticos testados con mayor frecuencia fueron: Ciprofloxacino 98 veces (92.45% de los antibiogramas), Ceftazidima 52 veces (49.05%), Tetraciclina 50 (47.16%) y Cefepime 49 (46.22%).

Los fármacos hacia los cuales se presentó mayor resistencia fueron: Ciprofloxacino, Cefepime, Eritromicina, Ceftazidima, Clindamicina y Penicilina G. Por su parte, los antibióticos hacia los cuales se presentó una mayor sensibilidad que resistencia fueron: Cloranfenicol, Gentamicina, carbapenémicos, Tetraciclina y Levofloxacino. Del mismo modo, sensibilidad y resistencia tuvieron una distribución similar respecto a Oxacilina, Aztreonam, Ceftriaxona y TMP – SMX. Finalmente, se presentó sensibilidad completa a Linezolid, Vancomicina y Cefoxitina. Anexo 15.

Respecto a los resultados de antibiogramas, estos se analizaron según las bacterias más frecuentes y de acuerdo con su clasificación en base a la tinción gram. Por su parte, no se reportó perfil de antibiograma de *Cándida Spp*, sin embargo, su abordaje terapéutico es empírico con Anfotericina B o Fluconazol.

Para el grupo de los gram positivos, *Enterococcus faecalis* reportó una mayor sensibilidad a Penicilina G y una mayor resistencia a Ciprofloxacino y Tetraciclina, sin embargo, se mantiene sensible a la gran mayoría de antibióticos testados. En el caso de *Staphylococcus aureus* la mayor sensibilidad se registró a Linezolid y se informó igual proporción entre sensibilidad y resistencia a TMP-SMX y fluoroquinolonas de segunda y tercera generación, por último, resistencia completa a Penicilina G. Tabla 5. El 80% de los SARM fueron testados con Linezolid y TMP-SMX, siendo estos totalmente sensibles. El 40% fueron testados con Gentamicina, Tetraciclina y Levofloxacina, siendo todos sensibles por completo.

Tabla 5. Resultados de antibiograma en gram positivos.

Antibiótico	<i>Enterococcus faecalis</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>S. coagulasa negativa</i>			<i>Enterococcus faecium</i>			<i>Streptococcus spp</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penicilina G	16	-	-	-	-	16	1	-	5	1	-	3	1	-	1
Oxacilina	-	-	-	8	-	7	2	-	3	-	-	-	1	-	-
Clindamicina	-	-	4	4	-	9	4	-	3	-	-	1	1	-	-
Ciprofloxacino	3	8	7	9	-	8	5	-	2	-	-	3	2	-	1
Levofloxacino	9	1	4	7	-	7	3	-	2	-	-	3	3	-	-
Eritromicina	-	3	1	3	-	11	2	1	4	-	-	1	1	-	1
Linezolid	2	-	-	6	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-
Tetraciclina	10	-	9	8	3	6	5	-	1	2	-	2	2	-	2
TMP – SMX	-	-	-	8	-	8	3	-	4	-	-	-	2	-	-
Vancomicina	9	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-
Ampicilina	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Cloranfenicol	6	-	-	7	-	-	4	-	-	1	-	-	1	-	-
Daptomicina	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En cuanto a las bacterias gram negativas, hay una marcada resistencia de *Acinetobacter baumannii* a Ceftazidima, Cefepime y Ciprofloxacino, por su parte, no se evidenció un grupo de antibióticos en el cual la sensibilidad sea mayor que la resistencia, por tanto, presentó sensibilidad con cierta frecuencia a carbapenémicos. Por su parte, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia Coli* presentaron un perfil de resistencia similar al de *Acinetobacter*, sin embargo, en ambas se reportó también mayor resistencia hacia Aztreonam y Ciprofloxacino, y ambas mostraron también una mayor sensibilidad a carbapenémicos. Por último, en *E. cloacae* y *P. aeruginosa* se reportó sensibilidad total hacia Ciprofloxacino. En el caso de *E. cloacae*, estos presentaron sensibilidad completa a carbapenémicos y una ligera mayor sensibilidad hacia Cefepime. Por su parte, *P. aeruginosa* mostró resistencia frente a Imipenem y Meropenem y cierta sensibilidad a Ceftazidima. Tabla 6. Se registraron siete bacterias sensibles solamente a elución de colistina: cinco fueron *Acinetobacter* y el resto *Klebsiella* y *E. Coli*, todas productoras de carbapenemasas.

Tabla 6. Resultados de antibiograma en gram negativos.

Antibiótico	<i>Acinetobacter baumannii</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Escherichia coli</i>			<i>Enterobacter cloacae</i>			<i>Pseudomona aeruginosa</i>			<i>Proteus mirabilis</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Cefuroxima	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefaclor	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefotaxima	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxona	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftazidima	3	-	10	3	-	8	2	-	6	3	-	2	2	1	1	3	-	1
Cefoxitina	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefepime	2	-	10	3	-	8	1	-	7	3	-	2	3	1	-	3	-	1
Ertapenem	-	-	-	4	-	-	4	-	1	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Imipenem	4	-	5	7	-	1	5	-	2	2	-	-	-	-	2	-	1	-
Meropenem	4	-	5	7	-	1	5	-	2	2	-	-	-	-	2	-	1	-
Piperacilina	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	-	-	-	3	-	7	1	-	6	3	-	2	-	-	-	3	-	1
Amikacina	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamicina	1	-	2	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacino	1	-	12	3	-	8	1	-	7	5	-	-	4	-	-	2	-	1
Cloranfenicol	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TMP - SMX	1	-	2	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Discusión

Se llevó a cabo la presente investigación en un hospital de referencia de Nicaragua, con la finalidad de determinar la frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos aislados en úlceras de pie diabético.

El grupo etario predominante fue el de 58-77 años, promedio de la edad es de 58.6. el 51.4% de los sexos de los reportes fueron mujeres, el 90% de los participantes fue de León. Del mismo modo, Albuquerque y Castro ⁽¹²⁾ reportaron en su estudio resultados similares, donde la media de la edad fue de 58.2 años, el 60% de los participantes fueron mujeres y la mayoría procedía de León. Sin embargo, la variable sexo varía considerablemente en los diferentes estudios, de ese modo, Gonzalez y Pérez ⁽¹³⁾ informaron una mayoría de hombres (68.2%) y en un grupo etario de 50-59 años.

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron: *Enterococcus faecalis* (18.7%), *Staphylococcus aureus* (15.9%), *Acinetobacter baumannii* (12.1%), *Klebsiella pneumoniae* (10.3%), *Escherichia coli* y *Staphylococcus coagulasa negativa* (7.5% ambos). Se encontró gram positivos y gram negativos en igual cantidad, 53 casos de bacterias en cada grupo. Igualmente, esta cantidad es variable en todos los estudios, donde en algunos casos hay mayormente gram negativos y en otros son gram positivos ^{(11) (12) (13)}.

Respecto a los *Enterococcus*, su presencia se relaciona a los cuidados sanitarios y medidas higiénicas del entorno hospitalario y del paciente mismo, puesto que provienen de la microbiota intestinal. Estas bacterias pueden sobrevivir en superficies y entornos hospitalarios por tiempo prolongado ⁽⁴¹⁾. Del mismo modo, *Acinetobacter* se encuentra asociado a las medidas de higiene y estancia intrahospitalaria ⁽⁴²⁾. Ambas bacterias se asocian a una alta tasa de morbimortalidad condicionada entre otras cosas, por la resistencia antimicrobiana. La presencia mayoritaria de estas en el presente estudio se orienta a las condiciones higiénico-sanitarias de los pacientes y el entorno en donde se encuentran, así como el uso no racional de antibióticos.

La frecuencia de los patógenos cambia en dependencia de los estudios, Albuquerque y Castro ⁽¹²⁾ mencionan en orden de frecuencia sus patógenos más comunes: *S. aureus*, *Enterobacter spp*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*. Del mismo modo, Gonzalez y Pérez ⁽¹³⁾ informaron el orden de frecuencia como: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. faecalis* y *P. mirabilis*. Por lo general, son los mismos patógenos o similares, pero en diferente orden de frecuencia. En ninguno de los estudios revisados se encontró a *Enterococcus faecalis* como la bacteria más frecuente y *Acinetobacter baumannii* también dentro de las más comunes. Por su parte, es relevante mencionar la baja frecuencia de *P. aeruginosa* en este estudio respecto a los otros, lo cual se relaciona con la fluctuación que tiene la frecuencia de microorganismos y la importancia de su vigilancia continua.

El 84.2% de las bacterias aisladas en este estudio mostraron resistencia antimicrobiana. En un caso similar, en Managua en otro hospital de referencia se reportó 71% de organismos drogo resistentes ⁽¹¹⁾. Esto contrasta con una investigación realizada en el año 2019 en un hospital de León donde reportaron la totalidad de multirresistencia ⁽¹²⁾.

Se registró resistencia a meticilina en 29.5% de *Staphylococcus aureus* y en 50% de *Staphylococcus coagulasa negativa* y ambos con sensibilidad total a Linezolid y TMP-SMX. Esta cifra de MRSA difiere de la reportada en Managua en el año 2021 por Sandoval ⁽¹¹⁾, la cual era del 76.9% de resistencia a meticilina en el grupo de los *Staphylococcus aureus*. En ese mismo año, se reportó en Italia que el 27.1% de los pacientes tenían MRSA ⁽⁸⁾. En el este estudio, el porcentaje de MRSA frente el total de bacterias fue solo de 8.4%.

Sandoval ⁽¹¹⁾ informó que el 40% de los gérmenes gram negativos fueron productores de BLEE y un 12% resistentes a carbapenemes. En el estudio presente se encontró un porcentaje similar de 32%, de estas, el 41% fueron *Klebsiella pneumoniae*. Se reporta resistencia a carbapenemes en el 20.7% de los gram negativos, de estas, el 45.4% fueron *Acinetobacter baumannii*, mayormente tipo OXA

Antibióticos testados con mayor frecuencia: Ciprofloxacino (92.4%), Ceftazidima (49%), Tetraciclina (47.1%) y Cefepime (46.2%). Por su parte, Gonzalez y Pérez ⁽¹⁰⁾ reportaron que los antibióticos usados con mayor frecuencia en su estudio fueron Ciprofloxacina (94.1%), Gentamicina (85.3%), Ampicilina (82.4%). En ambos estudios, Ciprofloxacino es el antibiótico testado con mayor frecuencia, y en ambos, en más del noventa por ciento de los casos. En este estudio el 59% de los gram negativos fueron resistentes a Ciprofloxacino. Dicha cifra es similar a la reportada en Managua en el año 2021, la cual fue de 58% ⁽¹¹⁾. Por su parte, en un estudio realizado en Ecuador en el año 2023 se reportó resistencia del 90% de gram positivos para penicilinas ⁽¹⁰⁾. En el caso de esta investigación, se reporta una resistencia menor, del 56.8%.

Se reporta en este estudio una mayor resistencia que sensibilidad para: Ciprofloxacino, Cefepime, Eritromicina, Ceftazidima, Clindamicina y Penicilina G. En un hospital de León en el año 2021 se reportó que la mayor resistencia a antibióticos en úlceras de pie diabético se presentó a Ciprofloxacino, Ampicilina, Cefuroxima, Ceftriaxona, Cloranfenicol y Cefepime.

En el presente estudio también se hizo la comparación de grupos de mayor sensibilidad que resistencia, siendo: Cloranfenicol, Gentamicina, Carbapenemes, Tetraciclina, Levofloxacino. Del mismo modo se encontró resistencia y sensibilidad similar hacia: Oxacilina, Aztreonam, Ceftriaxona, TMP-SMX.

Enterococcus Faecalis tiene mayor sensibilidad para Penicilina G, pero mayor resistencia para Ciprofloxacino y Tetraciclina. En la literatura contrastada, en el único estudio donde se menciona el perfil de sensibilidad de esta bacteria, es distinto al que se reporta en esta investigación. En ese, presenta sensibilidad completa frente a Ampicilina, Teicoplanina y Vancomicina ⁽¹⁰⁾.

Del mismo modo que hace cinco años, *Staphylococcus aureus* se mantiene con sensibilidad completa al Linezolid. Así lo reportaron Albuquerque y Castro, quienes también informaron una resistencia del 75% hacia Oxacilina, contrastando con la resistencia de 46.7% reflejada en este estudio. Igualmente, la resistencia completa

(100%) reportada hacia quinolonas en el mismo estudio realizado en el año 2019, bajó hasta el 53% en este estudio. ⁽¹²⁾

Se reportó que Linezolid y Vancomicina se testó once veces en gram positivos, siendo estos sensibles a ellos en todos los casos. Del mismo modo, en Ecuador en el año 2023 se reportó sensibilidad del 100% frente a Linezolid y Vancomicina ⁽¹⁰⁾.

Acinetobacter baumannii posee un perfil de resistencia similar al que se le reportó hace cinco años. En un hospital de referencia del occidente de Nicaragua se reportó en 2019 que los *A. Baumannii* aislados de úlceras de pie diabético mostraron mayor resistencia frente Cefalosporinas, Aztreonam y Quinolonas ⁽¹²⁾. Del mismo modo, se reporta en el presente estudio una tasa de resistencia, principalmente a Cefepime, Ceftazidima y Ciprofloxacino. Se informa en este estudio igualmente, cierta sensibilidad a Carbapenémicos, aunque estos mostraron mayor resistencia que sensibilidad. Esto se contrasta con el estudio mencionado de hace un quinquenio, en el cual se reportó solamente un caso de *A. Baumannii* sensible a Imipenem. En ese mismo estudio se menciona que todos los aislados fueron sensibles a Colistín ⁽¹²⁾. Igualmente, se sigue sin reportar resistencia hacia el Colistín, de hecho, hubo cinco casos donde solamente a ese antibiótico fueron sensibles.

Gonzalez y Pérez ⁽¹³⁾ en su estudio del 2021 igualmente en un hospital de León, reportaron que *Klebsiella pneumoniae* era resistente aproximadamente al 50% de los carbapenémicos, y del mismo modo lo hicieron Albuquerque y Castro ⁽¹²⁾ en el 2019. Sin embargo, en este estudio se evidenció un cambio en ese patrón, siendo que *Klebsiella pneumoniae* resultó mayormente sensible a carbapenémicos, desde el 86.7% hasta el 100% en dependencia del carbapenem. En el 2021 se reportó resistencia de *Klebsiella* hacia cefalosporinas, monobactámicos y quinolonas ⁽¹³⁾, ese perfil si se mantuvo en este estudio.

Del mismo modo, en esta investigación, *Escherichia coli* mostró más sensibilidad que resistencia frente a carbapenémicos. Esto es similar a lo informado en un hospital de Nicaragua en 2021, donde se reportó sensibilidad total para carbapenémicos ⁽¹³⁾ y en 2019 que informó sensibilidad del 66% ⁽¹²⁾. En el estudio del año 2021 se reportó sensibilidad de 77.8% para Cloranfenicol ⁽¹³⁾. En este

estudio solamente se le testeó Cloranfenicol a *E. Coli* en una ocasión y resultó resistente. Por su parte, se reporta también en este estudio mayor resistencia que sensibilidad de *E. Coli* hacia cefalosporinas, Ciprofloxacino y Aztreonam, como así también lo hicieron en el año 2021 ⁽¹³⁾.

En esta investigación se reportan solo cuatro casos de *Pseudomona aeruginosa*, de las cuales, todas son sensibles a Ciprofloxacino, este singular hecho contrasta con lo mencionado por otros autores. Albuquerque y Castro ⁽¹²⁾ reportaron en 2019 que todas eran resistentes a quinolonas y el antibiótico al que mostraron mayor sensibilidad fue Colistín y Fosfomicina. Igualmente, en este estudio, *Pseudomona aeruginosa* mostró mayor sensibilidad a Ceftazidima y Cefepime y mayor resistencia hacia Imipenem y Meropenem. Hace cinco años se reportó resistencia intermedia hacia cefalosporinas de cuarta generación y solamente sensible a Imipenem, siendo completamente resistente frente a meropenem.

Enterobacter cloacae también presentó sensibilidad total a Ciprofloxacino y hacia carbapenémicos y cierta resistencia a Cefepime. Difiere de lo reportado por Gonzalez y Pérez ⁽¹³⁾, quienes informaron resistencia completa de *Enterobacter cloacae* frente quinolonas. Del mismo modo, Albuquerque y Castro ⁽¹²⁾ informaron resistencia total hacia fluoroquinolonas, siendo en su estudio, únicamente sensible en la mitad de los casos para Colistín y Linezolid.

La principal fortaleza del estudio fue la disposición de colaboración por parte del personal del departamento de bacteriología y dirección docente del hospital donde se realizó el estudio, y del mismo modo, la colaboración activa de quienes colaboraron clínica y metodológicamente para la realización del mismo.

En los estudios de perfil de resistencia existe una limitante frecuente, y es que usualmente no se testan los mismos antibióticos en todos los microorganismos aislados, ya sea con el uso de sensidiscos o de tarjetas desechables para equipos automatizados, las cuales varían en su presentación. Sin embargo, el uso de esas tarjetas es una de las fortalezas de este estudio, pues disminuye la manipulación y contaminación de muestras y ofrecen resultados óptimos, precisos y automatizados.

Conclusiones

1. La mayoría de la población de este estudio estuvo comprendida entre las edades de 58 – 77 años, predominando el sexo femenino y el 90% de la misma era procedente del departamento de León.
2. *Enterococcus faecalis* fue la bacteria más frecuente, seguida de *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, siendo estas especies las de mayor relevancia en términos de resistencia antimicrobiana, lo que refleja las condiciones higiénico-sanitarias del medio e implican mejoras en las prácticas de control de infecciones.
3. El 84.2% de los aislados bacterianos mostraron algún grado de resistencia antimicrobiana, mostrando variabilidad en los patrones de resistencia, especialmente en cepas de *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*.
4. Por parte de los gram positivos, *Enterococcus faecalis* reportó una mayor sensibilidad a Penicilina G y *Staphylococcus aureus* la mayor sensibilidad se registró a Linezolid. En este estudio se muestra resistencia a meticilina en *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* en cifras más bajas que las reportadas previamente en el país y a nivel internacional, lo que refleja fluctuación local en la epidemiología bacteriana.
5. En gram negativos, un tercio de los aislados fueron productores de BLEE, principalmente *K. pneumoniae*, sin embargo, fue la que mostró una mayor sensibilidad a carbapenémicos en este estudio, La resistencia a carbapenémicos fue elevada en gram negativos, especialmente en *A. baumannii*.
6. Este estudio refuerza la importancia de la vigilancia continua de la frecuencia y perfil de sensibilidad y resistencia de patógenos en úlceras de pie diabético y la antibioticoterapia dirigida por cultivo. Estas dan las pautas para dirigir el tratamiento antimicrobiano en este tipo de infecciones según las fluctuaciones en la epidemiología local antimicrobiana.

Recomendaciones

1. Reforzar el conocimiento a través de la investigación continua desarrollando estudios seriados de vigilancia epidemiológica sobre los perfiles de sensibilidad y resistencia antimicrobiana y proporcionar formación continua al personal médico y de enfermería sobre epidemiología local microbiana, control de infecciones y consecuencias del uso inadecuado de antibióticos.
2. Continuar fortaleciendo el Programa de Prevención y Control de Infecciones (PCI) en servicios de salud planteado por la OMS para reducir la frecuencia de patógenos relacionados con medidas higiénico-sanitarias como *A. Baumannii*, *E. faecalis* y *K. Pneumoniae*.
3. Debido al aumento en la resistencia al ciprofloxacino, se sugiere limitar su uso para evitar que continúe en aumento y hacer uso racional de medicamentos al optar por antibióticos que mostraron altas tasas de sensibilidad y efectividad como cloranfenicol, gentamicina y tetraciclina.
4. Dado que Linezolid y Vancomicina mantienen su eficacia frente a todos los aislados de gram positivos, deben seguir utilizándose en situaciones donde se confirme su sensibilidad mediante antibiograma.

Referencias

1. González de la Torre H, Berenguer Pérez M, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo ML, Sarabia Lavín R, Verdú Soriano J. Clasificaciones de lesiones en pie diabético II. El problema permanece. Gerokomos. 2018;29(4):197-209.
2. Wada FW, Mekonnen MF, Sawiso ED, Kolato S, Woldegiorgis L, Kera GK, et al. Bacterial profile and antimicrobial resistance patterns of infected diabetic foot ulcers in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep [Internet]. 2023 [citado el 8 de septiembre de 2024];13(1):1–10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-41882-z>
3. Urdaneta Carruyo GM, Stepenka Álvarez V, Arteaga de Vizcaíno M, Suárez Urdaneta M. Úlceras de pie diabético infectadas con bacterias multirresistentes a los antimicrobianos en pacientes venezolanos. Rev Cubana Med. 2023 Jul-Sept;62(3):e3321.
4. Díaz-Rodríguez JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 540-550. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim214i.pdf>
5. Prevalencia de la diabetes (% de la población de 20 a 79 años) - Nicaragua [Internet]. World Bank Open Data. [consultado 29 Feb 2024]. Disponible en: https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.STA.DIAB.ZS?end=2021&locations=NI&name_desc=false&start=2011
6. Ministerio de Salud. Mapa Nacional de la Salud en Nicaragua [Internet]. MINSAL. [Consultado 29 Feb 2024]. Disponible en: <https://mapasalud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-silais-leon/>
7. David G Armstrong RJ de A. Management of diabetic foot ulcers [Internet]. Uptodate.com. [consultado 29 febrero 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-diabetic-foot-ulcers?source=history_widget
8. Boschetti G, Sgarabotto D, Meloni M, Bruseghin M, Whisstock C, Marin M, et al. Antimicrobial resistance patterns in diabetic foot infections, an

- epidemiological study in northeastern Italy. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 11 de marzo de 2024];10(10):1241. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/10/1241>.
9. Moya-Salazar J, Chamana JM, Porrás-Rivera D, Goicochea-Palomino EA, Salazar CR, Contreras-Pulache H. Increase in antibiotic resistance in diabetic foot infections among peruvian patients: a single-center cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1267699>
 10. Ortega AC. Microorganismos y resistencia antimicrobiana asociada a infecciones de pie diabético [Tesis de grado]. Ecuador: Universidad Católica de Cuenca.; 2023 [citado el 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/items/25da028a-96a9-417d-bb7d-c5416c5c84c5>
 11. Sandoval K. Factores de riesgos asociados a infección por bacterias resistentes en pacientes con pie diabético enero 2019 – marzo 2020 [Tesis para optar al título de especialista en Medicina Interna]. Managua, Nicaragua: Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz. Repositorio UNAN Managua. 2021 [citado el 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/16594/1/16594.pdf>
 12. Castro Roblero KG, Albuquerque Lezama MD. Susceptibilidad antimicrobiana de agentes bacteriológicos en las infecciones de pie diabético en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello [Tesis de grado]. León, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua - UNAN; Repositorio Institucional. 2019 [citado el 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7541>
 13. González Avellán JI, Pérez Hernández BA. Prevalencia y sensibilidad de los microorganismos asociados al pie diabético en la clínica “pie diabético” del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA), León-Nicaragua, durante julio a diciembre 2020 [Tesis de grado]. León, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua - UNAN; Repositorio

- Institucional. 2021 [citado el 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/9266>
14. Orozco D, Ismael J. Perfil clínico y bacteriológico de infecciones de pie diabético, en pacientes ingresados en el servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello, de enero a diciembre 2021 [Tesis para optar al título de especialista en Medicina Interna]. León, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua - UNAN; Repositorio institucional. 2022 [citado el 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/9281>
 15. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes [Internet]. OPS. [Consultado 29 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
 16. Ministerio de Salud. Normativa - 205. Guía para la atención integral del pie diabético en el primer nivel de atención. Managua: MINSAL; 2022.
 17. Castillo R, Fernández J, Castillo F. Guía de práctica clínica en el pie diabético. iMedPub Journals [Internet]. 2014 [Consultado 29 Feb 2024]; 10 (2:1). Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/gua-de-prctica-clnica-en-el-pie-diabtico.pdf>
 18. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S1-S322.
 19. Solorzano F, Miranda M, Muñoz O, Santos J. Infectología Clínica Kumate – Gutiérrez. 18va ed. México D.F: Méndez Editores; 2016.
 20. Barberán J. Infecciones en el pie diabético: importancia de las resistencias bacterianas. *ELSEVIER*. 2009;27(6):315–316.
 21. Raja JM, Maturana MA, Kayali S, Khouzam A, Efeovbokhan N. Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities. *World J Clin Cases* 2023; 11(8): 1684-1693.
 22. Schaper, N. C., van Netten, J. J., Apelqvist, J., Bus, S. A., Fitridge, R., Game, F., Monteiro-Soares, M., Senneville, E., & IWGDF Editorial Board (2024). Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related

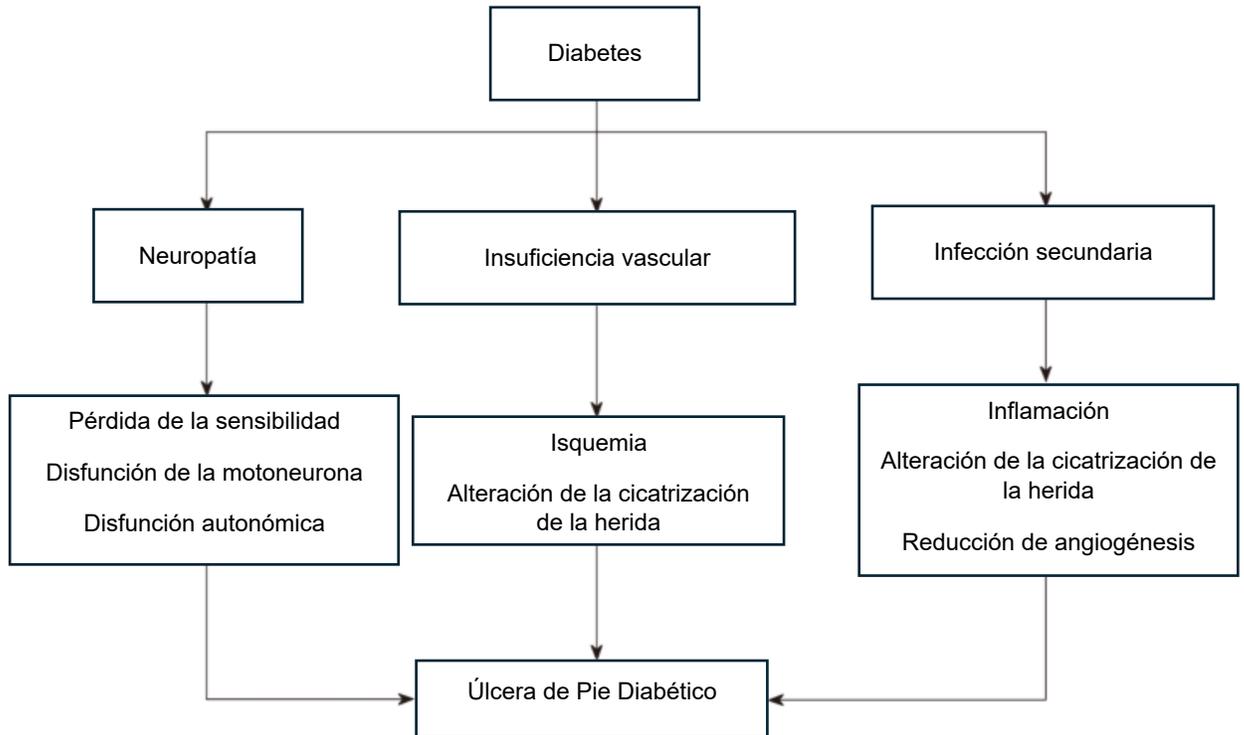
- foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes/metabolism research and reviews*, 40(3), e3657. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3657>
23. DJ Sexton, AC Weintrob. Clinical manifestations, diagnosis, and management of diabetic infections of the lower extremities [Internet]. Uptodate.com. [citado el 20 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-diabetic-infections-of-the-lower-extremities?source=history_widget
24. Sloan TJ, Turton JC, Tyson J, Musgrove A, Fleming VM, Lister MM, et al. Examining diabetic heel ulcers through an ecological lens: microbial community dynamics associated with healing and infection. *J Med Microbiol* [Internet]. 2019;68(2):230–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.000907>
25. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología Médica*. 7ma ed. España: ELSEVIER; 2014.
26. Camacho Silvas LA. Resistencia bacteriana, una crisis actual [Bacterial resistance, a current crisis.]. *Rev Esp Salud Publica*. 2023 Feb 20;97:e202302013. Spanish. PMID: 36815211; PMCID: PMC10541255.
27. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13ª Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores. 2019.
28. Alberto Fica C. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2014;25(3):432–44. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70060-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70060-4)
29. Astocondor-Salazar, L. Betalactamasas: La Evolución del Problema. *Rev Peru Investig Salud*. 2018;2(2):42-49. Disponible en: <https://doi.org/10.35839/repis.2.2.224>
30. Lozano, C., & Torres, C. (2017). Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos [Update on antibiotic resistance in Gram-positive bacteria].

- Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 35 Suppl 1, 2–8.
[https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(17\)30028-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(17)30028-9)
31. Siciliano V, Passerotto RA, Chiuchiarelli M, Leanza GM, Ojetti V. Difficult-to-Treat Pathogens: A Review on the Management of Multidrug-Resistant Staphylococcus epidermidis. *Life*. 2023;13(5):1126. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/life13051126>
 32. Martínez-Santos VI, Torres-Añorve DA, Echániz-Aviles G, Parra-Rojas I, Ramírez-Peralta A, Castro-Alarcón N. 2022. Characterization of Staphylococcus epidermidis clinical isolates from hospitalized patients with bloodstream infection obtained in two time periods. *PeerJ* 10:e14030. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.14030>
 33. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Morse SA, et al. *Microbiología médica*. 27ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2019.
 34. Cattoir V. Mechanisms of Streptococcus pyogenes Antibiotic Resistance. 2022 Sep 19 [Updated 2022 Oct 9]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd edition. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587098/>
 35. Organización Panamericana de la Salud. Manual de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos. 2005. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2005/susceptibilidad-antimicrobiana-manual-pruebas-2005.pdf>.
 36. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gram negativas. *Med Intensiva* [Internet]. 2022;46(7):392–402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2022.02.004>
 37. Jariremombe R. Mechanisms of Antimicrobial Resistance of E. coli [Internet]. *Escherichia coli - Old and New Insights*. IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.101671>
 38. Kennedy-Cuevas Cristel Iona, Estigarribia-Sanabria Gladys Mercedes. Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de Klebsiella pneumoniae

- en una Unidad de Cuidados Intensivos de Paraguay. *Infect.* [Internet]. 2021 June; 25(2): 84-88. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922021000200084&lng=en. Epub May 10, 2021. <https://doi.org/10.22354/in.v25i2.924>.
39. Cascante-Serrano D. Multirresistencia en el mundo anaerobio: *Bacteroides fragilis*. *Rev Colegio de Microb Quim Clin de Costa Rica*. 2019; Vol 25, N.º 2, mayo-agosto 2019. ISSN: 2215-3713
40. Urquiza Ayala Guillermo, Arce Chuquimia Jackeline, Alanoca Mamani Gladys. Resistencia bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente. *Rev. Méd. La Paz* [Internet]. 2018 [citado 2024 Mar 20] ; 24(2): 77-83. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582018000200012&lng=
41. Calderón-Parra J, Santiago AD de, Díaz AC. Infecciones por enterococos. *Medicine* [Internet]. 2022;13(50):2909–18. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/medint/14.pdf>
42. Reina R, León-Moya C, Garnacho-Montero J. Tratamiento de infecciones graves por *Acinetobacter baumannii*. *Med Intensiva* [Internet]. 2022;46(12):700–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2022.08.003>

Anexos

Anexo 1: Fisiopatología pie diabético ⁽²⁶⁾.



DOI: 10.12998/wjcc.v11.i8.1684 Copyright ©The Author(s) 2023.

Anexo 2: Escala de Wifi ⁽⁶⁾

CLASIFICACION CLINICA WIFI

GRADO	W		I (ISQUEMIA)	FI (INFECCION)
	ULCERA	GANGRENA		
0	No úlcera Dolor isquémico en reposo	No gangrena	>/ 0.8 ITB >100 PST >/60 TCPO2	No infectada
1	Úlcera superficial No compromiso óseo, excepto si esta limitada a falange distal	No gangrena	>/ 0.6 – 0.79 ITB > 70-100 PST >/40-59 TCPO2	Infección leve Piel TCSC Eritema > 0.5cm a <2cm
2	Úlcera profunda con exposición ósea. Generalmente no involucra talón. Sin compromiso del calcáneo	Gangrena limitada a los dígitos	>/ 0.4 – 5.9 ITB > 50-70 PST >/30-39 TCPO2	Infección moderada: Piel TCSC Eritema > 2cm Óseo
3	Úlcera profunda: Antepie y/o Mediopia y/o calcáneo.	Gangrena extensa: Antepie y/o Mediopia y/o calcáneo.	< 0.39 ITB < 50 PST <30 TCPO2	Infección severa: Infección + SRO

Anexo 3: Escala de Wagner ⁽¹¹⁾.

- Grado 1: Úlcera superficial: solo piel y tejido subcutáneo
- Grado 2: Úlcera profunda en tendón, músculo, cápsula articular o hueso.
- Grado 3: Úlcera profunda con absceso, osteomielitis o tendinitis
- Grado 4: Gangrena parcial del pie
- Grado 5: Gangrena de todo el pie

Anexo 4: Clasificación de las betalactamasas ⁽³⁶⁾.

Tabla 1 Clasificación de betalactamasas de interés clínico

Grupo funcional ^a	Clase molecular	Sustratos de referencia	Inhibición		Tipo de enzima	Ejemplos (familias/representantes)
			AC-TZB	EDTA		
1	C	Cefalosporinas	–	–	Cefalosporinas cromosómicas Cefamicinas plasmídicas	AmpCs FOX, DHA, ACT...
2a	A	Penicilinas	+	–	Penicilinasas	PC1
2b	A	Penicilinas Cefalosporinas-1G	+	–	Penicilinasas de amplio espectro	TEM-1, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas-EE Monobactámicos	+	–	BLEE	TEM, SHV, CTX-M...
2br	A	Penicilinas	–	–	TEM resistentes a inhibidores	TEM-30...
2ber	A	Cefalosporinas-EE Monobactámicos	–	–	BLEE resistentes a inhibidores	TEM-50...
2c	A	Carbenicilina	+	–	Penicilinasas	PSE-1
2ce	A	Carbenicilina Cefepima	+	–	Penicilinasas- cefepimasas	RTG-4
2d	D	Oxacilina	±	–	Oxacilinasas	OXA-1, OXA-10...
2de	D	Cefalosporinas-EE	±	–	Oxacilinasas de espectro extendido	OXA-11...
2df	D	Carbapenémicos	±	–	Carbapenemasas tipo OXA	OXA-23, OXA-48...
2e	A	Cefalosporinas-EE	+	–	Carbapenemasas	CepA
2f	A	Carbapenémicos	±	–	Carbapenemasas	KPC, IMI, GES-6...
3	B	Carbapenémicos	–	+	Carbapenemasas	IMP, VIM, NDM... L1, CphA...

AC/TZB: ácido clavulánico/tazobactam; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; Cefalosporinas-EE: cefalosporinas de espectro expandido; Cefalosporinas-1G: cefalosporinas de primera generación.
Los grupos de especial importancia^{6,7} aparecen en **negrita**.
^a La última clasificación funcional no incluye un grupo 4 previamente reconocido que integraba enzimas mal caracterizadas

Anexo 5: Ficha de recolección de información – autoría propia.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

ÁREA DEL CONOCIMIENTO DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético de pacientes de un hospital de referencia.

N°

Mes de toma de muestra _____

Número de muestra	Edad	Sexo		Procedencia
		Hombre	Mujer	
				Cédula:

Patógenos encontrados					
GRAM POSITIVOS			GRAM NEGATIVOS		
Staphylococcus aureus			Pseudomona aeruginosa		
Enterococcus faecium			Acinetobacter baumannii		
Streptococcus coagulasa negativo			Klebsiella pneumoniae		
Enterococcus faecalis			Escherichia coli		
Otros:			Proteus mirabilis		
			Otros:		
MRSA	Positivo	Negativo	BLEE	Positivo	Negativo
			CPNM	Positivo	Negativo

Susceptibilidad antimicrobiana						
Antibióticos	Bacteria 1			Bacteria 2		
	S	I	R	S	I	R
Betalactámicos						
Cefuroxima						
Cefaclor						
Cefoxitina						
Ceftriaxona						
Ceftazidima						
Cefotaxima						
Cefepime						

Ertapenem						
Imipenem						
Meropenem						
Penicilina G						
Oxacilina						
Ampicilina						
Aztreonam						
Piperacilina						
Lincosamidas						
Clindamicina						
Glucopéptidos						
Vancomicina						
Aminoglucósidos						
Gentamicina						
Amikacina						
Quinolonas						
Ciprofloxacino						
Levofloxacino						
Otros						
Cloranfenicol						
Eritromicina						
Linezolid						
Daptomicina						
Minociclina						
Tetraciclina						
TPM – SMX						
Elución de colistín						
			Sensible			Resistente

Comentarios:

Anexo 6: Carta de solicitud de tutor.

León, Nicaragua

04 – 03 – 2024

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua – UNAN León

Área de Conocimiento de Ciencias Médicas

Departamento de Área Médica

Dr. Nehemías Pérez.

Jefe de Departamento de Área Médica

Estimado Dr. Pérez, reciba un cordial saludo de nuestra parte.

Somos estudiantes de V año de la carrera de medicina, el motivo de la presente es para solicitarle la asignación como tutor de trabajo monográfico de pregrado al Dr. Alberto Saavedra Berríos, con quién hemos trabajado desde el mes de enero en la realización del protocolo de investigación monográfico y quién consideramos es el tutor idóneo para llevar a cabo este proyecto, pues tiene como tema:

Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético de pacientes ingresados en el Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA) enero – junio 2024.

Sin más a que referimos, esperamos su pronta respuesta.

Deseándole éxitos en sus labores.

Alejandro José Berríos Guevara

20 – 00439 – 0

María Fernanda Benavidez Vanegas

20 – 001040 - 0

CC. Archivo.

Anexo 7: Carta de asignación de tutor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, León (UNAN-León)
FUNDADA EN 1812

AREA CLINICA

León 5 de marzo de 2024

Br. Alejandro José Berríos Guevara
Br. María Fernanda Benavidez Vanegas
Estudiantes de V año de Medicina
Sus manos

Estimados Bachilleres.

Atendiendo solicitud de su parte con respecto a las asignaciones de tutor y líneas de investigación para el protocolo de investigación titulado "**Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético de paciente ingresados en el Hospital Escuela Oscar DANILO rolases Arguello (HEODRA) enero – junio 2024**", son las siguientes:

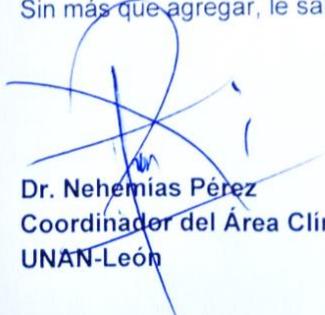
Áreas de Investigación: Salud Pública, Enfermedades crónicas e infecciosas

La línea de investigación: Enfermedades infecciosas

Sublínea de investigación: Resistencia antimicrobiana y Programa PANCRAM.

Les informo que el Dr. Alberto Saavedra, será su tutor asignado para que se coordine con día y hora de atención para orientar todo lo relacionado al protocolo

Sin más que agregar, le saludos.


Dr. Nehemías Pérez
Coordinador del Área Clínica
UNAN-León

2024.45/19 ¡La Patria, La Revolución!

Anexo 8: Dictamen de revisión, inscripción y autorización de protocolo de investigación.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, León (UNAN-León)
FUNDADA EN 1812

REGISTRO ACADÉMICO
ÁREA DE CONOCIMIENTO, CIENCIAS MÉDICAS

León, 17 de junio 2024

Dr. Alberto José Saavedra Berríos
Tutor de Investigación,
UNAN-León
Sus manos.

Estimado Doctor Saavedra:

Con la presente remito protocolo, después de ser revisado, inscrito y autorizado por la Dirección de investigación y Postgrado del cual usted funge como tutor, informándole que puede continuar con la siguiente etapa del estudio.

CÓDIGO DIP	AUTOR	Tema
0045/2024	María Fernanda Benavides Vanegas / Alejandro José Berríos Guevara	Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético en un hospital de referencia.

Sin más que agregar, me suscribo de usted.

Atentamente,



Lic. Iris Marcela Castellón Peralta
Responsable Registro Académico
Ciencias Médicas

Correo institucional: iris.castellon@cm.unanleon.edu.ni

c/c: Archivo.

IMCP/min

Anexo 9: Carta de solicitud para acceso y uso de datos.

León, Nicaragua

26 de abril del 2024

Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Arguello - HEODRA

Subdirección docente

CC. Dr. Carlos López.

Subdirector Docente del HEODRA.

Sus manos.

Estimado Dr. López, reciba un respetuoso saludo de nuestra parte. Por medio de la presente nos dirigimos a usted: María Fernanda Benavides Vanegas (carné 20-01040-0) y Alejandro José Berrios Guevara (carné 20-00439-0) estudiantes activos de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua – UNAN, León del quinto año de la carrera de Medicina. Estamos actualmente trabajando en nuestra tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía, la cual lleva por tema: **Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de patógenos presentes en úlceras de pie diabético de pacientes ingresados en el Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA) enero – junio 2024**

Nuestro tutor clínico es el Dr. Alberto José Saavedra Berrios quién es médico de base del servicio de Medicina Interna del HEODRA y ha sido asignado a nosotros por el jefe de área clínica correspondiente a la UNAN León. Hemos recibido el visto bueno por parte de nuestro tutor y con el dictamen de protocolo aceptado hemos procedido a inscribirlo.

El motivo de la presente carta es para solicitar el acceso al archivo registro de los reportes de cultivo y antibiograma realizados de pie diabético pertenecientes al Departamento de Bacteriología en el periodo de estudio correspondiente, así como acceso de expediente de pacientes que cumplan nuestros criterios de inclusión – exclusión.

Esperando su apoyo y pronta respuesta, nos despedimos esperando su apoyo y reiterándole nuestro respetuoso saludo.

Atentamente:



Br. Alejandro José Berrios Guevara
(20-00439-0)



Dr. Alberto Saavedra

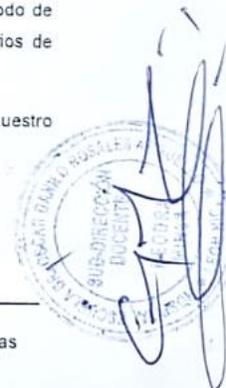


Br. María Fernanda Benavides Vanegas
(20-01040-0)



Dr. Carlos López

Recibido Sub-Dirección Docente
HEODRA
Fecha: 26/04/24
Hora: 10:44:04



Anexo 10: Aprobación del protocolo por el comité de desarrollo científico del hospital de referencia.



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional
¡El Pueblo, Presidente!
MINISTERIO DE SALUD



León, 16 de mayo del 2024

Dr. Carlos López Carrillo
Coordinador del Consejo de Desarrollo Científico.
Su Despacho.

Apreciado Dr. López:

Me dirijo a usted con el objetivo de informar que al revisar el protocolo de investigación "FRECUENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE PATÓGENOS PRESENTES EN ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO DE PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL ESCUELA DR OSCAR DANILO ROSALES ARGÜELLO (HEODRA) ENERO-JUNIO 2024". Presentado por los bachilleres María Fernanda Benavides Vanegas y Alejandro José Berrios Guevara, cumple con los objetivos para llevarlo a cabo debido a que se encuentra dentro de las líneas de investigación del departamento.

Me despido de usted, deseándole éxito en sus funciones.

Atentamente.

Dra. Idania Escalante M.
SUBESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA
MEDICINA INTERNA
UNAN-UFM
CÓD. MINSA 44704

Dra. Idania Escalante Mendoza
Internista-Reumatóloga
Maestrante en Investigación Biomédica
Miembro del Comité Científico del Dpto. Medicina Interna

Anexo 11: Autorización de acceso a registros solicitados.



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional
El Pueblo, Presidente!



**CONSEJO DE DESARROLLO CIENTÍFICO FORMACIÓN Y DESARROLLO DE
RECURSOS HUMANOS
HOSPITAL ESCUELA DR. OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO**

León, 16 de Mayo del 2024

Br. María Fernanda Benavides Vanegas.
Br. Alejandro José Berrios Guevara.

Investigadores

Estimados investigadores:

Reciban Fraternal salud.

A través de la presente le remito protocolo de investigación, Titulado **"FRECUENCIA Y PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE PATÓGENOS PRESENTES EN ULCERAS DE PIE DIABÉTICO DE PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES ARGÜELLO (HEODRA) ENERO -JUNIO 2024"**. El cual fue avalado por la Dra. Idania Escalante M. Médico Subespecialista, del departamento de Medicina Interno y **si cumple** con las líneas de investigación del servicio de Medicina Interna. Por lo cual puede seguir su trámite correspondiente y se autoriza acceder a los registros solicitados. etc.

Sin más a que hacer referencia me despido de usted (es), deseándole éxito.


Dr. Carlos López Carrillo
Coordinador Consejo de Desarrollo Científico.
HEODRA

Cc:
• Archivo

Anexo 12: Cursos de ética



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

**MARÍA FERNANDA
BENAVIDES VANEGAS**

has completed the e-learning course

OTHER ETHICAL ISSUES

with a score of

100%

ON

12/05/2024

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



World Health Organization



THE GLOBAL HEALTH NETWORK
Enabling research by sharing knowledge

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number f267ee3f-cdef-4abe-82b1-f4e4db97d310 Version number 0



Hereby Certifies that

ALEJANDRO BERRIOS G

has completed the e-learning course

OTHER ETHICAL ISSUES

with a score of

100%

on

11/05/2024

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number ea4608bf-f186-4ec3-8eef-2e897d8111b9 Version number 0

Anexo 13: Mes de toma de la muestra

Variables	N (%)
Enero	8 (7.5)
Febrero	16 (15)
Marzo	8 (7.5)
Abril	26 (24.3)
Mayo	15 (14)
Junio	34 (31.7)
Total	107 (100)

Anexo 14: Frecuencia de microorganismos presentes en los cultivos realizados en úlceras de pie diabético pertenecientes al grupo Otros gram negativos

Otros	N = 8 (7.4%)
Achromobacter xylosoxidans	1 (0.9)
Morganella morganis	1 (0.9)
Klebsiella oxytoca	1 (0.9)
Escherichia fergusonii	1 (0.9)
Serratia fonticola	1 (0.9)
Serratia marcescens	1 (0.9)
Achromobacter denitrificans	1 (0.9)
Stenotrophomas maltophilia	1 (0.9)

Anexo 15: Resultados de antibiograma según antibiótico testado.

Fármaco	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)	Frecuencia uso
Ciprofloxacino	35 (35.7)	8 (8.2)	55 (56.1)	98
Ceftazidima	20 (38.5)	1 (1.9)	31 (59.6)	52
Tetraciclina	27 (54)	3 (6)	20 (40)	50
Cefepime	16 (32.7)	2 (4)	31 (63.3)	49
Penicilina G	19 (43.2)	-	25 (56.8)	44
Levofloxacino	22 (55)	1 (2.5)	17 (42.5)	40
Meropenem	22 (64.7)	-	12 (35.3)	34
TMP – SMX	15 (44.1)	-	19 (55.9)	34
Imipenem	20 (60)	1 (3)	12 (36)	33
Aztreonam	12 (38.7)	-	19 (61.3)	31
Eritromicina	6 (21.4)	4 (14.3)	18 (64.3)	28
Clindamicina	10 (37)	-	17 (63)	27
Gentamicina	18 (78.3)	-	5 (21.7)	23
Cloranfenicol	21 (95.5)	-	1 (4.5)	22

Oxacilina	11 (52.4)	-	10 (47.6)	21
Ertapenem	11 (78.6)	-	3 (63.4)	14
Vancomicina	11 (100)	-	-	11
Linezolid	11 (100)	-	-	11
Ampicilina	5 (50)	-	5 (50)	10
Ceftriaxona	3 (60)	-	2 (40)	5
Cefuroxima	1 (25)	-	3 (75)	4
Cefaclor	1 (25)	-	3 (75)	4
Piperacilina	1 (25)	-	3 (75)	4
Amikacina	-	2 (50)	2 (50)	4
Cefotaxima	-	-	3 (100)	3
Cefoxitina	1 (100)	-	-	1
Daptomicina	-	1 (100)	-	1
Minociclina	-	-	1 (100)	1

Anexo 16: Cronograma de actividades en el estudio.

Actividad	Fecha
Selección del tema de investigación	23 – 02 – 2024
Planteamiento del problema	29 – 02 – 2024
Realización de justificación y planteamiento de objetivos de investigación	01 – 03 – 2024
Búsqueda de antecedentes	11 – 03 – 2024
Realización de marco teórico	17/19 – 03 – 2024
Realización de diseño metodológico	20 – 03 – 2024
Entrega del primer borrador protocolo	04 – 04 – 2024
Arbitraje protocolo	Abril – mayo 2024
Primera defensa del protocolo	24 – 05 – 2024
Inscripción de protocolo	Mayo 2024
Recolección de información	Junio – Julio 2024
Discusión de resultados	
Elaboración de informe final	Agosto – septiembre 2024