



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“PREVALENCIA DE INFECCIONES POR
MICROORGANISMOS RESISTENTES, EN PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE MÁS DE 10 AÑOS
DE DIAGNÓSTICO Y DESCONTROL METABÓLICO
HBA1C >9%”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta:

ERIKA CERVANTES VÁZQUEZ

Asesor de tesis:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA DR. ALFREDO ISRAEL SERVÍN
CAAMAÑO**

CIUDAD DE MÉXICO JULIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN ESTRUCTURADO	5
ANTECEDENTES	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
HIPÓTESIS	19
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	22
CUADRO DE VARIABLES	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	31
ASPECTOS ÉTICOS	32
ANEXO 1	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

Título: Prevalencia de infecciones por microorganismos resistentes, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de más de 10 años de diagnóstico y descontrol metabólico con HbA1c > 9%

Institución: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

Servicio: Medicina Interna 108

Tipo de investigación: Epidemiológica

Tipo de financiamiento: Apoyo Federal

Derechos de autor o patente: Dr. Alfredo Servín Caamaño. Medico de base de medicina interna unidad 108

Declaración de autoría: Erika Cervantes Vázquez. Residente de Medicina Interna

A G R A D E C I M I E N T O S :

A mi mamá, que ha estado conmigo en todo momento, se ha desvelado día a día, hasta verme cumplir este sueño, ha vivido como propio, cada éxito, cada fracaso, cada día malo, cada sonrisa, cada lágrima durante estos 10 años, por hacerme saber siempre, que soy capaz de cualquier cosa, por creer en mí, por hacerme creer cuando yo dejaba de hacerlo, por amarme de esa manera tan incondicional y única, solo como ella sabe hacerlo.

A mi papá, por todo el trabajo físico, al que se ha expuesto, para que pudiera cumplir mis metas, quiero que sepas, que cada sacrificio valió la pena, gracias por estar siempre, por apoyarme y quererme a pesar de todo, te agradezco por hacer de nosotras mujeres de bien, trabajadoras e independientes.

A mis hermanos, Verónica, por los regañones, por los consejos, por ser mi compañera de vida durante 27 años, porque siempre nos encontramos en el mismo camino, por el cariño y la protección. Arturo, a tu manera siempre estas y sé lo orgulloso que estas de nosotras, eres un gran hermano mayor, de ti aprendí la constancia y el estudio, que los éxitos, cuestan, cuestan mucho, pero siempre valen la pena.

A mi otra hermanita Marisela, por siempre estar ahí para sacarme una sonrisa, adoro compartir mis triunfos contigo, siempre voy a estar para ti.

A Gaby, por llegar y permanecer, por permitirme conocer a través de su mirada, como se ve el verdadero amor, por su apoyo incondicional, te amo demasiado.

A mis compañeros de este viaje, por compartir cada momento, bueno, malo o pésimo, porque siempre eran los únicos que entendían el cansancio físico y emocional que esto representa, gracias por todo, Carlos, Hiralda, Karina, los llevaré conmigo siempre.

A mis residentes superiores y maestros, por su paciencia y enseñanzas, por formarme como una buena médica y como una mejor persona.

Al Hospital General de México, que, desde hace unos años, siento como mi hogar, por albergar en cada uno de sus pasillos, mis sueños, por permitirme cumplirlos.

RESUMEN ESTRUCTURADO

La diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad, crónica, de etiología multifactorial, que presenta un impacto importante en la morbimortalidad y calidad de vida de quien la padece.

En los últimos años, se ha registrado un aumento, exponencial, en su prevalencia, en nuestro país, se encuentra dentro de las primeras causas de mortalidad, por las complicaciones que presenta a corto y mediano plazo, en relación, a un peor control metabólico.

Dentro de su fisiopatología, juega un papel relevante, la resistencia a la insulina y la alteración del funcionamiento de las células beta pancreáticas, esto en asociación a la obesidad.

Si bien se ha intentado, determinar que genes se encuentran relacionados en el desarrollo de la enfermedad, hasta ahora, se sabe, que la base genética, no es suficiente para explicar de manera eficaz, la existencia de diabetes mellitus tipo 2 en un individuo, por lo que se asume, que factores, ambientales, psicosociales y hormonales, tienen participación en la génesis de la enfermedad.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se encuentran propensos a un número importante de complicaciones, que atacan diferentes órganos y sistemas, a corto y mediano plazo, nos centraremos en las afecciones que existen en el sistema inmunológico, lo que los hace propensos a procesos infecciosos a cualquier nivel.

A mayor descontrol metabólico (niveles más altos de glucemia capilar y hemoglobina glucosilada), más alteración de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, por lo que, en aquellos pacientes en los que se encuentran niveles más altos de descontrol metabólico, serán más propensos a desarrollar infecciones.

Trataremos de evidenciar, si además de este riesgo aumentado de infecciones, por el hecho de descontrol metabólico, existe un mayor riesgo de colonización por microorganismos resistentes a la primera línea de tratamiento, otorgando más complicaciones y un pronóstico pobre.

Consideraremos para estos fines, como multidrogoresistente (MDR), como microorganismos, no sensibles al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas.

ANTECEDENTES:

La diabetes mellitus se define, como una enfermedad crónica, degenerativa, sistémica y multifactorial, que surge como resultado de una producción insuficiente de insulina, o la utilización inadecuada de los tejidos de esta, creando aumentos sostenidos en las cifras de glucemia capilar. (1)

Se trata de una enfermedad con amplia distribución a nivel mundial, generando alteraciones en la calidad de vida de quien la padece, así como incremento de riesgo cardiovascular, procesos infecciosos, entre otras patologías asociadas. (1) (2)

La mayoría de los grandes estudios epidemiológicos, relacionados con mortalidad en diabetes mellitus tipo 2, se han realizado en países desarrollados, en donde gran cantidad de los pacientes tienen acceso a un sistema de salud, que permite un tratamiento adecuado, oportuno y mejor control (3)

En un artículo publicado en NEJM en 2016, se realizó un estudio prospectivo, de aproximadamente 150,000 pacientes, 50,000 hombres y 100,000 mujeres, mexicanos, mayores de 35 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se les dio seguimiento durante un periodo comprendido entre 1998 a 2004, en donde se identificaron las principales causas de muerte, asociadas al diagnóstico principal. (3)

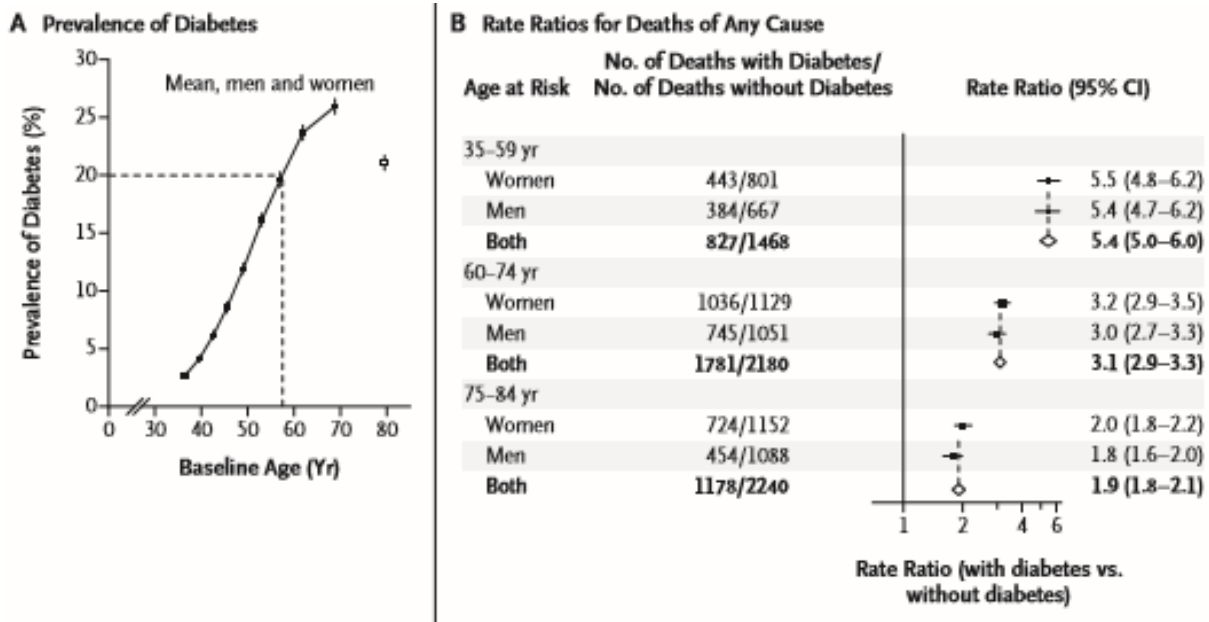


Imagen 1

En cuanto a los resultados obtenidos, se observa en la imagen A, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, previo al inicio del estudio, que muestra un aumento directamente proporcional a la edad, en la imagen B, se realiza un análisis, de la mortalidad por cualquier causa, incluyendo pacientes, con y sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, excluyendo enfermedades en etapas terminales, se observa que en el grupo de edad de 35 a 74 años, existe una mortalidad hasta cuatro veces mayor en aquellos pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, con respecto a aquellos que no contaban con un diagnóstico hasta antes de iniciar el estudio. (3) (4)

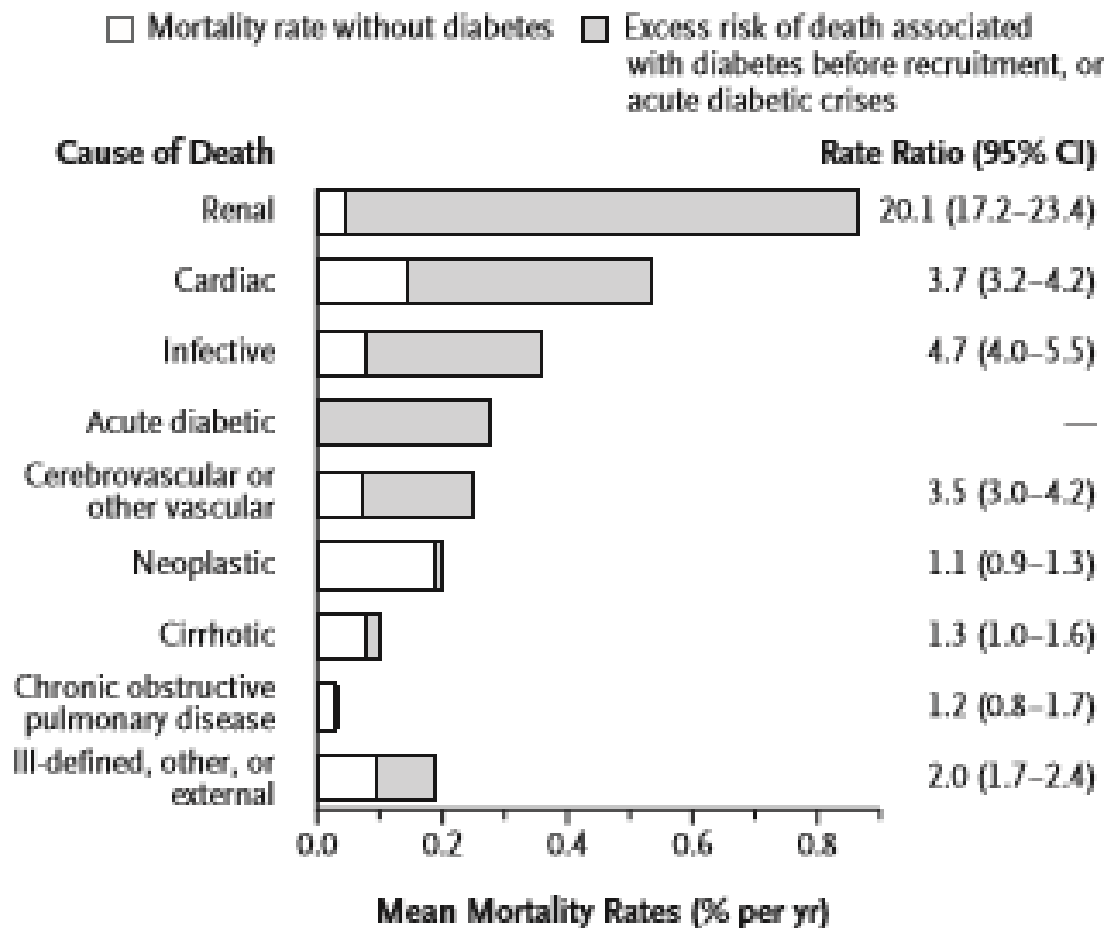


Imagen 2

En la imagen número 2, se muestra una comparación gráfica, entre las diferentes causas de muerte, en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los pacientes que formaron parte de este estudio, tenían niveles de hemoglobina glucosilada igual o mayor al 10%, al momento del inicio del seguimiento. (3)

Se observa, como tercera causa de muerte, en este grupo, procesos infecciosos, por lo que se concluye que, en pacientes, que presentan un control glucémico más pobre, manifestado, como niveles de hemoglobina glucosilada mayor, existe un riesgo aumentado de muerte por cualquier causa, incluyendo, procesos infecciosos a cualquier nivel. (2) (3) (4)

Se trata de una afección, que ha presentado un aumento importante, en cuanto a prevalencia, México es un país, con niveles altos de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, debido al desarrollo económico, y al tipo de sistema de salud, se encuentran pacientes con un control metabólico inadecuado, con comorbilidades importantes, que confieren un pronóstico malo a mediano y largo plazo. (1) (2)

De acuerdo con ENSANUT 2018 , México, se encuentra, en la lista de los 10 países, con mayor número de personas que viven con diabetes mellitus tipo 2. Hasta la encuesta de 2012, la prevalencia alcanzaba hasta un 9.2%, lo que corresponde a más de 6.4 millones de personas, afectadas por esta enfermedad en nuestro país. (5)

Se estima que para 2050, esta prevalencia aumentará hasta un 22% de la población total, por lo que es importante, establecer, factores de riesgo agregados, en esta población y hacer énfasis en mejorar el control metabólico, para prevenir las complicaciones a mediano y largo plazo. (5) (6)

Se considera que el aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2, puede ser secundario al envejecimiento de la población, cambios en el estilo de vida, que incrementaron de manera importante la prevalencia de la obesidad en la población mexicana. En México la diabetes mellitus tipo 2 es causa principal de enfermedad renal crónica, ceguera, y amputaciones no traumáticas, además se encuentra, entre las primeras 10 causas de hospitalización en nuestro país, aumenta de manera importante el riesgo cardiovascular, representando hasta un 30% de la mortalidad general. (2) (5) (6)

Es indispensable, tener clara, la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo2, para de esta manera identificar, factores de riesgo y principales causas de mortalidad en esta población.

La parte central de la fisiopatología en diabetes mellitus tipo 2, radica en la incapacidad de las células beta, para tener una respuesta adecuada a sustancias que actúan como secretagogos, incluyendo a la glucosa, para aumentar la producción de insulina, además, de esto, estos pacientes no presentan una respuesta adecuada a la insulina secretada, lo que se conoce como insensibilidad o resistencia a la insulina. (7) (8)

Esta mala respuesta o insensibilidad a insulina, favorece, de manera secundaria la secreción de glucosa por parte del hígado y disminuye el uso de glucosa en tejidos periféricos, como tejido muscular y tejido adiposo. (7) (9)

Como en la mayoría de los sistemas endocrinológicos, existe un mecanismo de retroalimentación, que permite mantener los niveles de glucosa en límites de normalidad, este sistema está basado en la funcionalidad de las células beta pancreáticas y su relación con los tejidos periféricos, sensibles a insulina. (7) (10)

La insulina liberada en respuesta a la estimulación de las células beta pancreáticas, se encarga de mediar, la absorción de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, por parte de los tejidos sensibles a insulina, de manera concomitante, estos tejidos, retroalimentan al páncreas, sobre la necesidad de mayores niveles de insulina. (7) (11)

De manera que, en aquellos pacientes con resistencia a la insulina, generalmente asociado a obesidad, este sistema de retroalimentación se encuentra afectado, las células beta, aumentan la producción de insulina, debido a la utilización insuficiente de la misma por parte de los tejidos sensibles a insulina, en un intento de mantener los niveles de glucosa en parámetros de normalidad. (7) (12)

Sin embargo, cuando las células beta se tornan incapaces, de mantener este aumento en su producción de insulina, los niveles plasmáticos de glucosa aumentan. (12)

Debe de existir una diferenciación entre la glucosa alterada en ayunas, y la intolerancia a la glucosa, denominada en algunas ocasiones, prediabetes, de manera general esta diferenciación se realiza, con una prueba de tolerancia oral a la glucosa, con una medición dos horas después, de la administración de una carga establecida de glucosa oral, ambas alteraciones, forman parte de un espectro continuo que determina de manera final, la mala función y respuesta de las células beta pancreáticas. (7)

De este modo, los aumentos progresivos en las concentraciones de glucosa plasmática se deben a un fallo progresivo en la funcionalidad de las células beta pancreáticas, explicando la historia natural de la enfermedad. Existen factores de riesgo agregados, ya que se ha encontrado, mayor disfunción en las células beta pancreáticas, en pacientes con familiares de primer grado, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, mujeres con antecedente de diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico, así como en personas de edad avanzada. (7) (13)

Si bien todos estos mecanismos, de regulación, y su alteración se han diferenciado, en la fisiopatología del desarrollo de diabetes mellitus, aun se sabe que se trata de una entidad heterogénea, con múltiples factores precipitantes.

Entre estos factores, se encuentran, genéticos y ambientales, por si solos, los efectos de la genética, sobre la disfunción de las células beta pancreáticas y como resultado, el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, no son suficientes, para explicar, el aumento importante, ya comentado, en cuanto a la incidencia y la prevalencia de esta entidad, por lo que el ambiente, juega un papel importante, en estos incrementos. (7) (13) (14)

Dentro de los primeros genes identificados se encuentra PPAR γ , de manera posterior con el estudio del genoma completo, se han identificado mas de 50 loci, relacionados, los productos génicos para la mayoría de estos loci, no se han identificado de manera definitiva. (7) (15) (16)

En cuanto a los factores ambientales, además de los aumentos en la ingesta calórica, y de la disminución del gasto energético, otros factores, como la composición de los alimentos, aumento en el consumo de grasas saturadas, son importantes para el desarrollo de obesidad, por lo tanto, juegan un papel importante en la resistencia a la insulina, que desencadena, como parte de la evolución natural de la enfermedad en diabetes mellitus tipo 2. (7)

Se ha evidenciado, que incluso, desde el desarrollo fetal, se pueden presentar modificaciones epigenéticas y cambios en la expresión genética, relacionadas con la composición corporal de la madre. (7)

Como se ha comentado de manera previa, juega un papel fundamental, el decremento en la actividad y número de las células beta pancreáticas, la causa de esta disminución, también se considera multifactorial, ya que influye la glucolipotoxicidad, el depósito de beta amiloide, que culmina con la apoptosis de las células beta pancreáticas, a través del estrés oxidativo y de la acción de retículo endoplásmico, después de los 30 años de edad, estas células son incapaces para regenerarse, además de esto existe una alteración en la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, esto contribuye de manera secundaria a mantener un estado constante de hiperglucemia. (7) (17)

Por otra parte, en el sistema gastrointestinal, a nivel de intestino delgado, se lleva a cabo la secreción de algunos péptidos, que juegan un papel importante en la regulación de la glucosa sérica, entre estos se encuentra GLP-1 y GIP, que se conocen de manera colectiva como incretinas. GLP-1 actúa a nivel de las células beta pancreáticas, aumentando la secreción de insulina, pero también cuenta con influencia sobre las células alfa pancreáticas, para inhibir la secreción de glucagón.

No existe una diferencia entre los niveles de GLP-1 medidos en aquellas personas, con una adecuada tolerancia a la glucosa, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, por lo que la diferencia radica en la respuesta que tienen las células beta pancreáticas, de los pacientes con las últimas dos afecciones. A nivel intestinal, se ha encontrado que el microbiota, también juega un papel importante en este sistema regulados. (18)

El sistema nervioso central, simpático y parasimpático, también interfieren en el metabolismo de la glucosa, de manera directa e indirecta, siendo el hipotálamo un importante centro integrador, su alteración, se refleja en disfunción de las células beta pancreáticas y la producción de hiperinsulinemia, se han identificado cambios estructurales a este nivel en pacientes con obesidad. (19)

Como se sabe, la obesidad, lleva al desarrollo de un estado proinflamatorio, esto también tiene un efecto importante sobre el correcto funcionamiento de las células beta pancreáticas, la mejora en los estilos de vida, la disminución de peso, se asocian a una tendencia a la baja en los niveles séricos de reactantes de fase aguda como PCR e IL-6, así como mejoría en la resistencia a la insulina. (20)

Como se ha comentado hasta este punto, existen múltiples sistemas implicados en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, ahora comentaremos el efecto que tiene, esta patología, sobre el sistema inmunológico, para entender, como un descontrol metabólico sostenido, puede condicionar el desarrollo de procesos infecciosos, a diferentes niveles.

La proliferación anormal de factores de la inmunidad innata y adquirida, se observa en este estado proinflamatorio favorecido por la obesidad, por ejemplo, se ha observado una disminución en la actividad de las células NK, esto correlacionado de manera directa con los niveles de hemoglobina glucosilada, es decir, a mayor descontrol metabólico, mayor deterioro en la función de las células NK, la polarización de los macrófagos hacia M1, se encuentra hacia la alza, la activación de los linfocitos CD4 + T, del tejido adiposo visceral, esta aumentado, esto último se observó en modelos murinos. (20) (21) (22)

En años recientes, se ha demostrado que las células T, juegan un papel importante en la progresión de la diabetes mellitus tipo 2, ya que, en la fisiopatología de la enfermedad, se encuentra una hiperreactividad de estas células y aumento en la activación de las vías de inflamación. (20) (23)

Existe un proceso de regulación al que están sujetos los linfocitos T, que lleva a la formación de citocinas efectoras, en personas, con diabetes mellitus tipo 2, esta diferenciación se lleva a cabo de una manera anormal.

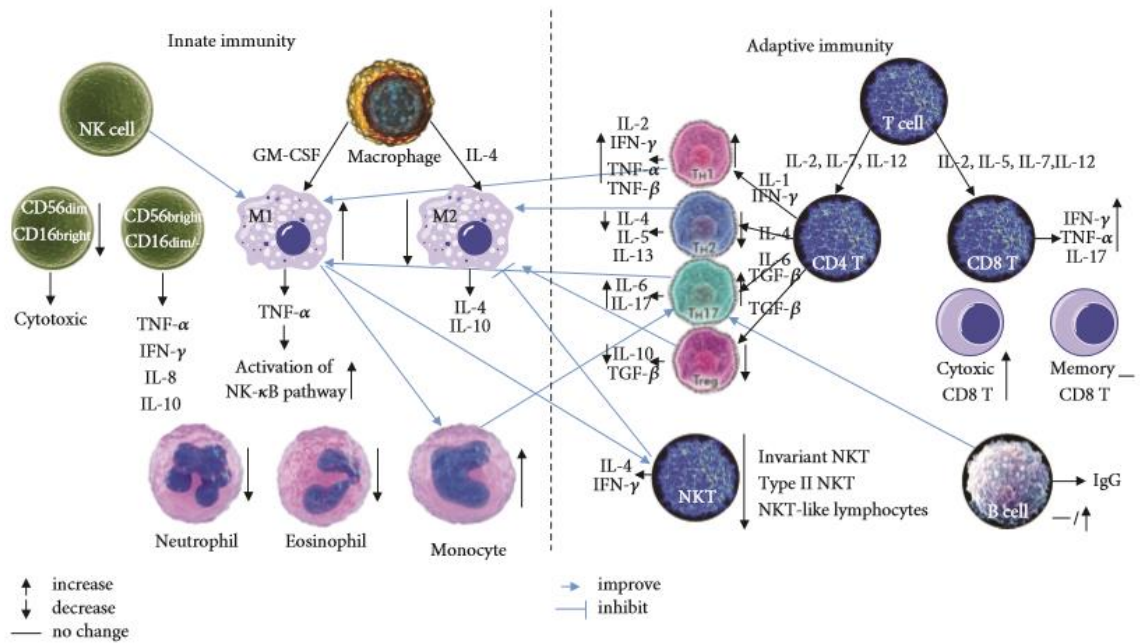
Las células T CD4 +, juegan un papel importante en el desarrollo de la obesidad y resistencia a la insulina, ya que estas, pueden sufrir dos procesos de diferenciación distintos, hacia Th1, Th17 con actividad proinflamatoria o Th2 con actividad antiinflamatoria, en pacientes con obesidad, con o sin diabetes mellitus tipo 2, existe una alteración en este equilibrio, llevando al estado proinflamatorio ya comentado. (23)

Otro subgrupo pequeño de las células T, son las células T reguladoras, como su nombre lo indica, regulan la respuesta de las células T efectoras, por lo que limitan la respuesta inflamatoria y evitan la autoinmunidad, esto se realiza mediante varias vías, incluyendo la inhibición del receptor TCR, aumento en la transcripción de IL-2, liberación de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- beta, expresión de la molécula co-inhibidora de linfocitos T citotóxicos (CTLA- 4) y la capacidad de migrar, mediante la activación de la glucólisis. (20)

El balance entre todas estas células, es de suma importancia para la respuesta inmunitaria de un paciente con diabetes mellitus tipo 2, se ha evidenciado que en pacientes, con diagnóstico reciente, de diabetes mellitus tipo 2, se encuentran disminuidos los niveles de células T reguladoras, lo que causa un progreso de la inflamación y perpetua la resistencia a la insulina, esta disminución en los niveles de células T reguladoras, es aún mas acentuada, en aquellos pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2, asociado a algún grado de obesidad. (20)

En cuanto a las células TCD8 +, que son parte fundamental de la respuesta inmune adaptativa, estas células tienen la capacidad de expresar IL-17, una citocina proinflamatoria, la acumulación de estas células en los tejidos, crea inflamación y resistencia a la insulina, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aumentando la producción de IFN- gamma, que se correlaciona de manera directa con el índice de masa corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (20) (23)

Las células B, parecen jugar un rol importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina, a través de la formación de anticuerpos de tipo IgG, activación de células T y macrófagos, a diferencia del resto de las líneas celulares, no existe una diferencia significativa en la cantidad de células B, en pacientes obesos, diabéticos y pacientes sanos, sin embargo, se ha evidenciado, que hay mayor expresión de CD 38, en las células B de los pacientes obesos, sin diabetes, que en aquellos obesos, con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada. (20) (24)



La hiperglucemia, además favorece la disminución en la quimiotaxis de polimorfonucleares y la actividad de los fagocitos, se ve alterada, además de esto, se ve inhibida la actividad de la glucosa 6- fosfato deshidrogenasa, aumentando la apoptosis de los leucocitos polimorfonucleares, así como una disminución de su movimiento a través del endotelio. (25)

En aquellos tejidos periféricos, en los que no se requiere insulina para el transporte de glucosa, el entorno hiperglucémico, favorece el aumento de los niveles de glucosa intracelular, que se metaboliza usando NADPH como cofactor, de manera secundaria esto causa una disminución en los niveles de NADPH impide la adecuada regeneración de un gran número de células que juegan un papel importante en mecanismos antioxidantes, lo que las hace más susceptibles al estrés oxidativo. (25)

En cuanto a los linfocitos mononucleares, se ha demostrado que en aquellos pacientes que cursa con niveles de hemoglobina glucosilada por debajo de 8 %, la proliferación de los linfocitos T CD4 + y su respuesta hacia los antígenos, no se encuentra alterada, por lo que como se ha comentado previamente, en la revisión de la epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2, el adecuado control metabólico, es crucial, para prevenir complicaciones a largo y mediano plazo, en este caso enfocándonos en los procesos infecciosos. (25)

En cuanto a los procesos infecciosos, que se encuentran de manera más frecuente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tenemos las infecciones respiratorias, causadas por agentes como *Streptococco pneumoniae* y virus de influenza, los pacientes con antecedente de diabetes mellitus tienen 6 veces más probabilidades de requerir manejo intrahospitalario, por la infección con estos agentes. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, además, son más propensos a padecer tuberculosis, de tipo multidrogo-resistente, además el tratamiento de primera línea puede ocasionar alteraciones en el metabolismo de los antidiabéticos orales, lo que lleva de manera secundaria a un peor control glucémico. (25) (26) (27)

Como se había comentado de manera previa, todas las alteraciones del sistema inmunológico, asociadas al descontrol glucémico, facilitan la infección y progresión de *Mycobacterium tuberculosis*. (27)

En segundo lugar, se encuentran las infecciones de tracto urinario, así como infecciones de piel y tejidos blandos, periodontales que se asocian a descontrol glucémico, aumentando de manera importante la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes. (25) (28) (29).

Con base en el conocimiento, en cuanto a la afección del sistema inmunitario, presente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, asociado al descontrol metabólico, determinaremos la prevalencia de infecciones por microorganismos resistentes (MDR), definido como aquellos microorganismos, no sensibles al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas, en pacientes con mal control metabólico (hemoglobina glucosilada mayor de 9%)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad crónica multisistémica, que confiere a quien la padece, factores de riesgo para múltiples padecimientos, entre ellos, los hace susceptibles a infecciones, debido a alteraciones específicas en la respuesta inmunitaria.

Es importante identificar, si existen pacientes que presenten algún factor de riesgo agregado al desarrollo de microorganismos MDR, como ejemplo, el control metabólico o tiempo de evolución de la enfermedad. Para de esta manera iniciar de manera precoz, tratamientos antimicrobianos de amplio espectro evitando complicaciones mayores

JUSTIFICACIÓN:

Es importante determinar, como se había comentado de manera previa, factores de riesgo agregados, para iniciar de manera temprana tratamientos antimicrobianos dirigidos, si bien existe una amplia literatura, en cuanto a la alteración de la respuesta inmunitaria, no se ha estudiado la relación directa en cuanto al tiempo de evolución y el control metabólico, como factor de riesgo para infecciones por MDR, por lo que se realizara el siguiente estudio.

OBJETIVOS:

1.1 Objetivos primarios:

- Determinar la prevalencia de infecciones por microorganismos resistentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que cursan con una larga evolución de la enfermedad y mal control de manera crónica.
 - Determinar algún punto de corte en los niveles de hemoglobina glucosilada que se consideren factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por microorganismos resistentes.
-
- Determinar la relación entre el mayor tiempo de evolución en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (más de 10 años) y el riesgo de desarrollar infecciones secundarias a microorganismos resistentes.

1.2 Objetivos secundarios:

- Identificar los sitios de infección más frecuentes en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Identificar, por sus características basales a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que se encuentren en mayor riesgo de desarrollar infecciones a cualquier nivel, secundarias a microorganismos resistentes
- Iniciar de manera temprana y de acuerdo con características basales, tratamientos antimicrobianos de amplio espectro en aquellos pacientes que se encuentren en riesgo de presentar infecciones por microorganismos resistentes
- Realizar un seguimiento y control metabólico, más estrecho y estricto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con la finalidad de disminuir las complicaciones asociadas a procesos infecciosos por microorganismos resistentes.

HIPÓTESIS

- En aquellos pacientes con un tiempo de evolución mayor a 10 años de diabetes mellitus tipo 2, así como un pobre control metabólico, determinado por niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 9 %, se encontrará de manera más frecuente infecciones por microorganismos resistentes a los tratamientos antimicrobianos de primera línea.
- Hipótesis nula: No existe una diferencia en la frecuencia de infecciones asociadas a microorganismos resistentes, en pacientes diabéticos con tiempo de evolución mayor a 10 años, y descontrol glucémico de larga data, que en aquellos con menor tiempo de evolución y adecuado control metabólico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, previo o durante internamiento, que cursen con proceso infeccioso a cualquier nivel, que cuenten con cultivos dirigidos a sitio de infección, así como determinación durante internamiento de niveles de hemoglobina glucosilada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Se excluye a aquellos pacientes que cuenten con alguna otra patología de base que curse con inmunosupresión.
- Hospitalizaciones previas en los últimos 30 días por cualquier razón.
- Antecedente de tratamiento antimicrobiano en los últimos 30 días de manera intrahospitalaria o ambulatoria.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes con anemia moderada a grave según la clasificación de la OMS.
- Pacientes con antecedente de hemo transfusión durante en internamiento y hasta 3 meses previos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y descriptivo, realizado en pacientes hospitalizados en las unidades de medicina interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en un periodo comprendido de noviembre de 2018 a mayo de 2020.

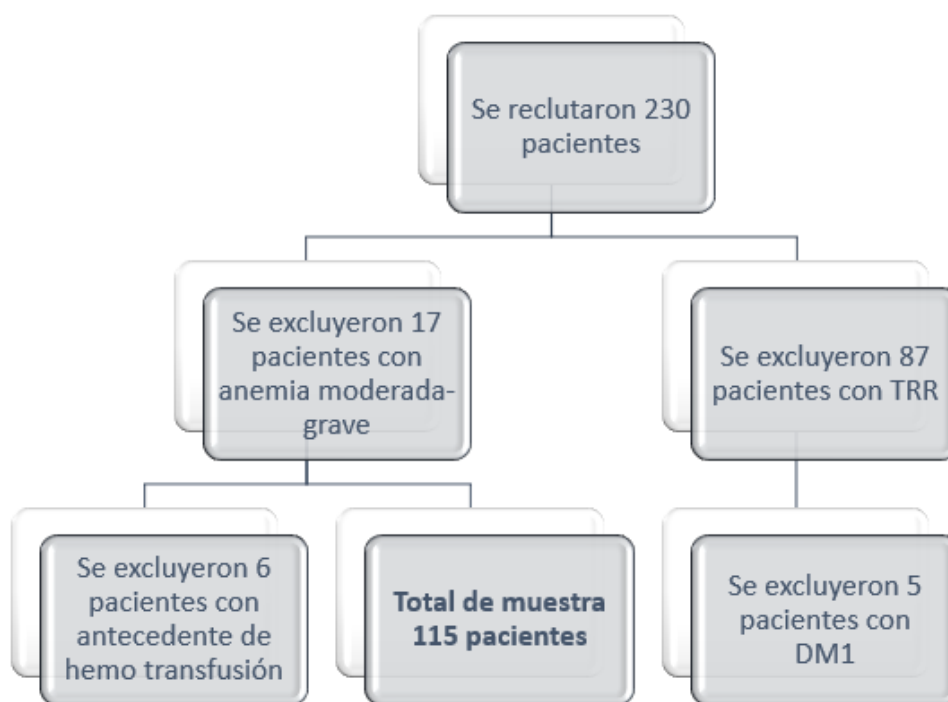
Se incluyen dentro de la población estudiada, hombres y mujeres mayores de 18 años, que cuenta con diagnóstico previo o en quienes se haya realizado diagnóstico al ingreso de diabetes mellitus tipo 2, que de manera concomitante o durante su internamiento desarrollen proceso infeccioso a cualquier nivel, con aislamientos positivos.

En estos pacientes se tomará, determinación de niveles de hemoglobina glucosilada, además se interrogará de manera dirigida, tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 2 así como control y seguimiento.

Se dividirán a los pacientes, según el aislamiento en cultivo realizado de manera dirigida, de acuerdo con el sitio de infección sospechada, en pacientes con aislamiento de microorganismos multirresistentes (MDR), definido como aquellos microorganismos, no sensibles al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas, dentro del primer grupo y pacientes con aislamiento de microorganismos sensibles, dentro del segundo grupo.

De manera paralela, se determinará en todo paciente hospitalizado, con las características ya descritas, niveles de hemoglobina glucosilada, para relacionarlo de manera posterior con el desarrollo de microorganismos MDR en los cultivos realizados.

Se excluye dentro de la base de datos recolectada a pacientes que padezcan alguna comorbilidad autoinmune, en tratamiento con inmunosupresores, pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia o radioterapia, en quienes se encuentre comprometida la respuesta inmunitaria, se excluyeron además a pacientes con anemia moderada, que no permitan determinar de manera adecuada los niveles de hemoglobina glucosilada, así como pacientes en terapia de reemplazo renal o que hayan recibido transfusión de hemocomponentes durante su internamiento y hasta tres meses previos.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

ACTIVIDAD	FECHA				
	Nov 2018- abril 2019	Nov 2019	Nov 2019- abril 2020	Abril- Junio 2020	Julio 2020
RECOLECCIÓN DE DATOS	X				
PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO PARA CONTINUIDAD AL AREA DE ENSEÑANZA DEL HGM // APROBACIÓN DE PROTOCOLO		X			
RECOLECCIÓN DE DATOS			X		
REDACCION DE TESIS				X	
ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS					X
CONCLUSIONES					X

Se analizaron las siguientes variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CODIFICACIÓN
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad crónica multisistémica, que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Sí / No	Cualitativa	0: No 1: Sí
Control glucémico	Glucosa en ayunas < 140 mg/dl, con HbA1c < 7%	Adecuado/ No adecuado	Cualitativa	0: No adecuado 1: Adecuado
Niveles de hemoglobina glucosilada < o > 9 %	Examen en sangre, mide la concentración promedio de glucosa en los últimos tres meses	Sí/ No	Cualitativa	0: No 1: Si
Tiempo de evolución de la enfermedad más de 10 años	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Sí/ No	Cualitativa	0: No 1: Sí

Infección identificada a cualquier nivel	Presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica, con cultivo positivo a cualquier nivel del organismo	Sí/ No	Cualitativa	0: No 1: Sí
Aislamiento de microorganismos resistentes	Microorganismos no sensibles al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas	Sí/No	Cualitativa	0: No 1: Sí

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos, se trata en primera instancia de variables cualitativas, por lo que se realizó una prueba de chi cuadrada.

Se obtuvieron los siguientes resultados.

La mayoría de los aislamientos, se realizaron en urocultivos, de pacientes que ingresaron con sintomatología irritativa urinaria o que presentaban datos de choque distributivo.

SITIOS DE INFECCIÓN MÁS FRECUENTES

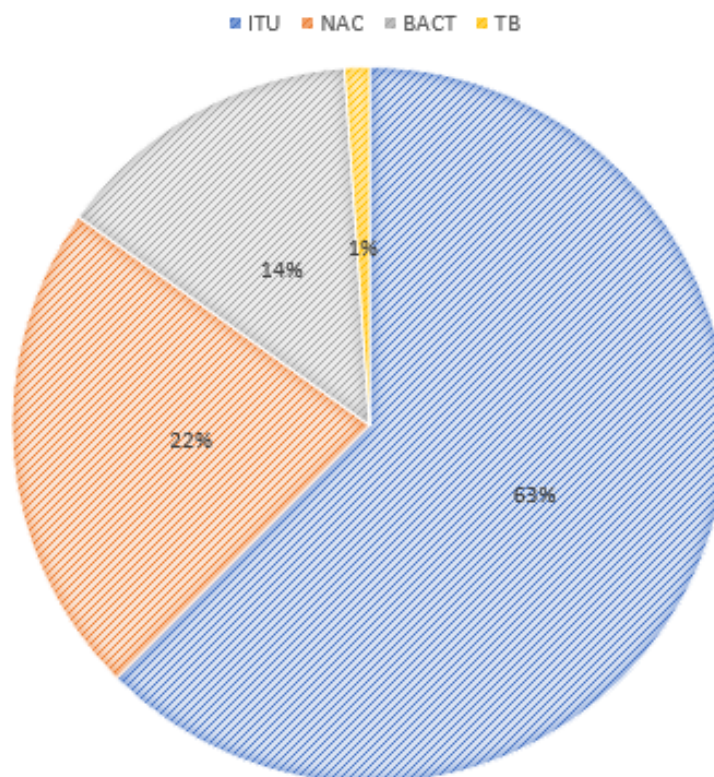


Fig. 1: Sitios de infección más frecuentes

Hasta el 63 % de los pacientes cursaban con infección de tracto urinario, con aislamientos reportados en urocultivos, 22% cursaba con infecciones respiratorias, en el 14% de los pacientes se identificaron hemocultivos positivos y 9%, cursaba con infección de tejidos blandos, como se ilustra en la figura 1

Si bien algunos pacientes cursaban con dos sitios de infección plenamente identificados, se ve un predominio importante de las infecciones urinarias.

La mayoría de los pacientes refería que no contaba con un seguimiento médico adecuado, o que cumplía el tratamiento de manera irregular, por diversos motivos.

La mayoría de los pacientes presentaban una larga evolución de la enfermedad (mayor de 10 años) Fig. 2

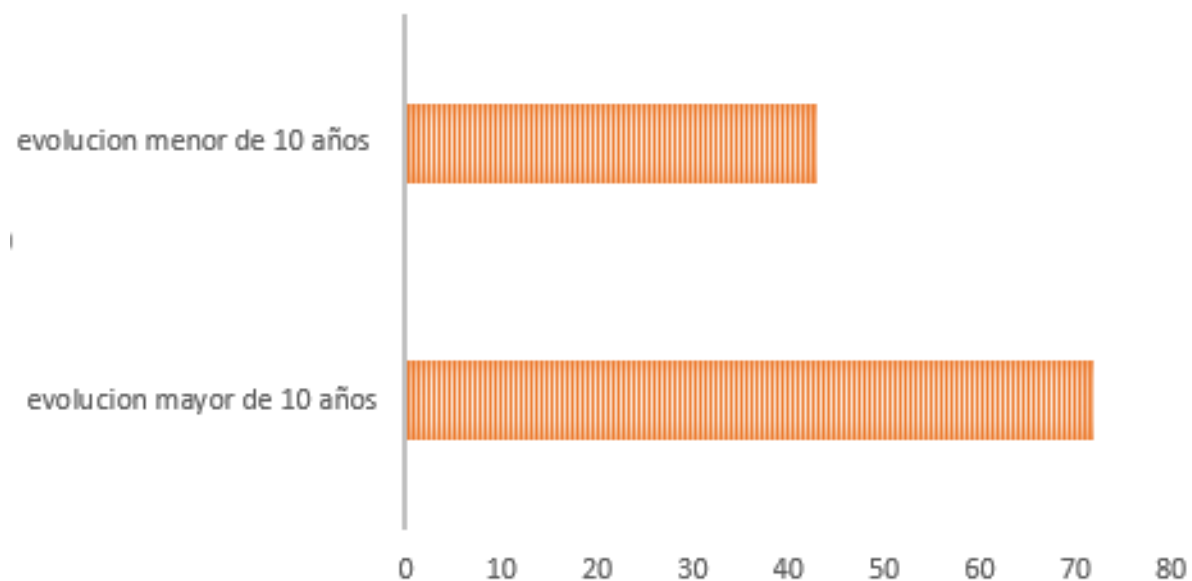


Fig. 2 Tiempo de evolución de los pacientes, mayor o menor de 10 años

HbA1c

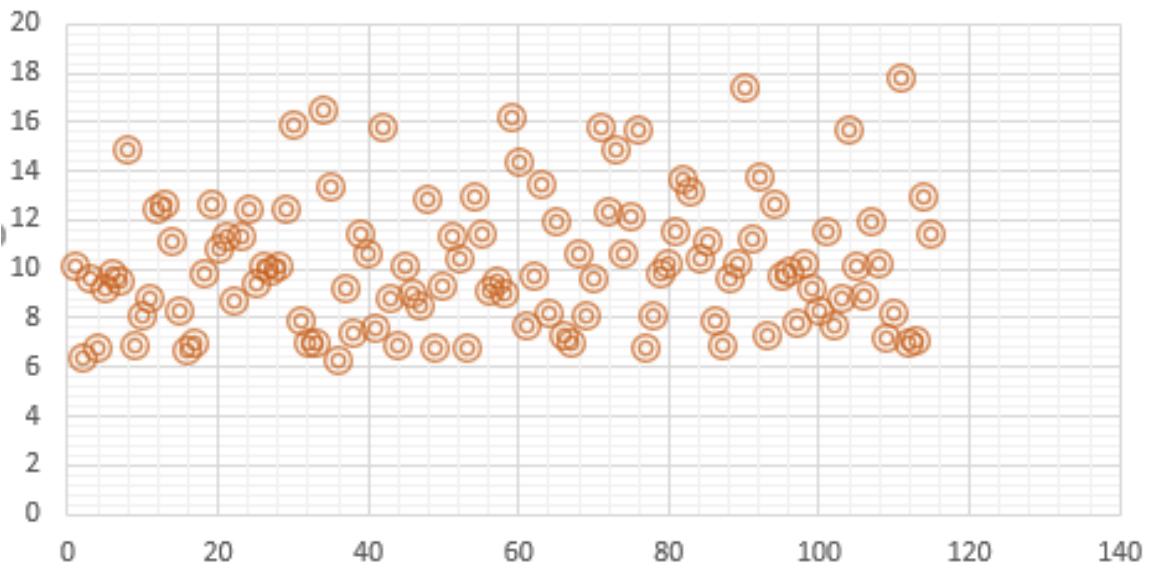


Fig. 3 Distribución de los niveles de hemoglobina glucosilada. La media fue de 10.30, con una desviación estándar de 2.72

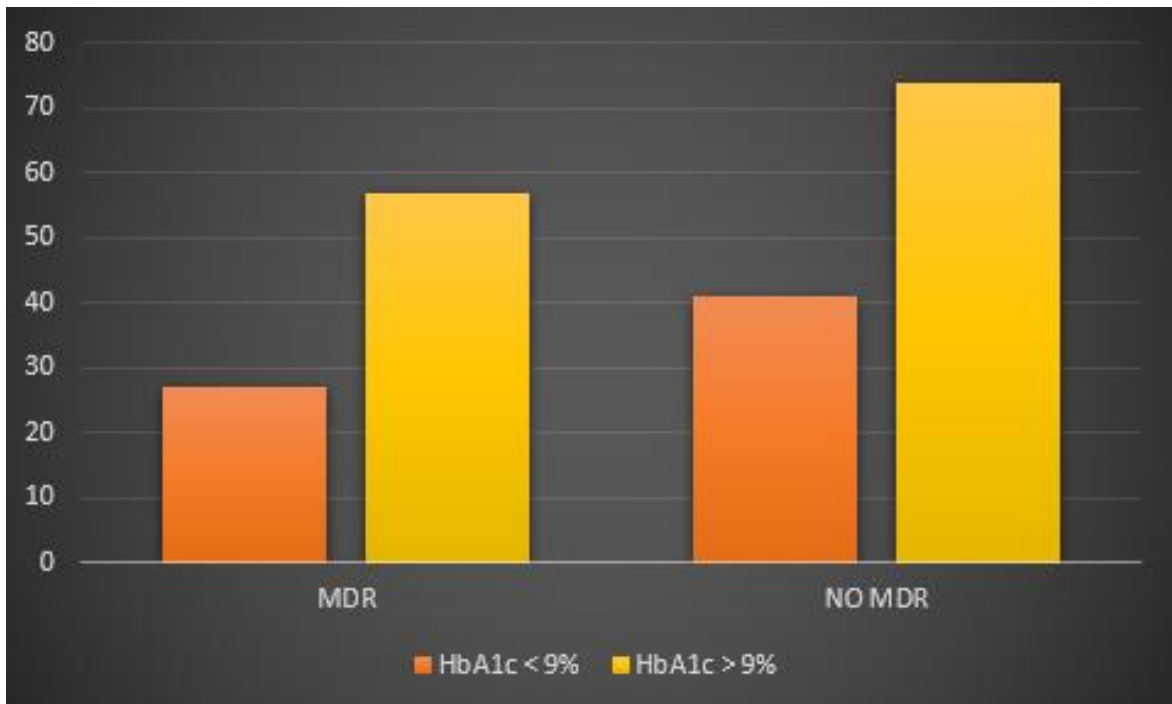


Fig. 4:

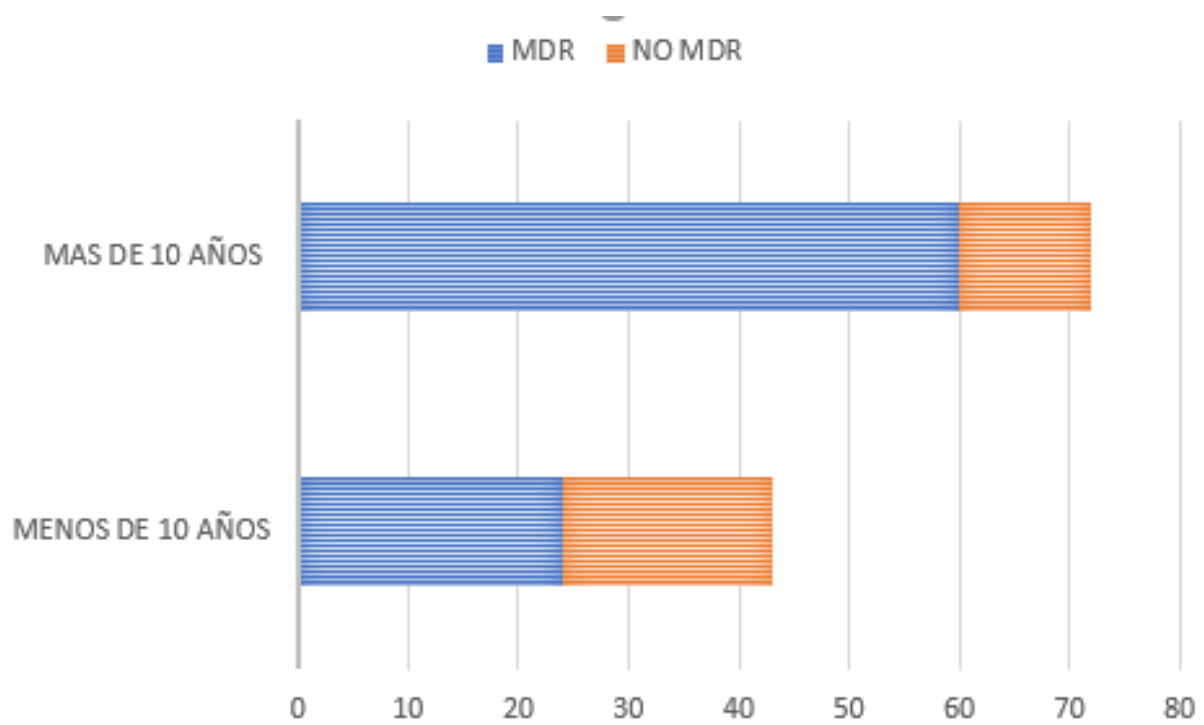


Fig. 5

	MDR	NO MDR
HbA1c < 9%	27	14
HbA1c > 9%	57	17

Se realiza prueba de chi cuadrada, se obtiene un valor de p de .1958, no significativamente estadístico para un valor de $p < .05$ (error alfa 5%)

	MDR	NO MDR
DX MENOS DE 10 AÑOS	24	19
DX MÁS DE 10 AÑOS	60	12

Se realiza un análisis estadístico con chi cuadrada, con un valor de p de .001291, lo cual se considera significativamente estadístico, para un valor de $p < .05$ (erroro alfa 5%)

DISCUSION

Como en la mayoría de la literatura revisada, se determino un predominio importante y evidente en las infecciones de tracto urinario, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo el aislamiento más común *E. coli*.

La mayoría de los pacientes, que se estudiaron, contaban con una evolución clínica mayor de 10 años, refiriendo un apego al tratamiento malo y sin un seguimiento médico y bioquímico adecuado, sin presentar adecuados cambios en el estilo de vida.

Mas de 50% de los pacientes contaban ya con tratamiento establecido a base de insulina, con otras complicaciones microvasculares diagnosticadas, se excluyó del análisis estadístico a aquellos pacientes con diagnostico de enfermedad renal crónica en etapa terminal, con terapia de sustitución renal, debido a la alteración agregada que presentan a nivel inmunológico, así como cursar con grados variables de anemia en la mayoría de los casos normocítica normocrómica, que podría comprometer el valor real e interpretación de los valores de hemoglobina glucosilada.

Se identificó un nivel medio de hemoglobina glucosilada de 10.30%, que corrobora el mal control metabólico de los pacientes analizados.

Hasta 20% de los pacientes, fueron diagnosticados durante su admisión hospitalaria, por presentar descompensación aguda (cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar) secundario a proceso infeccioso estudiado, presentando los niveles más altos de hemoglobina glucosilada en estos casos.

Hasta 37% de los pacientes presentaban una evolución clínica mayor de 10 años, de ellos hasta el 80%, con mal control y seguimiento médico, presentando incluso complicaciones graves secundarias al proceso infeccioso reportado (choque séptico/ muerte).

Según la definición de microorganismo MDR, se obtuvo hasta en el 73% de los casos, de manera más frecuente en infecciones de tracto urinario.

Al realizar el análisis estadístico de los datos, se encontró un valor significativo a la relación entre el tiempo de evolución y la posibilidad de desarrollar un proceso infeccioso secundario a un microorganismo MDR, no se encontró relación al realizar el análisis estadístico entre los niveles de hemoglobina glucosilada y aislamiento de microorganismos MDR.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 va en aumento en nuestro país, de la mano de malos hábitos alimenticios y sedentarismo, por lo que es indispensable, realizar un adecuado control y seguimiento de estos pacientes, pero también es necesario, conocer las posibles complicaciones y factores de riesgo agregados que presenta esta población, entre ellos, el aumento en la gravedad e incidencia de procesos infecciosos a cualquier nivel, que podrían en los casos leves manejarse de manera ambulatoria, con tratamientos antimicrobianos orales, sin embargo, algunos de estos casos requerirán tratamientos antibióticos intravenosos, prolongados, o presentar complicaciones graves como choque séptico y muerte.

De acuerdo con la fisiopatología revisada, a mayor descontrol metabólico, existe un mayor compromiso de la respuesta inmunitaria. Se evidencia una relación entre el tiempo de evolución mayor y el riesgo de presentar aislamiento de un microorganismo MDR, si bien, no fue así con los niveles de hemoglobina glucosilada, podría, realizarse un análisis con una base de datos más grande y tratar de encontrar algún valor de corte de la misma, que confiera un riesgo adicional.

ASPECTOS ÉTICOS:

Se considera al siguiente protocolo con riesgo mínimo, ya que nos basamos en la mayoría de los casos en información retrospectiva, con revisión del sistema de laboratorios, durante el internamiento, se toman laboratoriales necesarios y requeridos para la atención integral del paciente.

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE (INICIALES)	
GÉNERO	
EDAD	
TIPO DE CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	
AISLAMIENTO	
¿ES RESISTENTE?	
HBA1C (%)	
TIEMPO DE EVOLUCION	

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulfatai B. Olokoba, Olusegun A. Obateru, Lateefat B. Olokoba, *Oman Medical Journal*, 2012, 27 (4), 263-273
2. Yan Zheng, Sylvia H. Ley, Frank B. Hu, *Nature Endocrinology*, 2018, 14, 88-98
3. Jesus Alegre-Díaz., William Herrington, Malaquías López-Cervantes, Louisa Gnatiuc, Raul Ramirez, Michael Hill, Colin Baigent., Mark I. McCarthy, Sarah Lewington, Rory Collins, Gary Whitlock., Roberto Tapia-Conyer, Richard Peto, Pablo Kuri-Morales, and Jonathan R. Emberson, *NEJM*, 2016, 375 (2), 1961- 1971
4. Roglic G, Unwin N. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 15-9.
5. Rosalba Rojas-Martínez, Ana Basto-Abreu, Carlos A Aguilar-Salinas, Emiliano Zárate-Rojas, Salvador Villalpando, Tonatiuh Barrientos-Gutiérrez, *Salud Publica Mex* 2018;60:224-232
6. Zhaolan Liu, Chaowei Fu, Weibing Wang and Biao Xu, *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, 8:62 1-9
7. Steven E Kahn, Mark E Cooper, Stefano Del Prato, *Lancet*, 2014, 383, 1068-183
8. Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, Haffner SM, Kuusisto J, Laakso M. *Diabetes* 2009; 58: 1212–1221.
9. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. *J Clin Invest* 1999; 104: 787–94.
10. C. A. Carrera Boada, J. M. Martínez-Moreno *Nutr Hosp* 2013;28 (Supl. 2):78-87
11. DeFronzo RA. *Diabetologia* 2004; 47: 31-9.
12. DeFronzo RA. *Diabetes* 1997; 5: 177-269
13. Soo-Geun Kim, Hyun-Sul Lim, Hae-Kwan Cheong, Chong-Soon Kim, Hyun-Ju Seo, *J Korean Med Sci* 2007; 22: 968-72
14. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Hrauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW.. *Endocr Prac* 2003; 9: 240-52

15. Audrey E. Brown & Mark Walker, *Curr Cardiol Rep* (2016) 18: 75
16. Mohlke KL, Boehnke M. *Hum Mol Genet.*2015;24(R1):R85–92
17. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC, *Diabetes*, (2003) 52:102–110
18. T. Vilsbøll · J. J. Holst, *Diabetología*, (2004), 47, 357-366
19. Amparo Güemes, Pantelis Georgiou, *Bioelectronic Medicine* (2018) 4:9 2-18
20. Tong Zhou, Zheng Hu,2 Shuo Yang, Lin Sun, Zhenxiang Yu , and Guixia Wang, *Journal of Diabetes Research* (2018) 1-9
21. C. Tard, O. Rouxel, A. Lehuen, *Biomedical Journal*, (2015) vol. 38, no. 6, pp. 484–495
22. J. Berrou, S. Fougeray, M. Venotetal.,“ *PLoS One*, (2013) vol. 8, no. 4 article e62418
23. H. Sell, C. Habich, J.Eckel, *Nature Reviews Endocrinology*, (2012) vol. 8, no. 12, pp. 709–716
24. D. A. Winer, S. Winer, L. Shen et al., *Nature Medicine*, (2011) vol. 17, no. 5, pp. 610–617.
25. Juliana Casqueiro, Janine Casqueiro, Cresio Alves, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* (201) Vol 16 / Supplement 1, S27-S36
26. Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME. *Diabet Med* (2007) ;24:1168-71
27. Dooley KE, Chaisson RE. *Lancet Infect Dis* (2009) ;9:737-46
28. Stapleton A. *Am J Med* (2002) ;113:80S-4S.
29. Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, Vo L, Hyde L, Weigelt JA. *Diabetologia* (2010) ;53:914-23