

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**Factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie
diabético infectado**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autora:

Ríos Mino, María Adelina

Asesor:

Gross Melo, Fernando de Jesús

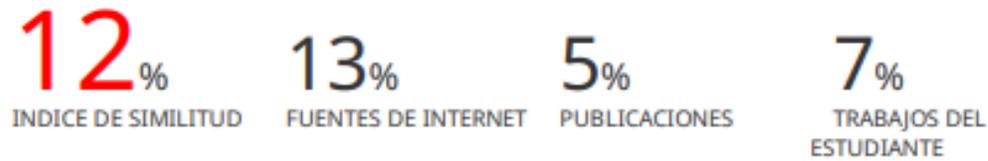
Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-2507-5012>

TRUJILLO – PERÚ

2023

Factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	5%
2	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	1%
4	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
6	repositorio.unan.edu.ni Fuente de Internet	1%
7	www.nature.com Fuente de Internet	1%
8	saludconciencia.com.ar Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, **FERNANDO DE JESÚS GROSS MELO**, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado **“FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA A TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON PIE DIABÉTICO INFECTADO”**, autora **MARÍA ADELINA RÍOS MINO**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de **12%**. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el **18 de diciembre** del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, **“FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA A TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON PIE DIABÉTICO INFECTADO”** y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 18 de diciembre del 2023.



FIRMA DEL ASESOR

GROSS MELO FERNANDO DE JESÚS

DNI: 32387653

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2507-5012>



FIRMA DEL AUTOR

RÍOS MINO MARÍA ADELINA

DNI: 43780131

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad - Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1 Autor: María Adelina Ríos Mino.

5.2 Asesor: Fernando de Jesús Gross Melo.

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

7. DURACIÓN

Fecha de Inicio: 01 de julio de 2023.

Fecha de término: 31 de marzo de 2025.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

Se llevará a cabo un estudio para determinar si la presencia de osteomielitis, insuficiencia arterial periférica, el uso previo de antibióticos y el tamaño de la úlcera son factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2024 al 31 de diciembre de 2024 y que cumplan con los criterios de selección.

Este estudio tendrá un diseño analítico, observacional, longitudinal, prospectivo y de casos y controles. Para variables cualitativas se aplicará la prueba de Chi cuadrado; mientras que, para las variables cuantitativas, se aplicará la prueba de T de Student. Se realizará el cálculo del Odds Ratio con un intervalo de confianza al 95% y un análisis multivariado con regresión logística.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pie diabético es una de las complicaciones crónicas más importantes de la diabetes mellitus tipo 2. Su incidencia anual oscila entre 9.1 a 26.1 millones de personas a nivel mundial (1) y afecta a cerca del 15 al 25% de pacientes diabéticos a lo largo de su vida (2,3). Asimismo, aproximadamente un 50% a 60% de úlceras de pie diabético desarrollan un proceso infeccioso y un 20% de casos moderados a severos de infección tendrán como desenlace final una amputación (4).

En el pie diabético, las úlceras pueden estar infectadas por bacterias tanto aerobias como anaerobias, Gram positivas o Gram negativas (2).

Las infecciones polimicrobianas ocurren generalmente en úlceras crónicas que están colonizadas por diferentes tipos de bacterias aerobias como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*; y por bacterias anaerobias; las cuales causan un importante daño tisular (2,5).

La distribución bacteriana varía según la localización geográfica del paciente, la duración de la infección, las comorbilidades y el uso previo de antibióticos (2).

En la actualidad, el uso frecuente e indiscriminado de antibióticos ha generado resistencia bacteriana lo que conlleva a una recuperación lenta de las heridas generando una alteración en la calidad de vida de los pacientes (6).

Se estima que la resistencia a los antimicrobianos podría provocar aproximadamente 10 millones de muertes anuales para el año 2050(2).

La infección por microorganismos multidrogorresistentes (MDRO) es alta en pacientes con úlceras de pie diabético y se han realizado diferentes estudios al respecto (6).

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado en una población de África Sub Sahariana, se encontró que dentro de las especies aisladas de *Staphylococcus*, un 57.96% (95% CI [40.32–74.69]) presentaba resistencia a la gentamicina; mientras que un 52.45% (95% CI [25.42–78.85]) presentaba resistencia al ciprofloxacino. Asimismo, bacterias como *E.coli* y *K. Pneumoniae* presentaron un 72.42% (95% CI [49.54–90.82]) y un 62.67% (95% CI [34.32–87.41]) de resistencia a la amoxicilina, respectivamente (2).

En el Congo se encontró que 90.9% de especies de *Pseudomona aeruginosa* y un 100% de especies de *E. coli* aisladas, presentaron resistencia al Imipenem. Mientras que, en Sudán y Etiopía, se encontró que la *Klebsiella pneumoniae* presentó un 33.3% y un 27.8%, respectivamente, de resistencia al Meropenem (2).

En un estudio realizado en Irán, se determinó que un 48.4% de casos moderados –severos de infección de pie diabético, eran causados por bacterias multidrogorresistentes (MDR); siendo un 37.5% de las especies aisladas de *Enterococcus*, resistentes a vancomicina; un 48.8% de las especies aisladas de *Staphylococcus*, resistentes a la meticilina; un 77.8% de las *E. Coli* aisladas, Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y un 66.7% de las especies de *Pseudomonas*, multidrogorresistentes(7).

Problema:

¿Son la osteomielitis, la insuficiencia arterial periférica, el uso previo de antibióticos y el tamaño de la úlcera, factores de riesgo para resistencia al tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Xia W, He W, Luo T, Tang N (China, 2021); realizaron un metaanálisis para evaluar los factores de riesgo para infección por microorganismos multirresistentes (MDRO) en pacientes con úlceras de pie diabético. Realizaron una revisión de la literatura disponible en bases de datos como PubMed, EMBASE, Cochrane Library y Web of Science. Se incluyeron un total de 13 artículos y se identificaron como factores de riesgo: el uso de antibióticos antes del ingreso (OR = 2.17, 95 % CI: 1.24 – 3.79, P = 0.006), el tipo de diabetes (OR = 2.44, 95 % CI: 1.29 – 4.64, P = 0.006), el tipo de úlcera (OR = 2.17, 95 % CI: 1.06 – 4.41, P = 0.033), el tamaño de la úlcera (OR = 2.56, 95 % CI: 1.53 – 4.28, P <0.001), la presencia de osteomielitis (OR = 3.50, 95% CI: 2.37 – 5.16, P <0.001); la presencia de enfermedad vascular (OR = 2.37, 95% CI: 1.41 – 3.99, P = 0.001), entre otros (6).

Yan X, Song J fang, Zhang L, Li X (China, 2022); realizaron un estudio en donde analizaron las características bacteriológicas las bacterias aisladas en las úlceras de pie diabético infectado, su resistencia antibiótica y los potenciales factores de riesgo para bacterias multidrogorresistentes (MDR). Se contó con una muestra de 180 pacientes de los cuales 146 (81.11%) presentaron muestras positivas en el cultivo de la úlcera; de ellos, en un 42.47% se aislaron microorganismos sensibles a antibióticos, mientras que, en un 57.53% se aislaron microorganismos multidrogorresistentes. Se cultivaron un total de 182 cepas de bacterias de las cuales 78 fueron sensibles a antibióticos (41 cepas de bacterias Gram negativas y 37 cepas de bacterias Gram positivas) y 104 cepas fueron multidrogorresistentes (66 cepas de bacterias Gram negativas y 38 cepas de bacterias Gram positivas).

Los factores relacionados a infección de úlcera de pie diabético por bacterias multidrogorresistentes fueron: tamaño de la úlcera (OR: 2.018, 95% CI: 1.019 – 3.998, p=0.044), neuropatía periférica (OR: 1.678, 95% CI: 1.111-2.535, p=0.014), lesiones vasculares periféricas (OR: 1.635, 95% CI: 1.055 – 2.533, p=0.028), osteomielitis (OR: 1.696, 95% CI: 1.140 – 2.525, p=0.009), uso de antibióticos dentro de los últimos 3 meses (OR: 1.962, 95% CI: 1.321 – 3.875, p= 0.011), entre otros. Asimismo, se evidenció una frecuencia de osteomielitis de 8.06% en pacientes con infección de pie diabético con bacterias sensibles a tratamiento antibiótico, frente a un 28.57% en pacientes con infección de pie diabético con bacterias multidrogorresistentes (8).

Liu X, Ren Q, Zhai Y, Kong Y, Chen D, Chang B (China, 2022); estudiaron las características microbiológicas de las bacterias presentes en las úlceras de pie diabético infectado, así como los factores de riesgo para la presencia de microorganismos multidrogorresistentes en dichas lesiones. Se incluyeron 348 pacientes y se aislaron 475 cepas de bacterias de las cuales un 51% fue multidrogorresistente; entre éstas tenemos: un 42% de cepas de *Staphylococcus aureus*, un 24% de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, un 70% de cepas de *Acinetobacter baumannii*, un 24% de cepas de *Klebsiella pneumoniae*, un 45% de cepas de *Streptococcus spp.* y un 91% de cepas de *Staphylococcus epidermidis*. Asimismo, entre los factores de riesgo identificados, para infección de úlcera de pie diabético por microorganismos multidrogorresistentes, tenemos a: hospitalización previa - en los últimos 12 meses – (OR=1.91; 95% CI: 1.11-3.28, p=0.02), tamaño de la úlcera > 4cm² (OR=1.68; 95% CI: 1.03-2.76, p=0.04), tratamiento quirúrgico (OR=2.14; 95% CI: 1.03-4.47, p=0.04), proteína C reactiva elevada (OR=1.01; 95% CI: 1.00-1.01, p=0.03) (9).

Datta P, Chander J, Gupta V, Mohi GK, Attri AK (Irán, 2019); evaluaron los factores de riesgo para la infección por microorganismos multidrogorresistentes en paciente con pie diabético infectado. Se tomaron muestras a 100 pacientes con infección de pie diabético y en 92 de ellas se demostró crecimiento bacteriano. Se

aislaron un total de 149 bacterias. El 73.2% fueron Gram negativas y el 26.2% fueron Gram positivas. Entre las enterobacterias, el 18% fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el 6.7% fueron productoras de betalactamasas Amp C y el 41.5% fueron productoras de ambos tipos de betalactamasas (BLEE y Amp C). Por otra parte, el 13.4% de enterobacterias fueron resistentes a los carbapenémicos; mientras que el 25% de cepas aisladas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* fueron productoras de metalobetalactamasas (MBL) y; de entre las cepas de *S. aureus*, un 18% fueron meticilino resistentes (MRSA). En un 56% de casos se aislaron microorganismos multidrogosresistentes y se encontró que un tiempo de duración de diabetes mayor a 20 años (OR=3.1; 95% CI, p=0.02) y una dimensión de úlcera superior a 4cm² (OR=2.5; 95% CI, p=0.03) son factores de riesgo para infección por microorganismos multidrogosresistentes en las úlceras de pie diabético (10).

Pontes DêG, Silva ITDCE, Fernandes JJ, Monteiro ADFG, Gomes PHDS, Ferreira MGM, et al (Brasil, 2022); estudiaron las características microbiológicas y la resistencia bacteriana en las úlceras de pie diabético infectado. La muestra estuvo compuesta por 105 pacientes, con un 91% de muestras positivas para un solo germen. Entre las bacterias Gram negativas, se aisló un 51.5% perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* y un 4.2% perteneciente a la familia *Pseudomonadaceae*. Dentro de las bacterias Gram positivas, se aisló aproximadamente un 20% perteneciente a la familia *Staphylococcaceae* y *Enterococcaceae*, respectivamente. En relación a los gérmenes resistentes a antibióticos, se aisló un 63.2% de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina; así como un 14% de enterobacterias multidrogosresistentes (dentro de ellas, *K. pneumoniae* y *E. coli* BLEE) (11).

A nivel nacional, Aguirre Rojas YA (Perú, 2020); estudió los factores de riesgo para asociados a la presencia de microorganismos multidrogosresistentes en pie diabético infectado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Lima) durante el año 2019, en una muestra de 110 pacientes; y encontró que los factores de riesgo

fueron: tener una edad mayor a 60 años (OR=3.78; 95% IC: 1.64 – 8.69, $p<0.05$) y tener una úlcera de pie diabético Wagner IV (OR=2.79; 95% CI: 1.26 – 6.18, $p<0.05$). Asimismo, se aislaron 122 bacterias en 104 pacientes; con un 16.7% de cultivos polimicrobianos y un 83.7% de cultivos monomicrobianos. Un 49.2% de bacterias aisladas fueron multidrogorresistentes; siendo 63.4% Gram negativas y 36.6% Gram positivas. Entre las bacterias MDRO aisladas, la más prevalente fue *Staphylococcus aureus* con un 18.3%; seguida por *E.coli* con un 16.7%; *Acinetobacter baumannii* con un 11.7%; *Klebsiella pneumoniae* con un 10% y *Proteus mirabilis* con un 10% (12).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Teniendo en cuenta que el pie diabético es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y que su evolución conllevaría a un incremento de la morbilidad, las amputaciones y la muerte; y dado que, su tratamiento antibiótico adecuado se vería mermado con la resistencia al tratamiento antibiótico administrado; es importante conocer los factores de riesgo que podrían conllevar a una falla en dicho tratamiento para poder prevenir y/o predecir la aparición de este desenlace de manera precoz, con la finalidad de iniciar, oportunamente, diferentes estrategias que hagan posible postergar el daño y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La presente investigación se justifica por lo expresado, así como por la falta de estudios en nuestro medio; pues, si bien existen investigaciones en donde se analizan los factores de riesgo para infección por bacterias multidrogorresistentes en las úlceras de pie diabético infectado; se pretende ampliar el estudio de las categorías de resistencia bacteriana y su relación con dichos factores de riesgo con la finalidad de obtener una interpretación global y más completa de los resultados; pues, según algunos autores, en algunas ocasiones, las definiciones epidemiológicas de multidrogorresistencia, extensamente drogorresistentes y pan drogorresistencia no calzarían del todo en ciertas cepas de bacterias, particularmente en el caso de las *Pseudomonas*(13).

Es así que los resultados de la presente investigación contribuirían a ampliar el conocimiento en la línea de investigación de enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en una de sus complicaciones como es la del pie diabético infectado. Asimismo, permitiría establecer pautas de tratamiento empírico adecuadas, en relación al perfil de resistencia bacteriana obtenida en esta población en particular; así como contribuir a la realización de guías de práctica clínica locales adecuadas para el abordaje de esta patología y así mejorar el tratamiento de los pacientes afectados.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si la osteomielitis, la insuficiencia arterial periférica, el uso previo de antibióticos y el tamaño de la ulcera son factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray

Objetivos específicos:

- Determinar si la osteomielitis es un factor de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado
- Determinar si la insuficiencia arterial periférica es un factor de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado
- Determinar si el uso previo de antibióticos es un factor de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado
- Determinar si el tamaño de la ulcera es un factor de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado

6. MARCO TEÓRICO

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina y deterioro relativo de la secreción de la misma (14,15).

A nivel mundial, se estima que la prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) es de 537 millones de adultos, entre 20 a 79 años de edad; siendo más del 90% de ellos, pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (16). Además, considerando un crecimiento poblacional de 20 % aproximadamente, se estima que en 2030 habrá 643 millones de adultos (entre 20 a 79 años) con diagnóstico de Diabetes Mellitus y para 2045, 783 millones (16).

En el año 2021, la DM causó 6.7 millones de muertes a nivel mundial y generó un total de 966 billones de dólares en gastos médicos (16).

Según la Federación Internacional de Diabetes, en el 2021, a nivel nacional se registraron 1300 700 adultos, de 20 a 79 años, con diabetes (16).

Asimismo, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud del Perú (CDC – MINSA), la prevalencia de diabetes a nivel nacional para el año 2020 fue de 4.5%, siendo mayor en mujeres (4.8%) que en varones. Dicha prevalencia ha presentado una tendencia al alza desde el año 2017 (3.3%) hasta la actualidad (17).

De igual manera, los casos registrados de Diabetes Mellitus tipo 2, a nivel nacional, durante el periodo 2018 – 2021, constituyeron un 96.7% del total (17). Dicho porcentaje tiende a mantenerse para el presente año, pues, según la Sala Situacional de Diabetes, se registraron un 95.53% de casos de Diabetes Mellitus tipo 2(18).

Se han realizado diferentes estudios sobre la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en el Perú, siendo dos los estudios de mayor alcance poblacional: ENINBSC (2004 -2005) y PERUDIAB (2010-2012) (19).

La prevalencia nacional de la DM2 varía según el estudio realizado. Por ej.: según el estudio ENINBSC (2004 -2005), la prevalencia de la DM2 fue de 5.1%; mientras que, según el estudio PERUDIAB (2010 -2012), ésta fue de 7%. Otros estudios como el FRENT, en Lima y Callao (2006), reportaron una prevalencia de 3.9%; mientras que el estudio CRONICAS, en Lima (2010 -2012), reportó una prevalencia de 5.5% (19).

En relación a la incidencia de la DM2, el estudio PERUDIAB estimó 19.5 casos nuevos por 1000 personas-año; obteniéndose resultados similares en el estudio CRONICAS (19).

La evolución de la Diabetes Mellitus tipo 2 dependerá mucho del control de la enfermedad, pues, de no lograrlo, se da pie a la aparición de complicaciones macro y microvasculares. Entre ellas tenemos: vasculopatía, nefropatía, retinopatía, neuropatía y pie diabético (14).

La úlcera de pie diabético es una solución de continuidad de la epidermis y parte de la dermis en una persona con diabetes mellitus. Suelen ser causadas por traumatismos menores repetitivos (20).

Se estima que 18.6 millones de personas con diabetes desarrollan una úlcera por pie diabético cada año y que aproximadamente el 34% de personas con diabetes, desarrollarán una úlcera por pie diabético al menos una vez en su vida (21).

A nivel nacional, la frecuencia de pie diabético durante el periodo 2018 – 2021 fue de 10.8% (17).

En relación a la etiología de las úlceras de pie diabético, se pueden describir tres: neuropática (35%), isquémica (15%) y mixta (50%). Esta clasificación se basa en la presencia o no de neuropatía periférica asociada a pérdida de sensibilidad (neuropática), enfermedad arterial periférica (isquémica) o ambas (neuroisquémica) (20).

Los principales factores de riesgo para la aparición de las úlceras de pie diabético son: la neuropatía, pues el daño en la conducción nerviosa de las fibras aferentes, ocasiona una mala percepción del trauma y/o estrés mecánico y genera un daño tisular repetitivo; la enfermedad arterial periférica, pues al ocurrir una oclusión en los vasos sanguíneos de los miembros y desencadenar episodios de claudicación persistente asociado a una deficiente respuesta vasodilatadora a las presiones plantares, ocasiona una isquemia crítica, úlcera isquémica y posterior amputación (22). Asimismo, la presencia de deformidades en el pie diabético (p ej.: pie de Charcot) (22), la edad, la duración de la diabetes, el sexo masculino, el deficiente control glicémico, la retinopatía y nefropatía diabéticas constituyen factores de riesgo para la aparición de úlceras de pie diabético (3).

Se estima que aproximadamente 50% de las úlceras de pie diabético se infectarán, un 20% de éstas requerirán hospitalización y de ellas, un 15 a 20% será tributaria de amputación (21); mientras que un 10% fallecerá 1 año después del diagnóstico de pie diabético (20). Asimismo, un 30 a 40% de las úlceras de pie diabético sanarán en un tiempo promedio de 12 semanas; mientras que un 23% de pacientes tendrá una úlcera de pie diabético no curada por aproximadamente 12 meses. La recurrencia de las úlceras de pie diabético después de cualquier tipo de tratamiento es de 42% al año y de 65% a los 5 años, en promedio (21).

La clasificación del pie diabético infectado es de vital importancia pues permite establecer el grado de severidad de la infección y con ello, brindar un tratamiento apropiado. Se han descrito más de 25 clasificaciones de pie diabético (14), siendo la de Meggitt – Wagner la más utilizada (23); sin embargo, la clasificación de IDSA/IWGDF es la más recomendada para la clasificación de la infección (23), así como para guiar su tratamiento y la duración del mismo (24).

La resistencia antimicrobiana es un problema importante de salud pública que se origina cuando microorganismos como bacterias, hongos, parásitos y virus se tornan resistentes a los medicamentos empleados para su tratamiento (25,26). Actualmente se la ha catalogado como una pandemia silente y se estima que, en el año 2019, 4.95 millones de muertes a nivel mundial estuvieron relacionadas a la resistencia bacteriana; siendo 1.27 millones de ellas, las directamente relacionadas (25,26). De no tomar acciones oportunas, se estima que la mortalidad por resistencia antimicrobiana podría ascender a 10 millones en el año 2050(25). En la infección por pie diabético, el patógeno más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus aureus*. Adicionalmente, de acuerdo a algunos estudios, los tipos de bacterias aisladas varían según la severidad de la infección del pie diabético. Es así que, en infecciones leves, se han aislado cocos Gram positivos predominantemente; en infecciones moderadas, bacterias Gram positivas y Gram negativas como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y; en infecciones severas, se han aislado múltiples gérmenes incluyendo bacterias Gram positivas y Gram negativas junto a *Candida spp*. Asimismo, según la cronicidad de la infección de las úlceras de pie diabético, se encontrarán una

(agudas) o múltiples bacterias (crónicas); siendo el *S. aureus* predominante en las infecciones agudas, mientras que en las infecciones crónicas no sólo se encontrará este patógeno sino también el estreptococo, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus spp.* y bacterias Gram negativas y anaerobias (27).

Según un metaanálisis, tras analizar 55 estudios en donde se recolectaron muestras de cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios en úlceras de pie diabético infectadas, se encontró que los gérmenes aerobios más frecuentemente aislados fueron: *S. aureus* (21.3%), *Pseudomonas spp.* (9.9%), *E. coli* (7.9%), *Enterococcus spp.* (7.1%), *Proteus spp.* (6.1%), estafilococos coagulasa negativos (5.8%) y *Streptococcus spp.* (5.2%). Entre los gérmenes anaerobios se aislaron: *Bacteroides spp.* (2.0%) y *Peptostreptococcus spp.* (1.4%), con una prevalencia mayor al 1% (28).

Asimismo, se han aislado microorganismos multidrogosresistentes (MDRO) en los cultivos de las úlceras de pie diabético infectado, como, por ejemplo: *S. aureus* meticilino – resistente (16.7%), *Pseudomona aeruginosa* MDR (15-21%), *Enterobacter spp.* (16.7%), *Enterobacterales* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Acinetobacter spp.*(29). Su presencia se ha asociado a factores de riesgo como: estancia en la unidad de cuidados intensivos, hospitalización previa, exposición previa a antibióticos, presencia de osteomielitis, procedimientos quirúrgicos previos (incluyendo amputación), incremento del tamaño de la úlcera, enfermedad vascular periférica y enfermedad renal crónica. Ello ocasiona un incremento de la estancia hospitalaria, incremento de la duración del tratamiento antibiótico, incremento de los costos de tratamiento e incremento de amputaciones e intervenciones quirúrgicas (29).

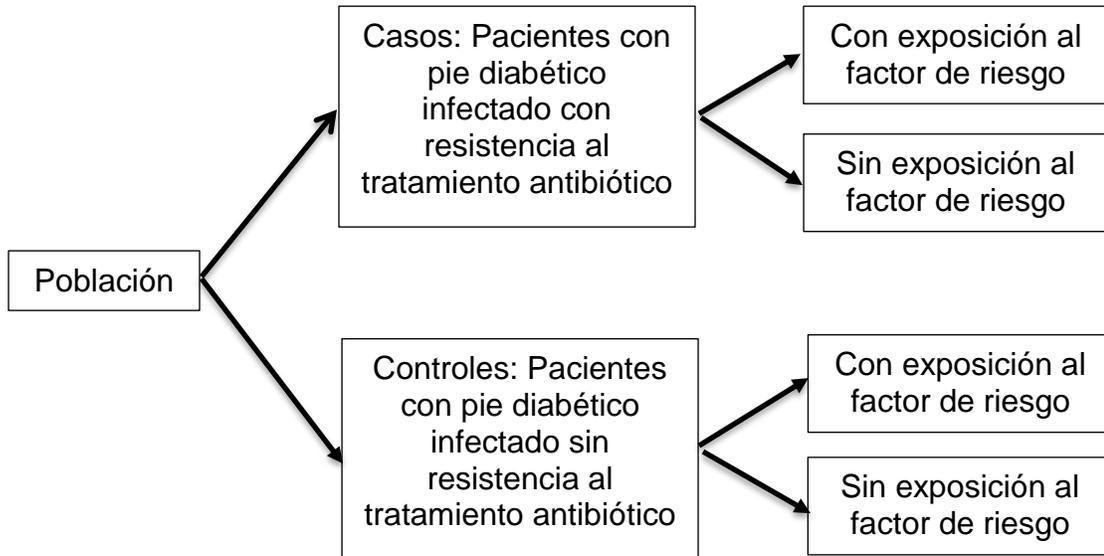
7. HIPÓTESIS

La osteomielitis, la insuficiencia arterial periférica, el uso previo de antibióticos y el tamaño de la úlcera son factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio

Tipo de estudio: Analítico, observacional, longitudinal, prospectivo, de casos y controles.



b. Población, muestra y muestreo

Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de pie diabético infectado, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2024 que cumplan con los criterios de selección.

Criterios De Selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes cuyas edades se encuentren entre 28 a 79 años de edad.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con historias clínicas con datos completos.

- Paciente con resultados de cultivo de secreción de pie diabético infectado/tejido de pie diabético infectado y antibiograma.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes usuarios de corticoides.
- Pacientes con trauma de miembros inferiores.
- Pacientes con úlceras secundarias a insuficiencia venosa.
- Pacientes con infección por VIH.

MUESTRA:

Unidad de Análisis

Estará constituido por cada paciente con diagnóstico de pie diabético infectado, hospitalizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2024 que cumplan con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Estará constituido por la historia clínica de cada paciente con diagnóstico de pie diabético infectado, hospitalizado en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2024 que cumplan con los criterios de selección.

Tamaño muestral:

Formula (30):

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 x P(1 - P)x(r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + rp_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.28(8)$

$P_2 = 0.08(8)$

$r = 1$

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 58$$

Casos: 58

Controles: 58

c. Definición operacional de variables:

VARIABLE		TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
DEPENDIENTE	RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	Cualitativa	Nominal	Infección causada por una bacteria cuyo antibiograma muestre resistencia adquirida a uno o más antibióticos (31) *.	(SI) (NO)
INDEPENDIENTE	OSTEOMIELITIS	Cualitativa	Nominal	Infección ósea diagnosticada mediante: 1. Hallazgos clínicos, imagenológicos (radiografía, resonancia magnética, tomografía, etc.; según corresponda) típicos de osteomielitis y resultados de cultivo de sangre positivos para un patógeno causante de la misma; o 2. Diagnóstico mediante biopsia de hueso con resultados histológicos compatibles con osteomielitis –	(SI) (NO)

				<p>en la ausencia de resultados positivos de un cultivo de sangre; o</p> <p>3. Signos clínicos y radiográficos típicos, sugestivos de osteomielitis y elevación persistente de marcadores inflamatorios, sin resultados de cultivo positivo y si la biopsia de hueso no es factible (32,33).</p>	
INDEPENDIENTE	INSUFICIENCIA ARTERIAL PERIFÉRICA	Cualitativa	Nominal	<p>Signos y síntomas sugestivos, índice tobillo brazo \leq a 0.9 y/o estudios de imagen (p. ej.: doppler arterial) compatible con insuficiencia arterial periférica (34–36).</p>	(SI) (NO)
INDEPENDIENTE	USO DE ANTIBIÓTICOS PREVIOS A LOS 6 MESES DE HOSPITALIZACIÓN	Cualitativa	Nominal	<p>Uso de antibióticos 6 meses antes del ingreso a hospitalización.</p>	(SI) (NO)

INDEPENDIENTE	TAMAÑO DE LA ÚLCERA	Cuantitativa	Continua	Se obtiene de la medida en cm del ancho de la úlcera multiplicada por la medida en cm del largo de la úlcera.	Tamaño en cm ²
---------------	---------------------	--------------	----------	---	---------------------------

*La nomenclatura de las bacterias según su fenotipo de resistencia se realizará teniendo en cuenta las definiciones de la Red Nacional de Seguridad de la Atención Médica de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (37) y los puntos de corte de los MICs (concentración mínima inhibitoria) y diámetros de zona del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (38).

d. Procedimientos y Técnicas

Ingresarán al estudio los pacientes con diagnóstico de pie diabético infectado, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2024, que cumplan con los criterios de selección.

Se solicitará la autorización al director del Hospital para luego proceder a:

- Identificar los números de historias clínicas de los pacientes según su pertenencia al grupo de casos o de controles, por muestreo aleatorio simple.
- Acudir al archivo de historias clínicas para acceder al expediente clínico en físico para su revisión respectiva.
- Verificar que las variables se encuentren descritas en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).
- Llenar la hoja de recolección de datos hasta alcanzar los tamaños muestrales de los dos grupos.
- Reunir la información procedente de la totalidad de las hojas de recolección para luego elaborar la base de datos y posteriormente, realizar el análisis pertinente.

e. Plan de análisis de datos

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Técnica: Revisión de las historias clínicas de los pacientes.

Instrumento: Ver la ficha de recolección de datos (Anexo 01).

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se procederá a elaborar una base de datos en el programa Excel, con la información recabada. Se realizarán cuadros de frecuencias y se analizará la información utilizando el programa STATA versión 17.

Estadística descriptiva

Los resultados serán presentados en cuadros binomiales (o de doble entrada) con número de casos en cifras absolutas y porcentajes.

Estadística inferencial

Para establecer una asociación entre el factor propuesto y los grupos de casos y controles se utilizará la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas y, en el caso de las variables cuantitativas, se utilizará la prueba T de Student.

Asimismo, se determinará el Odds Ratio con un intervalo de confianza al 95% y el análisis multivariado con regresión logística.

f. Aspectos éticos

El presente proyecto contará con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray y del Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23) (39) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA) (40).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N. o.	MES Y AÑO ETAPAS	2023									2024									2025						
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
1	Elaboración del proyecto					X	X	X	X																	
2	Presentación del proyecto						X	X	X																	
3	Revisión bibliográfica						X	X	X																	
4	Reajuste y validación de instrumentos						X	X	X	X	X															
5	Trabajo de campo y captación de información										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
6	Procesamiento de datos															X	X	X	X	X	X	X	X	X		
7	Análisis e interpretación de datos																				X	X	X	X		
8	Elaboración de informe																							X	X	
9	Presentación de informe																								X	
10	Sustentación																									X

10. PRESUPUESTO DETALLADO

El presente estudio de investigación será financiado por la autora en su totalidad.

CODIGO MEF	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total (Soles)
Bienes				
2.3.15.11	USB 512GB	01	309.00	309.00
2.3.15.12	Papel Bond A4	02 millares	0.03	100.00
2.3.15.12	Lapiceros	10	3.00	30.00
2.3.15.12	Resaltadores	08	4.88	39.00
2.3.15.12	Correctores	03	2.00	06.00
2.3.15.12	Archivadores	10	13.50	130.50
2.3.15.12	Perforador	01	29.00	29.00
2.3.15.12	Engrapador	01	12.00	12.00
2.3.15.12	Grapas	01 paquete	5.00	5.00
Servicios				
2.3.21.21	Movilidad	100	8.00	800.00
2.3.22.11	Electricidad	24 meses	50.00	1200.00
2.3.22.23	Internet	24 meses	25.00	600.00
2.3.27.116	Empastados	06	32	192.00
2.3.27.116	Fotocopias	300	0.10	30.00
TOTAL				3482.50

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 1 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537328/>
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.* 5 de septiembre de 2023;13(1):14655.
3. Zubair M. Prevalence and interrelationships of foot ulcer, risk-factors and antibiotic resistance in foot ulcers in diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes.* 15 de marzo de 2020;11(3):78-89.
4. Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma.* 8 de febrero de 2021; 17:88-93.
5. Thanganadar Appapalam S, Paul B, Arockiasamy S, Panchamoorthy R. Phytofabricated silver nanoparticles: Discovery of antibacterial targets against diabetic foot ulcer derived resistant bacterial isolates. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* diciembre de 2020; 117:111256.
6. Xia W, He W, Luo T, Tang N. Risk factors for multidrug-resistant bacterial infections in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* diciembre de 2021;10(12):12618-30.
7. Najari HR, Karimian T, Parsa H, QasemiBarqi R, Allami A. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections in two tertiary hospitals of Iran. *Foot (Edinb).* septiembre de 2019; 40:54-8.
8. Yan X, Song J fang, Zhang L, Li X. Analysis of risk factors for multidrug-resistant organisms in diabetic foot infection. *BMC Endocrine Disorders.* 21 de febrero de 2022;22(1):46.

9. Liu X, Ren Q, Zhai Y, Kong Y, Chen D, Chang B. Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Infection in Diabetic Foot Ulcer. *Infect Drug Resist.* 7 de abril de 2022; 15:1627-35.
10. Datta P, Chander J, Gupta V, Mohi GK, Attri AK. Evaluation of various risk factors associated with multidrug-resistant organisms isolated from diabetic foot ulcer patients. *J Lab Physicians.* 2019;11(1):58-62.
11. Pontes DêG, Silva ITDCE, Fernandes JJ, Monteiro ADFáG, Gomes PHDS, Ferreira MGM, et al. Microbiologic characteristics and antibiotic resistance rates of diabetic foot infections. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47: e20202471.
12. Aguirre Rojas YA. Factores de riesgo asociados a microorganismos multidrogosresistentes en pacientes con pie diabético infectado atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2019. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2020.
13. Cosentino F, Viale P, Giannella M. MDR/XDR/PDR or DTR? Which definition best fits the resistance profile of *Pseudomonas aeruginosa*? *Current Opinion in Infectious Diseases.* diciembre de 2023;36(6):564.
14. Cabrera HM. PIE DIABÉTICO [Internet]. Colegio Médico del Perú: Fondo Editorial Comunicacional. Lima, Perú: Colegio Médico del Perú: Fondo Editorial Comunicacional.; 2021 [citado 8 de diciembre de 2023]. 330 p. (Primera edición.). Disponible en: <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/65>
15. Robertson RP. UpToDate. 2023 [citado 10 de diciembre de 2023]. Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/type-2-diabetes-mellitus-prevalence-and-risk-factors?search=diabetes%20mellitus%20tipo%202&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=10#H1
16. Magliano DJ, Boyko EJ, Balkau B, Barengo N, Barr E, Basit A, et al. IDF Diabetes Atlas 2021. [Internet]. Berkeley Communications. International Diabetes

- Federation; 2021 [citado 10 de diciembre de 2023]. (10th Edition). Disponible en: https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/?dlmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2021%2F07%2FIDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
17. Revilla T. L. Epidemiología de la Diabetes en el Perú. Power Point presentado en: Escuela Nacional de Salud Pública; 2021; CDC-Perú.
 18. Ministerio de Salud del Perú. Sala situacional de diabetes [Internet]. 2023 [citado 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://app7.dge.gob.pe/maps/sala_diabetes/
 19. Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. enero de 2019;36(1):26-36.
 20. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. enero de 2023;46(1):209-21.
 21. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA*. 3 de julio de 2023;330(1):62-75.
 22. Wang X, Yuan CX, Xu B, Yu Z. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. *World J Diabetes*. 15 de diciembre de 2022;13(12):1049-65.
 23. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, et al. Classification of foot ulcers in people with diabetes: A systematic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. n/a(n/a): e3645.
 24. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023). *Clinical Infectious Diseases*. 2 de octubre de 2023; ciad527.

25. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci.* 28 de junio de 2023; 80:11387.
26. Antimicrobial resistance [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
27. Saeed K, Esposito S, Akram A, Ascione T, Bal AM, Bassetti M, et al. Hot topics in diabetic foot infection. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1 de junio de 2020;55(6):105942.
28. Macdonald KE, Boeckh S, Stacey HJ, Jones JD. The microbiology of diabetic foot infections: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 9 de agosto de 2021; 21:770.
29. Hawkins BK, Barnard M, Barber KE, Stover KR, Cretella DA, Wingler MJB, et al. Diabetic foot infections: A microbiologic review. *The Foot.* 1 de mayo de 2022; 51:101877.
30. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica.* diciembre de 2013;2(8):217-24.
31. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 de marzo de 2012;18(3):268-81.
32. Lalani T, Schmitt SK. Nonvertebral osteomyelitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis. [Internet]. UpToDate; 2023 [citado 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/nonvertebral-osteomyelitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=osteomyelitis%20del%20pie&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
33. Senneville EM, Lipsky BA, van Asten SAV, Peters EJ. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2020;36(S1): e3250.

34. Neschis DG, Golden MA. Clinical features and diagnosis of lower extremity peripheral artery disease. [Internet]. UpToDate; 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-lower-extremity-peripheral-artery-disease?search=insuficiencia%20arterial%20periferica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H20
35. Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO), Authors/Task Force Members, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 1 de noviembre de 2011;32(22):2851-906.
36. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment | AAFP [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0315/p362.html>
37. National Healthcare Safety Network. Antimicrobial-Resistant Phenotype Definitions. Analysis of Antimicrobial-Resistant Organisms in NHSN. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases.; 2022 [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/phenotype_definitions.pdf
38. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1, 2023. [Internet]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2023 [citado 10 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf

39. Osuna IB, Escobar VA, Pérez MM. Declaración de Helsinki: cambios y exégesis. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 6 de enero de 2016 [citado 23 de noviembre de 2023];42(1). Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/597>
40. Ley N° 26842 - Ley general de salud. | FAOLEX [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fao.org/faolex/results/details/es/c/LEX-FAOC127507/>

12. ANEXOS

ANEXO 01

Factores de riesgo para resistencia a tratamiento antibiótico en pacientes con pie diabético infectado

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N.º Ficha:

I. DATOS GENERALES:

- 1.1 N° de Historia Clínica:
- 1.2 N° de Acto médico:
- 1.3 Sexo:
- 1.4 Fecha de nacimiento: Edad:
- 1.5 Procedencia:

II. FACTORES DE RIESGO:

- Uso de antibióticos previo: Si () No ()
- Tamaño de la úlcera: cm².
- Osteomielitis: Si () No ()
- Insuficiencia arterial periférica: Si () No ()

III. RESISTENCIA A TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

- Cultivo de secreción de úlcera positivo (SI) (NO)
- Fecha:
- Germen aislado:
- Resistencia antibiótica: Si () No ()